

Análise dos fatores associados ao retransplante de células-tronco hematopoiéticas: estudo caso-controle*

Isabelle Campos de Azevedo^{1,2}

 <https://orcid.org/0000-0001-5322-7987>

Marcos Antonio Ferreira Júnior³

 <https://orcid.org/0000-0002-9123-232X>

Anália Andréia de Araújo Nascimento¹

 <https://orcid.org/0000-0001-7492-2735>

Allyne Fortes Vitor¹

 <https://orcid.org/0000-0002-4672-2303>

Elen Ferraz Teston³

 <https://orcid.org/0000-0001-6835-0574>

Oleci Pereira Frota³

 <https://orcid.org/0000-0003-3586-1313>

Viviane Euzébia Pereira Santos¹

 <https://orcid.org/0000-0001-8140-8320>

Destaques: **(1)** Primeiro estudo brasileiro abordando o retransplante de células-tronco hematopoiéticas (RCTH). **(2)** Apresenta evidência do perfil clínico de pacientes submetidos ao RCTH. **(3)** A razão preditiva para RCTH foi recidiva da doença. **(4)** A recidiva da doença pode estar associada ao insucesso do tratamento.

Objetivo: analisar os fatores associados ao insucesso do Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) em pacientes submetidos ao retransplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (RCTH). **Método:** estudo quantitativo do tipo caso-controle para avaliar pacientes submetidos ao RCTH. Para tanto, utilizou-se amostra pareada de dois controles para cada caso (2:1). O grupo caso foi constituído pelos prontuários de saúde com todos os pacientes que foram submetidos ao RCTH (28) e o grupo controle (56) incluiu pacientes que receberam apenas um transplante. Três variáveis nortearam o pareamento: sexo, diagnóstico e tipo de transplante. **Resultados:** vinte e quatro (85,71%) pacientes do grupo caso receberam retransplante devido a recidiva da doença e quatro (14,29%) devido a falha do enxerto. Uma diferença estatística foi encontrada na análise entre os pacientes que não usaram o ácido ursodesoxicólico, analgésicos opioides ou imunossupressores. A necessidade de um RCTH entre aqueles que usaram estes medicamentos de forma inapropriada foi 16,12, 12,79 e 4,5 vezes maior, respectivamente, do que entre os que as usaram corretamente. **Conclusão:** houve uma diferença relacionada ao motivo que levou ao retransplante e os indivíduos analisados. A conclusão é que a razão preditiva para retransplante nesta amostra foi a recidiva da doença.

Descritores: Rejeição de Enxerto; Recidiva; Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas; Transplante de Medula Óssea; Análise de Sobrevida; Epidemiologia Analítica.

* Artigo extraído da tese de doutorado "Fatores associados ao retransplante de células-tronco hematopoiéticas: um estudo caso-controle", apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Código de Financiamento 001, Brasil.

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Departamento de Enfermagem, Natal, RN, Brasil.

² Bolsista da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil.

³ Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Instituto Integrado de Saúde, Campo Grande, MS, Brasil.

Como citar este artigo

Azevedo IC, Ferreira MA Júnior, Nascimento AAA, Vitor AF, Teston EF, Frota OP, et al. Analysis of factors associated with hematopoietic stem-cell retransplantation: a case-control study. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2022;30:e3535.

[Access   ]; Available in:  . <https://doi.org/10.1590/1518-8345.5794.3535>

month day year

URL

Introdução

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é considerado uma modalidade de tratamento para hemopatias malignas, assim como outras doenças hematopoiéticas, linfáticas, e do sistema imunológico⁽¹⁾. Caracteriza-se pela infusão intravenosa de células progenitoras hematopoiéticas (CPH) para corrigir falhas quantitativas ou qualitativas da medula óssea⁽²⁾.

O TCTH pode ser classificado de acordo com seu tipo: autólogo, quando as CPH são do próprio paciente, como alogênico quando as células são de doadores (parentes ou não) com antígeno leucocitário humano (ALH) compatível, ou singênico quando as CPH são de um gêmeo idêntico. As células utilizadas para este tipo de transplante podem ser coletadas da medula óssea, sangue periférico ou sangue do cordão umbilical e placentário⁽²⁻³⁾.

É fundamental que as células infundidas proliferem no receptor de forma permanente para evitar a rejeição e garantir o sucesso do TCTH, e que o sistema imune recebido do doador tolere os tecidos do receptor para evitar infecções, doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) e outras morbidades, que podem ser graves e fatais. Além disso, o sistema imune deve estar funcionando adequadamente e o estágio da doença, suas complicações, comorbidades no momento do transplante, e assistência prestada ao longo do processo também devem ser considerados⁽⁴⁾.

Para fins deste estudo, a condição em que o TCTH não se estabelece no paciente que o recebeu e, portanto, requer um retransplante como condição terapêutica para resolver a falha da medula óssea inicial, será considerada insucesso.

O insucesso de TCTH está diretamente relacionado a todas as fases do procedimento, sendo representada pela falha ou rejeição do enxerto ou recidiva da doença, que ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes transplantados⁽⁵⁾. Um estudo conduzido na Alemanha corrobora esta estatística, considerando que 24,89% dos 229 pacientes submetidos ao TCTH entre janeiro 2005 e dezembro de 2015 precisaram de retransplante⁽⁶⁾. Não há dados epidemiológicos considerando os RCTH realizados no Brasil e este é o primeiro estudo abordando este assunto.

Nesta perspectiva, se trata de um estudo epidemiológico com o objetivo de investigar os fatores associados ao RCTH, com vistas a identificar possíveis características ou complicações que ocorreram durante o processo de transplante, que podem contribuir de forma significativa para o sucesso ou insucesso do procedimento como por exemplo DECH, falha do enxerto ou recidiva da doença, entre outros⁽⁶⁾.

A falha do TCTH pode culminar na necessidade de um retransplante, mais uma vez expondo o paciente a todos os estágios do procedimento e riscos de morbidade e mortalidade. O Retransplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (RCTH) pode ser definido como a única opção/forma de tratamento para a rejeição, falha do enxerto ou recidiva da doença com chance de aumentar a sobrevida ou promover a remissão da doença em pacientes previamente submetidos ao TCTH⁽⁷⁾. O prognóstico para pacientes com progressão da doença após o primeiro TCTH é sombrio e o RCTH é uma opção com potencial de cura⁽⁸⁾.

Ao considerar que o perfil epidemiológico dos pacientes, assim como os fatores associados a um retransplante, varia de acordo com a doença subjacente e o curso clínico do tratamento, este estudo foi norteado pela seguinte questão de pesquisa: as características clínicas e sociodemográficas estão associadas às características do retransplante de células-tronco hematopoiéticas?

Este estudo se justifica pela complexidade envolvida no procedimento do TCTH⁽⁹⁾ e também porque a identificação de variáveis que impõem riscos ao RCTH demandam uma investigação minuciosa. Por sua vez, há a necessidade de conduzir estudos longitudinais como este para identificar e analisar fatores intrínsecos ao processo de retransplante e produzir conhecimento que subsidie a assistência à saúde, o desenvolvimento ou aprimoramento dos protocolos institucionais e políticas públicas para o funcionamento efetivo dos serviços de transplante.

Neste contexto, espera-se que os resultados apresentados aqui contribuam para sistematizar e aprimorar a organização e planejamento da assistência prestada aos pacientes submetidos ao TCTH, promover o treinamento de profissionais da saúde, especialmente enfermeiros(as), com vistas a capacitá-los(as) para a prestação de cuidados especializados em TCTH e suas interfaces com base na identificação dos fatores que levam ao RCTH, e na prevenção de complicações associadas.

Portanto, este estudo objetiva analisar os fatores associados ao insucesso do transplante de células-tronco hematopoiéticas em pacientes submetidos ao RCTH.

Método

Desenho do estudo

Estudo quantitativo do tipo caso-controle, analítico, observacional, longitudinal e individuado com proporção de 1 caso/2 controles em pacientes submetidos ao TCTH. O guia *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)* para estudos observacionais foi utilizado, como recomendado pela *EQUATOR network*.

