

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA

LUCIANA TOMANIK CARDOZO DE
MELLO TUCUNDUVA

Estudo da associação entre polimorfismos genéticos e complicações
precoces pós- transplante autólogo de células tronco
hematopoiéticas em pacientes adultos com linfoma ou mieloma
múltiplo

São Paulo

2024



LUCIANA TOMANIK CARDOZO DE MELLO TUCUNDUVA

Associação entre polimorfismos genéticos e complicações precoces
pós- transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas em
pacientes adultos com linfoma ou mieloma múltiplo

Versão Original

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de Concentração: Distúrbios do
Crescimento Celular, Hemodinâmicos e da
Hemostasia

Orientador: Prof. Dr. Vanderson Rocha

São Paulo
2024

[Digite aqui]

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Tucunduva, Luciana Tomanik Cardozo de Mello

Associação entre polimorfismos genéticos e complicações precoces pós-transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas em pacientes adultos com linfoma ou mieloma múltiplo / Luciana Tomanik Cardozo de Mello Tucunduva; Vanderson Geraldo Rocha, orientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) -- Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Distúrbios do Crescimento Celular, Hemodinâmicos e da Hemostasia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1. Transplante de células tronco hematopoiéticas 2. Toxicidade precoce 3. Infecções 4. Polimorfismo genético I. Rocha, Vanderson Geraldo, orient. II. Título

USP/FM/DBD-050/24

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

TUCUNDUVA, Luciana Tomanik Cardozo de Mello

Associação entre polimorfismos genéticos e complicações precoces pós-transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas em pacientes adultos com linfoma ou mieloma múltiplo

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Aprovada em:

Banca Examinadora:

Profa. Dra. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Profa. Dra