Local e período do estudo

O estudo foi conduzido em um hospital de referência de alta complexidade localizado em Natal/RN, Brasil, autorizado, acreditado e qualificado a partir de 2004 para conduzir TCTH pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Os dados foram coletados entre julho e agosto de 2018.

Participantes

A amostra incluiu todos os pacientes com prontuários de saúde cadastrados e que foram submetidos ao TCTH no serviço em questão entre janeiro de 2008 e dezembro de 2017, ou seja, 10 anos de procedimentos. Este recorte temporal se justifica pelo fato de que os prontuários referentes aos anos de 2004 a 2007 não foram cadastrados no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico.

A população do estudo inclui todos os prontuários cadastrados no serviço, com uma amostra inicial de 389 prontuários de pacientes que receberam TCTH, independente do tipo de transplante realizado. No entanto, cinco destes foram excluídos por inelegibilidade ou informações incompletas. Depois de excluir os prontuários inelegíveis; ou com informação incompleta, o coorte final consistiu de 384 prontuários de pacientes que receberam TCTH.

Trinta e um indivíduos do total de pacientes que receberam um RCTH foram caracterizados como o grupo caso, e aqueles com o registro de um único transplante

compuseram o grupo controle. Três casos foram excluídos da amostra porque não foi possível compará-los aos controles disponíveis na população de estudo: um deles com o diagnóstico de trombocitemia essencial, outro com síndrome mielodisplásica, e o último com diagnóstico de mieloma múltiplo, um dos tipos de câncer hematológico mais prevalente; no entanto o tipo de transplante realizado foi alogênico devido à impossibilidade de utilizar o CPH do próprio paciente para TCTH autólogo, totalizando 28 casos.

O emparelhamento amostral buscou máxima similaridade entre os indivíduos. O grupo controle foi estabelecido comparando as variáveis sexo, diagnóstico e tipo de TCTH realizado. A variável idade foi usada para proporcionar maior similaridade entre as idades dos casos e controles, considerando que as idades não eram exatamente a mesma entre alguns pares, mas aproximadas.

A variável de registro foi utilizada como informação adicional para melhor diferenciar os prontuários e minimizar o viés de seleção. É importante destacar que faz parte da amostra prontuários de 12 crianças e adolescentes, e que estes foram pareados entre si para que o grau de semelhança fosse atendido. Nesse contexto, a amostra final foi composta por 84 pacientes, sendo 28 casos e 56 controles, estes últimos extraídos dos 353 prontuários restantes. Foi elaborado um fluxograma apresentado na Figura 1 para melhor compreensão da seleção dos prontuários por grupo.

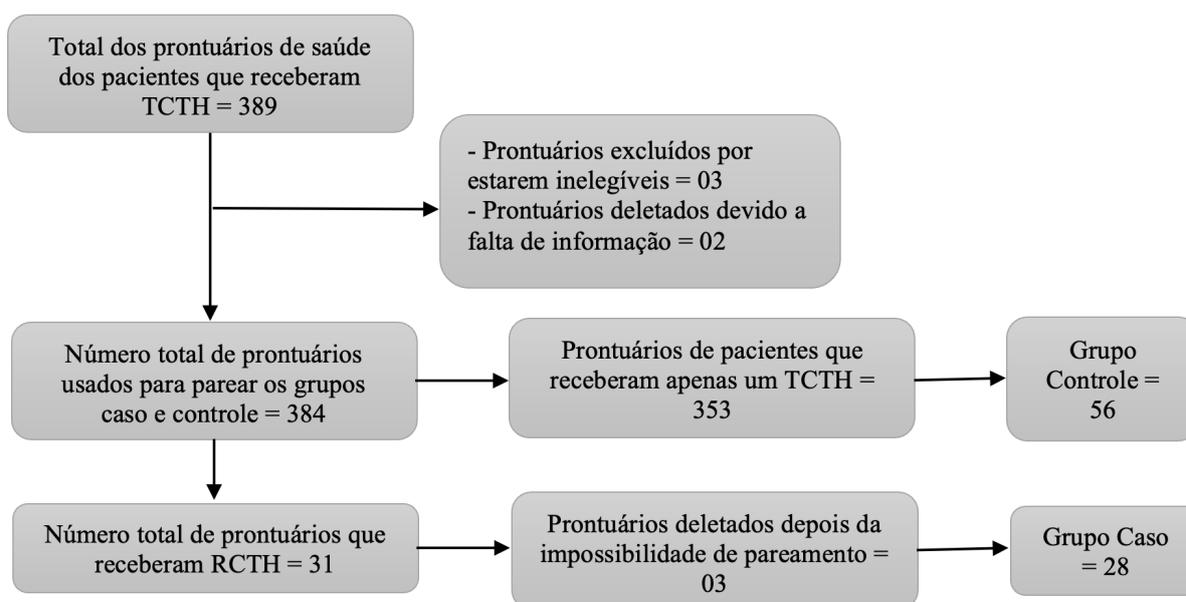


Figura 1 – Fluxograma de síntese da seleção dos prontuários que compuseram os grupos caso e controle. Natal, RN, Brasil, 2019 (n=84)

Os critérios de inclusão para o grupo de casos foram: pacientes submetidos a RCTH autólogo, alogênico ou singênico, independentemente da idade ou sexo. Os critérios de inclusão para o grupo de controle foram: pacientes submetidos a apenas um TCTH autólogo, alogênico ou singênico independentemente da idade ou sexo.

Coleta de dados e variáveis

O instrumento de coleta de dados abordou variáveis sociodemográficas e clínicas: data e local de nascimento, local de residência, idade, sexo, raça, escolaridade, estado civil, profissão, situação com o serviço de transplante, tempo entre a admissão e TCTH, duração do seguimento pelo serviço de transplante, diagnóstico/doença subjacente, tipo de RCTH realizado, tipo de células infundidas, motivo/indicação para o transplante, toxicidades apresentadas, tratamentos administrados, presença de DECH aguda ou crônica e sobrevida do(a) paciente transplantado. Vale ressaltar que todas as variáveis foram coletadas dos prontuários de saúde.

Os pesquisadores que coletaram os dados receberam treinamento em duas etapas: a primeira etapa envolveu o objeto de estudo e suas interfaces e a segunda focou no instrumento de coleta de dados e suas especificidades. Os pesquisadores estavam cegos aos objetivos do estudo assim como em relação a hipótese a ser testada com o intuito de minimizar viés de confusão numa tentativa de fazer qualquer associação entre as respostas.

Processamento e análise dos dados

As tabelas foram construídas com as frequências absolutas e relativas por sexo e total, as médias e desvios padrão para descrever a amostra. O teste Qui-quadrado foi usado para testar significância estatística. O teste exato de Fisher foi realizado para calcular a probabilidade de associação entre as características analisadas e o grupo caso, de acordo com a natureza de cada variável, enquanto que o teste U de Mann-Whitney foi adotado para comparar as tendências centrais de duas amostras de tamanhos iguais e independentes e comparar dois grupos pareados ou não para verificar se pertencem à mesma população, e cujos requisitos para aplicação do teste t de Student não foram atendidos. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para verificar a normalidade dos dados.

Análises bivariadas e multivariadas foram realizadas para avaliar a associação entre as variáveis selecionadas e estimar a magnitude do *Odds Ratio* (OR), respectivamente. A razão de verossimilhança, os testes de Wald e *Pseudo R*² (Cox e Snell = 0,240; Nagelkerke = 0,333) foram usados para garantir a significância das variáveis nos modelos de Regressão Logística, assim como o teste de

hipótese para determinar se as variáveis independentes no modelo apresentavam relação significativa com a variável dependente.

Uma variável dependente (retransplante de células-tronco hematopoiéticas = Y) foi adotada para a regressão logística, verificando-se a influência de uma ou mais variáveis independentes, causais ou explicativas (X₁, X₂, X₃,...) na variável dependente. A seguinte equação foi usada para esta análise: $Y_i = \beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \dots + \beta_i X_{ii} + \epsilon_i$

Ao analisar o modelo final de regressão logística, a estatística Qui-quadrado dos resíduos (*Overall Statistics*) apresentou um p-valor >0.05, ou seja, nenhuma das variáveis excluídas do modelo contribuiriam significativamente para o poder preditivo do modelo. Verificou-se que o p-valor >0.05 não foi estatisticamente significativo no teste Hosmer-Lemeshow, o que indica que foi obtido um bom ajuste do modelo final. Portanto, concluiu-se que o modelo de regressão logística ajustado final foi adequado.

Os cálculos de sobrevida foram realizados aplicando-se o método de Kaplan-Meier com o ponto de entrada inicial do(a) paciente no estudo sendo a data do TCTH e o último evento como ponto final, i.e., óbito, abandono, seguimento no momento da coleta de dados, ou tratamento finalizado. O método estatístico *log-rank* foi utilizado para comparar as taxas de sobrevida pelas variáveis a serem listadas. O nível de significância adotado em todas as análises foi 0.05.

Aspectos éticos

Atendendo à Resolução Nº. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, que regulamenta pesquisa com seres humanos, submetemos o Protocolo de Pesquisa deste estudo ao Comitê de Ética da Universidade Federal do Rio Grande do Norte para avaliação de seus aspectos éticos e metodológicos⁽¹⁰⁾, o qual foi aprovado em 18 de abril de 2018 sob o parecer 2.596.384 e CAAE: 80927417.9.0000.5537.

Resultados

A idade variou entre dois e 55 anos e a média foi 34.11 anos (\pm 14.20) (Tabela 1); 51 (60,71%) participantes eram homens; 65 (77,38%) moravam no estado do Rio Grande do Norte; 41 (48,81%) eram casados, e 49 (58,33%) estavam empregados. A idade média era 34 anos e esta variável apresentou variância significativa. Desta forma, para melhor organizar esta informação na Tabela 1, considerou-se duas faixas etárias: até 35 anos e acima de 35 anos. A idade foi considerada uma variável contínua para cálculos de associação e outros.

Do total, 42 (50,00%) pacientes receberam atendimento no setor de TCTH por aproximadamente 21 meses e 43 (51,19%; $p < 0,001$) esperaram até 15 dias entre o início do regime de condicionamento até o primeiro TCTH.

A Tabela 1 apresenta os diagnósticos que culminaram em RCTH. Trinta e cinco (41,67%) dos pacientes foram à óbito; 16 (57,14%) destes óbitos ocorreram entre pacientes retransplantados. As causas de morte mais prevalentes foram sepse, 28 (33,34%), falência de múltiplos órgãos, 14 (16,67%), e infecção pulmonar em oito (9,52%) pacientes. Além disso, foram realizados 51 (60,71%) TCTHs alogênicos, 17 (60,71%) destes foram retransplantes (Tabela 1).

O TCTH alogênico ocorreu em 39 (76,47%) indivíduos; a fonte de CPH mais frequente foi sangue periférico em 64 (85,33%) TCTHs; e o motivo mais indicado para retransplante foi recidiva da doença, em 24 (85,71%) indivíduos. Além disso, RCTH alogênico foi realizado em 26 (92,86%) pacientes, sendo de familiares em 21 (75,00%) casos com CPH de sangue periférico (75,00%). Os pacientes que desenvolveram DECH tinham 9,17 vezes mais chances de receber um RCTH.

O tempo médio para a realização do retransplante foi de 14,74 meses, e o motivo mais prevalente para o TCTH foi recidiva da doença (24; 85,14%), enquanto 42 (50,00%) pacientes tiveram sobrevida de 17 meses.

Tabela 1 – Análise bivariada entre desempenho e não desempenho do RCTH e variáveis independentes (n=84). Natal, RN, Brasil, 2019

Variáveis	Grupos				Odds Ratio [95%IC ¹]	p [†]
	Caso (n=28)		controle (n=56)			
	n	%	n	%		
Sexo						
Masculino	17	60,71	34	60,71	1,00 [0,39; 2,53]	1,000 [‡]
Feminino	11	39,29	22	39,29		
Faixa etária						
Até 35 anos	13	46,43	26	46,43	1,00 [0,40; 2,48]	1,000 [‡]
Acima de 35 anos	15	53,57	30	53,57		
Diagnósticos						
Leucemia mielóide aguda	8	28,57	16	28,57	--	1,000 [‡]
Linfoma não-Hodgkin	6	21,43	12	21,43		
Mieloma múltiplo	5	17,86	10	17,86		
Leucemia linfoblástica aguda	4	14,29	8	14,29		
Anemia aplástica	3	10,71	6	10,71		
Doença de Hodgkin	1	3,57	2	3,57		
Leucemia mielóide crônica	1	3,57	2	3,57		
Tipo de TCTH[§]						
Alogênico	17	60,71	34	60,71	1,00 [0,39; 2,53]	1,000 [‡]
Autólogo	11	39,29	22	39,29		
DECH						
Não	24	85,71	55	98,21	9,17 [0,97; 86,38]	0,040 [¶]
Sim	4	14,29	1	1,79		
Situação com RGH^{**}						
Tratamento finalizado	12	42,86	37	66,07	0,38 [0,15; 0,97]	0,042[‡]
Óbito	16	57,14	19	33,93		
Seguimento até TCTH						
Até 15 dias	17	39,53	26	60,47	1,78 [0,71; 4,49]	0,217 [‡]
Mais de 15 dias	11	26,83	30	73,17		

(continua na próxima página...)

Variáveis	Grupos				Odds Ratio [95%IC]	p [†]
	Caso (n=28)		controle (n=56)			
	n	%	n	%		
Tempo total de seguimento no serviço de TCTH[§]						
Até 21 meses	12	28,57	30	71,43	0,65 [0,26; 1,62]	0,355 [†]
Mais que 21 meses	16	38,10	26	61,90		
Sobrevida						
Até 17,5 meses	13	30,95	29	69,05	0,81 [0,32; 2,00]	0,643 [†]
Mais que 17,5 meses	15	35,71	27	64,29		

*Intervalo de Confiança; †p-valor; ‡Teste Qui-quadrado; §Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas; ||Doença do Enxerto contra Hospedeiro; ¶Teste exato de Fisher; **Hospital Rio Grande

Vinte e quatro (85,71%) pacientes do grupo de caso receberam retransplantes devido à recidiva da doença, e quatro (14,29%) por falha do enxerto. Ao considerar o número médio de meses de seguimento realizado pelo serviço de transplante (29,26; $p < 0,001$) e a situação com o serviço em relação aos óbitos (OR = 0,38; IC = 95%: 0,15-0,97; $p = 0,042$), respectivamente, pudemos inferir que quanto mais longa a internação hospitalar, maiores as chances do(a) paciente ser retransplantado e evoluir a óbito. A razão é que a permanência hospitalar neste contexto está diretamente relacionada a complicações graves, como infecção ou sepse, que levam à falha do enxerto e recidiva da doença.

A Tabela 2 apresenta as variáveis referentes aos medicamentos que levaram os pacientes a uma maior chance de retransplante. Além disso, uma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os pacientes que receberam um TCTH e os que desenvolveram comorbidades geniturinárias, toxicidades hematológicas ou edema. As chances desses pacientes serem retransplantados eram respectivamente 3,32, 3,22 e 2,81 vezes maiores, quando comparados aos pacientes que não desenvolveram as comorbidades e toxicidades mencionadas acima.

Tabela 2 – Análise bivariada dos medicamentos administrados e toxicidades apresentadas de acordo com os grupos estudados (n=84). Natal, RN, Brasil, 2019

Variáveis	Grupos				Odds Ratio [95%IC]	p [†]
	caso (n=28)		controle (n=56)			
	n	%	n	%		
Medicamentos administrados						
Ácido ursodesoxicólico						
sim	27	96,43	35	62,50	16,12 [2,05-128,12]	0,001 [†]
Não	1	3,57	21	37,50		
Imunossupressores						
sim	24	85,71	32	57,14	4,50 [1,38-14,69]	0,009 [†]
Não	4	14,29	24	42,86		
Toxicidades apresentadas						
Geniturinário						
Sim	9	32,14	7	12,50	3,32 [1,08; 10,17]	0,031 [†]
Não	19	67,86	49	87,50		
Hematológico						
Sim	21	75,00	27	48,21	3,22 [1,18; 8,79]	0,019 [†]
Não	7	25,00	29	51,79		

(continua na próxima página...)

Variáveis	Grupos				Odds Ratio [95%IC [†]]	p [‡]
	caso (n=28)		controle (n=56)			
	n	%	n	%		
Edema						
Sim	19	67,86	24	42,86	2,81 [1,08; 7,30]	0,031[‡]
Não	9	32,14	32	57,14		
Oftalmológico						
Sim	8	28,57	7	12,50	2,80 [0,90; 8,75]	0,070 [‡]
Não	20	71,43	49	87,50		
Sepse						
Sim	8	28,57	8	14,29	2,40 [0,79; 7,28]	0,116 [‡]
Não	20	71,43	48	85,71		

[†]Intervalo de Confiança; [‡]p-valor; [§]Teste Qui-quadrado

Uma diferença estatística foi encontrada na análise entre os pacientes que não usaram ácido ursodesoxicólico ou imunossupressores. As chances de ser submetido a um RCTH entre aqueles que usaram esses medicamentos inapropriadamente devido a não aderência ao tratamento foram 16,12 e 4,5 vezes maior, respectivamente, do que entre aqueles que usaram os medicamentos corretamente. Note que estes medicamentos são obrigatórios nos protocolos de transplante e retransplante alogênicos. Não aderência ao ácido ursodesoxicólico e imunossupressores foi encontrada em 51 (60,71%) prontuários.

Retransplante foi considerado uma variável dependente para a aplicação do modelo de regressão logística adotado neste estudo, e os grupos foram codificados como controle (0) ou caso (1). A variável dependente foi subsequentemente convertida em razão de probabilidade e depois em uma variável baseada em logarítmica. As variáveis que se mostraram estaticamente significantes ($p < 0,05$) foram organizadas num modelo de regressão logística múltipla, o que em princípio assumiu um p-valor $< 0,20$ para analisá-las em conjunto (Tabela 3).

Tabela 3 – Regressão logística múltipla ajustada de acordo com as variáveis que apresentaram significância estatística agrupadas ao desfecho do retransplante (n=84). Natal, RN, Brasil, 2019

Variáveis	Frequência		Odds Ratio [95%IC [†]]	p [‡]
Diagnóstico				
Leucemia mielóide aguda		24	1 [‡]	
Leucemia mielóide crônica		3	1 [‡]	
Leucemia linfoblástica aguda		12	1 [‡]	1,000 [§]
Linfoma não-Hodgkin		18	1 [‡]	
Doença de Hodgkin		3	1 [‡]	
Mieloma múltiplo		15	1 [‡]	
Anemia aplástica		9	0	
Toxicidades				
Hematológica	Sim	48	1 [‡]	3,22 [1,18; 8,79]
	Não	36	0	
Edema	Sim	43	1 [‡]	2,81 [1,08; 7,30]
	Não	41	0	

(continua na próxima página...)

Variáveis		Frequência		Odds Ratio [95%IC ^a]	p [†]																																																																																																			
Comorbidades																																																																																																								
DECH [¶]	Sim	5	1 [‡]	9,17 [0,97; 86,38]	0,040 [§]																																																																																																			
	Não	79	0			Infecções						Geniturinárias	Sim	16	1 [‡]	3,32 [1,08; 10,17]	0,031[§]	Não	68	0	Sepse	Sim	16	1 [‡]	6,03 [1,386-26,205]	0,017[§]	Não	68	0	Medicamentos usados						Vitaminas e suplementos	Sim	67	1 [‡]	2,78 [0,72;10,63]	0,124 [§]	Não	17	0	Ácido biliar	Sim	62	1 [‡]	24,32 [27,321; 261,608]	0,004[§]	Não	22	0	Antianêmicos	Sim	35	1 [‡]	2,60 [1,02; 6,58]	0,042[§]	Não	49	0	Anti-hemorrágico	Sim	33	1 [‡]	1,95 [0,77; 4,91]	0,155 [§]	Não	51	0	Anticoagulante	Sim	20	1 [‡]	3,12 [0,91;7,17]	0,046 [§]	Não	64	0	Diuréticos de alça	Sim	55	1 [‡]	2,56 [0,90;7,29]	0,074 [§]	Não	29	0	Antiviral	Sim	79	1 [‡]	0,164 ^{**}	--	Não	5	0	Imunossupressor	Sim	56	1 [‡]	4,50 [1,38;14,69]	0,009[§]
Infecções																																																																																																								
Geniturinárias	Sim	16	1 [‡]	3,32 [1,08; 10,17]	0,031[§]																																																																																																			
	Não	68	0			Sepse	Sim	16	1 [‡]	6,03 [1,386-26,205]	0,017[§]	Não	68	0	Medicamentos usados						Vitaminas e suplementos	Sim	67	1 [‡]	2,78 [0,72;10,63]	0,124 [§]	Não	17	0	Ácido biliar	Sim	62	1 [‡]	24,32 [27,321; 261,608]	0,004[§]	Não	22	0	Antianêmicos	Sim	35	1 [‡]	2,60 [1,02; 6,58]	0,042[§]	Não	49	0	Anti-hemorrágico	Sim	33	1 [‡]	1,95 [0,77; 4,91]	0,155 [§]	Não	51	0	Anticoagulante	Sim	20	1 [‡]	3,12 [0,91;7,17]	0,046 [§]	Não	64	0	Diuréticos de alça	Sim	55	1 [‡]	2,56 [0,90;7,29]	0,074 [§]	Não	29	0	Antiviral	Sim	79	1 [‡]	0,164 ^{**}	--	Não	5	0	Imunossupressor	Sim	56	1 [‡]	4,50 [1,38;14,69]	0,009[§]	Não	28	0												
Sepse	Sim	16	1 [‡]	6,03 [1,386-26,205]	0,017[§]																																																																																																			
	Não	68	0			Medicamentos usados						Vitaminas e suplementos	Sim	67	1 [‡]	2,78 [0,72;10,63]	0,124 [§]	Não	17	0	Ácido biliar	Sim	62	1 [‡]	24,32 [27,321; 261,608]	0,004[§]	Não	22	0	Antianêmicos	Sim	35	1 [‡]	2,60 [1,02; 6,58]	0,042[§]	Não	49	0	Anti-hemorrágico	Sim	33	1 [‡]	1,95 [0,77; 4,91]	0,155 [§]	Não	51	0	Anticoagulante	Sim	20	1 [‡]	3,12 [0,91;7,17]	0,046 [§]	Não	64	0	Diuréticos de alça	Sim	55	1 [‡]	2,56 [0,90;7,29]	0,074 [§]	Não	29	0	Antiviral	Sim	79	1 [‡]	0,164 ^{**}	--	Não	5	0	Imunossupressor	Sim	56	1 [‡]	4,50 [1,38;14,69]	0,009[§]	Não	28	0																					
Medicamentos usados																																																																																																								
Vitaminas e suplementos	Sim	67	1 [‡]	2,78 [0,72;10,63]	0,124 [§]																																																																																																			
	Não	17	0			Ácido biliar	Sim	62	1 [‡]	24,32 [27,321; 261,608]	0,004[§]	Não	22	0	Antianêmicos	Sim	35	1 [‡]	2,60 [1,02; 6,58]	0,042[§]	Não	49	0	Anti-hemorrágico	Sim	33	1 [‡]	1,95 [0,77; 4,91]	0,155 [§]	Não	51	0	Anticoagulante	Sim	20	1 [‡]	3,12 [0,91;7,17]	0,046 [§]	Não	64	0	Diuréticos de alça	Sim	55	1 [‡]	2,56 [0,90;7,29]	0,074 [§]	Não	29	0	Antiviral	Sim	79	1 [‡]	0,164 ^{**}	--	Não	5	0	Imunossupressor	Sim	56	1 [‡]	4,50 [1,38;14,69]	0,009[§]	Não	28	0																																				
Ácido biliar	Sim	62	1 [‡]	24,32 [27,321; 261,608]	0,004[§]																																																																																																			
	Não	22	0			Antianêmicos	Sim	35	1 [‡]	2,60 [1,02; 6,58]	0,042[§]	Não	49	0	Anti-hemorrágico	Sim	33	1 [‡]	1,95 [0,77; 4,91]	0,155 [§]	Não	51	0	Anticoagulante	Sim	20	1 [‡]	3,12 [0,91;7,17]	0,046 [§]	Não	64	0	Diuréticos de alça	Sim	55	1 [‡]	2,56 [0,90;7,29]	0,074 [§]	Não	29	0	Antiviral	Sim	79	1 [‡]	0,164 ^{**}	--	Não	5	0	Imunossupressor	Sim	56	1 [‡]	4,50 [1,38;14,69]	0,009[§]	Não	28	0																																													
Antianêmicos	Sim	35	1 [‡]	2,60 [1,02; 6,58]	0,042[§]																																																																																																			
	Não	49	0			Anti-hemorrágico	Sim	33	1 [‡]	1,95 [0,77; 4,91]	0,155 [§]	Não	51	0	Anticoagulante	Sim	20	1 [‡]	3,12 [0,91;7,17]	0,046 [§]	Não	64	0	Diuréticos de alça	Sim	55	1 [‡]	2,56 [0,90;7,29]	0,074 [§]	Não	29	0	Antiviral	Sim	79	1 [‡]	0,164 ^{**}	--	Não	5	0	Imunossupressor	Sim	56	1 [‡]	4,50 [1,38;14,69]	0,009[§]	Não	28	0																																																						
Anti-hemorrágico	Sim	33	1 [‡]	1,95 [0,77; 4,91]	0,155 [§]																																																																																																			
	Não	51	0			Anticoagulante	Sim	20	1 [‡]	3,12 [0,91;7,17]	0,046 [§]	Não	64	0	Diuréticos de alça	Sim	55	1 [‡]	2,56 [0,90;7,29]	0,074 [§]	Não	29	0	Antiviral	Sim	79	1 [‡]	0,164 ^{**}	--	Não	5	0	Imunossupressor	Sim	56	1 [‡]	4,50 [1,38;14,69]	0,009[§]	Não	28	0																																																															
Anticoagulante	Sim	20	1 [‡]	3,12 [0,91;7,17]	0,046 [§]																																																																																																			
	Não	64	0			Diuréticos de alça	Sim	55	1 [‡]	2,56 [0,90;7,29]	0,074 [§]	Não	29	0	Antiviral	Sim	79	1 [‡]	0,164 ^{**}	--	Não	5	0	Imunossupressor	Sim	56	1 [‡]	4,50 [1,38;14,69]	0,009[§]	Não	28	0																																																																								
Diuréticos de alça	Sim	55	1 [‡]	2,56 [0,90;7,29]	0,074 [§]																																																																																																			
	Não	29	0			Antiviral	Sim	79	1 [‡]	0,164 ^{**}	--	Não	5	0	Imunossupressor	Sim	56	1 [‡]	4,50 [1,38;14,69]	0,009[§]	Não	28	0																																																																																	
Antiviral	Sim	79	1 [‡]	0,164 ^{**}	--																																																																																																			
	Não	5	0			Imunossupressor	Sim	56	1 [‡]	4,50 [1,38;14,69]	0,009[§]	Não	28	0																																																																																										
Imunossupressor	Sim	56	1 [‡]	4,50 [1,38;14,69]	0,009[§]																																																																																																			
	Não	28	0																																																																																																					

^aIntervalo de Confiança; [†]p-valor; [‡]Sim; [§]Teste Qui-quadrado; ^{||}Não; [¶]Doença do Enxerto contra Hospedeiro; ^{**}Teste exato de Fisher

O modelo ajustado mostrou que o maior peso para o diagnóstico foi apresentado para o grupo caso, de modo que apenas a Anemia Aplástica não apresentou diferença estatística entre os grupos. As outras variáveis testadas relacionaram-se à chance de realizar o RCTH em menor ou maior proporção, de acordo com os resultados apresentados na Tabela 3.

O modelo final de regressão logística múltipla apresentou nível de significância com p-valor <0,05, com evidência estatística de associação para o grupo caso com as variáveis sepse e ácido biliar. Portanto, a chance dos pacientes acometidos por sepse que usaram ácido biliar de serem submetidos a um retransplante foi maior do que entre os pacientes que não desenvolveram sepse e nem usaram tais medicamentos.

Vale ressaltar que a Hipótese 1 "Variáveis clínicas e sociodemográficas estão associadas com a necessidade

de receber um RCTH entre pacientes submetidos a um TCTH", foi testada e aceita.

A probabilidade de sobrevivência acumulada foi calculada a partir do total de pacientes investigados neste estudo (n = 84), dos quais 49 (58,33%) completaram o tratamento e receberam alta hospitalar, enquanto que 35 (41,67%) evoluíram a óbito. O ponto zero (início) foi considerado a entrada do(a) paciente no serviço em questão para o início do tratamento, e o encerramento foi caracterizado pelo término do tratamento (alta hospitalar) ou óbito. O tempo de sobrevivência mínimo foi de 6,67 meses, e o máximo foi 91,7 meses. A média de sobrevivência global (SG) foi 26,97 meses e 50% da amostra teve uma SG de 17,55 meses.

Em geral, quanto maior o número de meses, mais baixa a SG. A Figura 2 apresenta a curva de SG do total dos indivíduos analisados neste estudo.

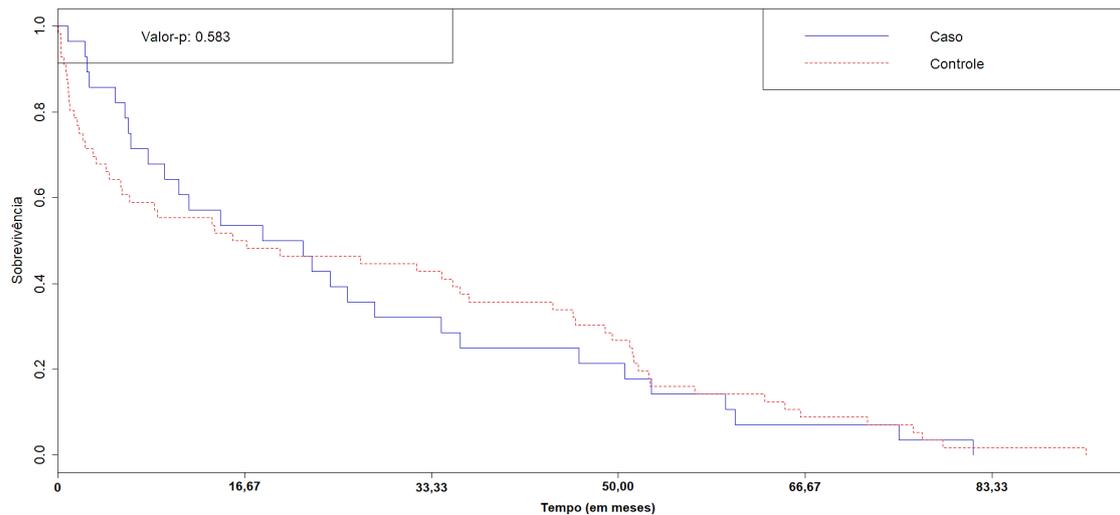


Figura 2 – Curva de sobrevida global entre os grupos de *caso* e *controle*. Natal, RN, Brasil, 2019 (n=84)

Não houve diferença estatisticamente significativa para a SG entre os grupos ($Log\text{-rank} = 0,583$). Ao determinar a sobrevida por grupo de estudo, pudemos observar que a curva permaneceu similar para ambos até o desfecho (Figura 2), independente do tratamento ter sido concluído ou evoluído a óbito, com uma pequena diferença para o grupo de controle: a SG do grupo de controle foi até 91,7 meses enquanto que no grupo de caso foi de aproximadamente 80 meses.

Discussão

O perfil epidemiológico dos pacientes transplantados revela uma discreta predominância do sexo masculino com o diagnóstico de leucemia mielóide aguda, enquanto que a principal causa de morte foi sepse. Os dados sociodemográficos relatados por um estudo multicêntrico conduzido na Europa e que acompanhou retrospectivamente pacientes com recidiva de leucemia aguda após o primeiro TCTH, são similares aos encontrados neste estudo em que a idade média dos pacientes foi de 36,76 anos, 58,04% do sexo masculino; 21% apresentou ± 24 meses de sobrevida; 90% pacientes foram a óbito, e as causas mais frequentes foram doença progressiva em 136 (55,06%), sepse em 34 (13,76%), e DECH em 29 (11,74%) indivíduos⁽¹¹⁾.

O RCTH é considerado um procedimento complexo e agressivo porque expõe os pacientes a um novo regime de condicionamento e toxicidades debilitantes. Assim como no primeiro transplante, esta fase demanda cuidados específicos, tendo uma equipe multidisciplinar oferecendo suporte assistencial durante a hospitalização e no pós-transplante com atendimento ambulatorial. O tratamento é longo e envolve riscos que predisõem o paciente a

uma grande gama de complicações que precisam ser administradas de forma a evitar que ameacem a sobrevida e qualidade de vida dos pacientes⁽¹²⁻¹³⁾.

Assim como no pós-TCTH, o pós transplante alogênico pode apresentar algumas complicações como por exemplo infecções, toxicidades, DECH e falha do enxerto, que compreendem as principais causas de longos períodos de hospitalização e morte⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. Os mecanismos celulares e moleculares que medeiam a rejeição de enxerto também são gatilhos para o desenvolvimento de DECH e o controle é feito com o uso de imunossuppressores. Estas intercorrências são relevantes e causam morbidade e mortalidade significantes, limitando o sucesso do transplante, o que pode culminar em RCTH⁽⁴⁾.

Um estudo⁽¹⁶⁾ relata que a falha do enxerto e recidiva da doença são as principais razões que levam ao retransplante. Os fatores associados à falha do enxerto incluem incompatibilidade de ALH, doença subjacente, tipo de regime de condicionamento, fonte da CPH empregada, baixa dose de CPH, depleção de células T *ex vivo*, incompatibilidade ABO maior, enxertos de doadores do sexo feminino para receptores do sexo masculino, estado da doença no momento do transplante, infecção ou sepse, e não aderência a terapia medicamentosa com ácido ursodesoxicólico e imunossuppressores no período pós-TCTH⁽¹⁷⁾. Os dois últimos foram apontados nos resultados desta pesquisa como fatores que aumentam as chances de retransplante.

A recaída é a principal causa de falha no tratamento e seu prognóstico é desfavorável⁽¹⁸⁾. Células malignas podem escapar da lesão citotóxica associada ao regime de condicionamento pré-transplante e ao controle imunológico criado pela reconstituição medular e

imune no pós-transplante e causar recidiva da doença que não responde aos quimioterápicos utilizados anteriormente, necessitando de um arsenal de drogas mais citotóxicas⁽¹⁹⁾.

O TCTH afeta a microbiota intestinal, microbioma-metaboloma e eixo hepático que podem alterar a homeostase intestinal e a gravidade da DECH⁽²⁰⁾. O uso do ácido ursodesoxicólico é considerado útil na profilaxia e tratamento de algumas condições hepáticas, principalmente da DECH por ser um dos motivos que podem levar à necessidade de RCTH de acordo com os resultados apresentados neste estudo. Um estudo retrospectivo investigou o uso do ácido ursodesoxicólico e descobriu uma incidência menor da síndrome de obstrução sinusoidal e outras complicações no fígado⁽²¹⁾.

O ácido biliar mais utilizado nos protocolos de TCTH é o ursodesoxicólico e seu uso inadequado com doses abaixo da prescrita teve relação direta com retransplantes (OR = 16,12; IC = 95%: 2,05-128,12; p = 0,001) entre os participantes deste estudo com relação aos fatores de proteção contra DECH e outras doenças hepáticas. O fígado é um dos órgãos-alvo da DECH, e mudanças significativas nos níveis séricos de bilirrubina e fosfatase alcalina podem indicar o acometimento dessa condição⁽²²⁻²⁴⁾.

Os imunossuppressores são usados para proteger contra a rejeição do enxerto e a necessidade de RCTH. Neste estudo, o uso inapropriado deste medicamento está relacionado a maiores chances de RCTH (OR = 4,50; IC = 95 %; 1,38-14,69; p = 0,009), sugerindo que doses abaixo da recomendada na prescrição médica aumenta as chances de um novo transplante. Os pacientes que receberam um transplante alogênico, tomaram imunossuppressores regularmente, começando com D-1 (um dia antes do procedimento) para evitar a rejeição ou falha do enxerto, e por um longo período depois do TCTH, incluindo inibidores de calcineurina e outros⁽⁴⁾.

No entanto, a polifarmácia que os pacientes vivenciam por usar diversos medicamentos orais, especialmente na fase ambulatorial do pós-TCTH é um fator limitante que dificulta a aderência ao tratamento de forma apropriada e contínua⁽²⁵⁻²⁶⁾. Sem a ingestão correta das doses diárias dos medicamentos, como imunossuppressores e ácido ursodesoxicólico, o paciente pode evoluir para a falha do enxerto, recidiva da doença ou DECH, como mostram os resultados deste estudo.

Estes medicamentos são prescritos para controlar os sintomas, infecções, rejeição do enxerto, e os medicamentos de suporte, entre outros. O esquema terapêutico é complexo devido ao tipo, número e horários diferenciados dos medicamentos, além das mudanças frequentes nas prescrições. Os pacientes e seus familiares assumem o ônus do manejo da polifarmácia depois da

alta hospitalar, e a aderência farmacológica é essencial para minimizar as chances de infecção, DECH, ou recidiva da doença⁽²⁵⁻²⁶⁾.

Embora esta estratégia tenha apoiado grandes avanços na medicina moderna de transplantes, especialmente no controle da rejeição aguda, a mesma está ligada a problemas significativos que incluem a toxicidade dos medicamentos e o risco aumentado de infecções oportunistas, entre outros. Além disso, o regime de imunossuppressores escolhidos pode ser insuficiente para controlar a rejeição ou falha do enxerto, assim como da DECH. Consequentemente, muitos pacientes precisam de retransplante, o que pode ser um desafio do ponto de vista clínico, que é limitado a baixa disponibilidade de órgãos, tecidos ou células doados⁽⁴⁾.

Os fatores sociodemográficos como baixa escolaridade e baixo nível socioeconômico, além da falta de suporte social podem estar diretamente relacionados às taxas de infecção, considerando que o paciente pode não entender as orientações para evitar infecções ou não ter as condições econômicas necessárias para continuar com o tratamento. Um estudo conduzido pelos pesquisadores de vários países mostra que 66,49% dos pacientes não aderiram ao tratamento com imunossuppressores⁽²⁷⁾.

Dificuldade em aderir ao tratamento farmacológico depois do TCTH tem um impacto negativo significativo na sobrevida, porque aumenta o risco de infecções e a recidiva da doença, duas das razões que apresentaram os maiores *Odds Ratios* para retransplante neste estudo⁽²⁸⁾.

As infecções podem evoluir facilmente para sepse entre candidatos ao TCTH imunossuprimidos⁽²⁹⁾. Como mostram os resultados deste estudo, os pacientes com sepse são mais propensos a um retransplante (OR = 6,03; IC = 95%: 1,386-26,205; p = 0,017).

Muitas vezes, os pacientes não conseguem ingerir os medicamentos orais devido a mucosite orofaríngea, náuseas ou vômitos durante a hospitalização, e os que tem apresentação intravenosa substituem as orais. No entanto, a apresentação farmacêutica do ácido biliar é apenas na forma de comprimidos de 50 mg, 150 mg e 300 mg; os comprimidos de 300 mg são geralmente prescritos a cada 12 horas de acordo com os protocolos de transplante alogênico. Como discutido acima, o ácido biliar é um fator protetor contra a DECH hepática, síndrome de obstrução sinusoidal e dislipidemia, entre outras condições que afetam o fígado.

A recorrência de doenças depois do primeiro TCTH e falha ou rejeição do enxerto normalmente apresentam um prognóstico desfavorável. A tentativa de obter um desfecho melhor para a sobrevida do(a) paciente com a adição de um RCTH aumentou a sobrevida global em 10%. Uma indicação de retransplante concentra-se apenas

entre pacientes com doença persistente após o primeiro TCTH e pelos motivos citados acima⁽⁵⁾.

O RCTH parece uma abordagem pouca promissora, mas existem poucos tratamentos para recidiva após o primeiro transplante como quimioterapia com novas drogas, infusão de linfócitos de doador para transplante alogênico, retransplante ou uma combinação destes. Neste contexto, o RCTH é um tratamento que favorece maior SG^(7,16).

Um estudo americano foi conduzido com crianças e adolescentes com recidiva de leucemia mielóide aguda após o primeiro TCTH e revelou uma sobrevida de 88% em 100 dias, 56% em 12 meses, e 48% em 120 meses. Este achado sugere que o RCTH após insucesso inicial de transplante resultou na sobrevida livre da doença a longo prazo em 50% das crianças com leucemia mielóide aguda recorrente⁽³⁰⁾.

Os pacientes submetidos a um TCTH ou RCTH geralmente demandam cuidado complexo e assistência de enfermagem ao longo de todas as fases, desde a indicação do(a) paciente para realizar o procedimento até a alta hospitalar e seguimento hospitalar. A implantação da Sistematização da Assistência de Enfermagem (SAE) e o cumprimento de todas as suas etapas é urgente neste contexto⁽³¹⁻³³⁾, visto que o paciente pode evoluir rapidamente com complicações associadas à doença subjacente ou toxicidades.

É esperada a promoção de dados que suportem a tomada de decisão e sua implementação adequada na assistência ao paciente para contribuir de forma substancial a prática clínica dos profissionais da saúde, especialmente enfermeiros, para que se tornem profissionais decisivos na prestação de cuidado ao paciente, capazes de reconhecer os possíveis fatores de risco responsáveis por situações de RCTH.

É importante que a equipe multidisciplinar, especialmente enfermeiros(as), desenvolvam planos de cuidado que apoiem aderência ao tratamento e façam o uso correto das doses de medicamentos, como imunossuppressores e ácido ursodesoxicólico, com vistas a minimizar infecções, recidiva da doença, e falha do enxerto, pois estes constituem fatores importantes que levam ao retransplante.

Além de um plano de cuidados personalizado que atenda as necessidades de saúde de cada paciente é essencial investir no suporte social, o que pode ser representado pela figura da família/cuidador(a) familiar e a equipe de saúde, especialmente a equipe de enfermagem. O trabalho em equipe envolvendo o(a) paciente, o(a) cuidador(a) familiar, e os profissionais de saúde deve ser desenvolvido com vistas a melhorar a qualidade de vida e sobrevida após o retransplante.

Note que este estudo utilizou uma fonte de dados secundários e, portanto, pode existir algum viés como falta de informação devido a deficiências nos sistemas de informação e registros. Além disso, também enfatizamos o tamanho da amostra e o desenho do estudo, que apesar de atender aos objetivos propostos e responder a questão de pesquisa e hipótese, 84 dos prontuários não padronizaram o contexto do TCTH e RCTH no Brasil, o que impede generalizações e impossibilita análises estatísticas mais elaboradas.

Conclusão

Este estudo caso-controle apresentou evidências científicas sobre a atuação do RCTH com relação ao perfil clínico-epidemiológico, assim como uma comparação dos fatores associados ao procedimento e sobrevida dos pacientes. A conclusão é que o motivo que prediz o retransplante na amostra deste estudo foi a recidiva da doença. As variáveis clínicas da sepse e ácido biliar mostraram uma relação direta e o *Odds Ratio* com retransplante. Os fatores sociodemográficos também estão relacionados ao RCTH, especialmente em relação a importância de aderir ao tratamento, na fase intra-hospitalar e após o TCTH.

Agradecimentos

A equipe de pesquisadores agradece ao Hospital Rio Grande por consentir e autorizar a condução desta pesquisa, assim como aos pacientes que concordaram em participar deste estudo, e sua relevante contribuição à ciência.

Referências

1. Fernandes JF, Bonfim C. Hematopoietic stem cell transplantation for Inborn Errors of Immunity. JBMTCT [Internet]. 2021 [cited 2020 Jul 30];2(4):104-8. Available from: <https://doi.org/10.46765/2675-374X.2021v2n4p146>
2. Azevedo IC, Ferreira MA Júnior, Aquino LAP, Oliveira AA, Cruz GKP, Cardoso AIQ, et al. Epidemiologic Profile of Patients Transplanted with Hematopoietic Stem Cells in a Reference Service in the State of Rio Grande do Norte, Brazil. Transplant Proc [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 11];50(3):819-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.02.015>
3. Sarmiento M, Ramirez P, Jara V, Bertin P, Galleguillos M, Rodriguez I, et al. Haploidentical transplantation outcomes are comparable with those obtained with identical human leukocyte antigen allogeneic transplantation in Chilean patients with benign and malignant hemopathies. Hematol Transfus Cell Ther [Internet]. 2020 [cited

- 2020 Jun 21];42(1):40-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2019.01.010>
4. Thangavelu G, Blazar BR. Achievement of tolerance induction to prevent acute graft-vs.-host disease. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 11];10:319. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00309>
5. Burt RK, Balabanov R, Burman J, Sharrack B, Snowden JA, Oliveira MC, et al. Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2019 [cited 2020 May 15];321(2):165-74. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.18743>
6. Hierlmeier S, Wöfl M, Schlegel PG, Wiegering V. Early and late complications following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients – A retrospective analysis over 11 years. *PLoS One* [Internet]. 2018 [cited 2021 Dec 26];13(10):e0204914. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204914>
7. Azevedo IC, Bezerril MS, Soares RDA, Vitor AF, Nascimento AAA, Azevedo VD, et al. Hematopoietic stem cell retransplantation: concept analysis and development from Rodgers' evolutionary perspective. *Res Society Develop* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 24];10(16):e382101623995. Available from: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i16.23995>
8. Yaniv I, Krauss AC, Beohou E, Varotto S, Peters C, Bader P. Second hematopoietic stem cell transplantation for post-transplantation relapsed acute leukemia in children: a retrospective EBMT-PDWP study. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2018 [cited 2021 Dec 31];24(8):1629-42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.03.002>
9. Rodrigues JAP, Stelmachuk AM, Lacerda MR, Galvao CM. Covid-19 containment measures adopted in bone marrow transplantation service. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 27];73(2). Available from: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0476>
10. Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Regulamenta a pesquisa com seres humanos no Brasil [Internet]. *Diário Oficial da União*, 13 de junho de 2013 [cited 2018 Oct 01]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html
11. Andreola G, Labopin M, Beelen D, Chevallier P, Tabrizi R, Bosi A, et al. Long-term outcome and prognostic factors of second allogeneic hematopoietic stem cell transplant for acute leukemia in patients with a median follow-up of ≥ 10 years. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2015 [cited 2019 Sep 27];50:1508-12. Available from: <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.193>
12. Silva D, Zanis J Neto, Dóro MP, Menegatti CL. Narrative review about psychological assessment in hematopoietic stem cell pre-transplant patients. *Braz J Develop* [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 01];7(2):16048-69. Available from: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/24787/19765>
13. Gomes IM, Lacerda MR, Hermann AP, Rodrigues JAP, Zatoni DCP, Tonin L. Care performed by family caregivers of children submitted to hematopoietic stem cell transplantation. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* [Internet]. 2019 [cited 2021 Sep 29];27:e3120. Available from: <https://doi.org/10.1590/1518-8345.2298-3120>
14. Russo R, Mendes ET, Levin AS, Dullely F, Oliveira MS, Yasuda, MAS, et al. Bloodstream infection in hematopoietic stem cell transplantation outpatients: risk factors for hospitalization and death. *Rev Inst Med Trop São Paulo* [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 9];61. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201961003>
15. Styczyński J, Tridello G, Koster L, Iacobelli S, Biezen AV, van der Werf S, et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 9];54(8). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0624-z>
16. Vaht K, Göransson M, Carlson K, Ljungman P, Andersson PO, Brune M. High Graft-versus-host disease-free, relapse/rejection-free survival and similar outcome of related and unrelated allogeneic stem cell transplantation for aplastic anemia: a nationwide Swedish cohort study. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2019 [cited 2021 Oct 4];25(10):1970-4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.05.032>
17. Sun YQ, Wang Y, Wang FR, Yan CH, Cheng YF, Chen YH, et al. Graft failure in patients with hematological malignancies: a successful salvage with a second transplantation from a different haploidentical donor. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 4];8:604085. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.604085>
18. Rautenberg C, Germing U, Haas R, Kobbe G, Schroeder T. Relapse of acute myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation: prevention, detection, and treatment. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 4];20(1):1-20. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms20010228>
19. Elmariah H, Brunstein CG, Bejanyan N. Immune reconstitution after haploidentical donor and umbilical cord blood allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Life* [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 3];11(2):102. Available from: <https://doi.org/10.3390/life11020102>

20. Fujiwara H. Crosstalk between intestinal microbiota derived metabolites and tissues in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Front Immunol* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 30];12:e703298. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.703298>
21. El-Serafi I, Remberger M, Ringdén O, Törlén J, Sundin M, Björklund A, et al. Reduced risk of sinusoidal obstruction syndrome of the liver after busulfan-cyclophosphamide conditioning prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transl Sci* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 9];13(2):293-300. Available from: <https://doi.org/10.1111/cts.12709>
22. Pereira AZ, Vigorito AC, Almeida AM, Candolo AA, Silva ACL, Brandão-Anjos AEP, et al. Brazilian nutritional consensus in hematopoietic stem cell transplantation: graft-versus-host disease. *Einstein (São Paulo)* [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 4];18:1-20. Available from: https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AE4799
23. Mohty M, Malard F, Abecasis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, et al. Prophylactic, preemptive, and curative treatment for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a position statement from an international expert group. *Bone Marrow Transplant.* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 9];55:485-95. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0705-z>
24. Michonneau D, Latis E, Curis E, Dubouchet L, Ramamoorthy S, Ingram B, et al. Metabolomics analysis of human acute graft-versus-host disease reveals changes in host and microbiota-derived metabolites. *Nature Commun* [Internet]. 2019 [cited 2021 Dec 30];10:e5695. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13498-3>
25. Ribaut J, Leppla L, Teynor A, Valenta S, Dobbels F, Zullig LL, et al. Theory-driven development of a medication adherence intervention delivered by eHealth and transplant team in allogeneic stem cell transplantation: the SMILE implementation science project. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 11];20(827). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12913-020-05636-1>
26. Ice LL, Bartoo GT, McCullough KB, Wolf RC, Dierkhising RA, Mara KC, et al. A prospective survey of outpatient medication adherence in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 01];26(9):1627-34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.05.020>
27. Song Y, Chen S, Roseman J, Scigliano E, Redd WH, Stadler G. It takes a team to make it through: the role of social support for survival and self-care after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Front Psychol* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 01];12:624906. Available from: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.624906>
28. García-Basas L, Sánchez-Cuervo M, Silanes EGSL, Pueyo-López C, Núñez-Torrón-Stock C, Herrera-Puente P. Evaluation of adherence and clinical outcomes in patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Farmacía Hospitalaria* [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 13];44(3):87-91. Available from: <https://doi.org/10.7399/fh.11352>
29. Ferdjallah A, Young JAH, MacMillan ML. A Review of infections after hematopoietic cell transplantation requiring picu care: transplant timeline is key. *Front Pediatr* [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 13];9:634449. Available from: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.634449>
30. Meshinchi S, Leisenring WM, Carpenter PA, Woolfrey AE, Sievers EL, Radich JP, et al. Survival after second hematopoietic stem cell transplantation for recurrent pediatric acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2003 [cited 2019 Oct 12];9(11):706-13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2003.08.003>
31. Rodrigues JAP, Lacerda MR, Galvão CM, Gomes IM, Meier MJ, Caceres MTG. Nursing care for patients in post-transplantation of hematopoietic stem cells: an integrative review. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 30];74(3):e20200097. Available from: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0097>
32. Pinho VFS. Clinical characteristics and complications of the haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide: implications for nursing. *Rev Bras Cancerol* [Internet]. 2020 [cited 2021 Dec 30];66(1):e-01361. Available from: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2020v66n1.361>
33. Sandri LCS, Pontes L, Bonfim CMS, Kusma SZ. Nursing diagnosis after hematopoietic stem cell transplant due to Fanconi anemia. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 02];75(03):e20190864. Available from: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0864>

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Isabelle Campos De Azevedo, Marcos Antonio Ferreira Júnior, Allyne Fortes Vitor, Elen Ferraz Teston, Oleci Pereira Frota, Viviane Euzébia Pereira Santos. **Obtenção de dados:** Isabelle Campos De Azevedo, Anália Andréia De Araújo Nascimento. **Análise e interpretação dos dados:** Isabelle Campos De Azevedo, Marcos Antonio Ferreira Júnior, Anália Andréia De Araújo Nascimento, Oleci Pereira Frota, Viviane Euzébia Pereira Santos. **Análise estatística:** Isabelle Campos De Azevedo, Marcos Antonio Ferreira Júnior, Anália Andréia De Araújo Nascimento, Allyne Fortes Vitor, Elen Ferraz Teston. **Obtenção de financiamento:** Isabelle Campos De Azevedo, Marcos

Antonio Ferreira Júnior. **Redação do manuscrito:** Isabelle Campos De Azevedo, Marcos Antonio Ferreira Júnior, Anália Andréia De Araújo Nascimento, Allyne Fortes Vitor, Elen Ferraz Teston, Oleci Pereira Frota, Viviane Euzébia Pereira Santos. **Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante:** Isabelle Campos De Azevedo, Marcos Antonio Ferreira Júnior, Allyne Fortes Vitor, Elen Ferraz Teston, Oleci Pereira Frota, Viviane Euzébia Pereira Santos.

Todos os autores aprovaram a versão final do texto.

Conflito de interesse: os autores declararam que não há conflito de interesse.

Recebido: 23.12.2021
Aceito: 11.02.2022

Editor Associado:
Juan Manuel Carmona Torres

Copyright © 2022 Revista Latino-Americana de Enfermagem
Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença Creative Commons CC BY.

Esta licença permite que outros distribuam, remixem, adaptem e criem a partir do seu trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que lhe atribuam o devido crédito pela criação original. É a licença mais flexível de todas as licenças disponíveis. É recomendada para maximizar a disseminação e uso dos materiais licenciados.

Autor correspondente:

Isabelle Campos de Azevedo

E-mail: isabellebr2511@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-5322-7987>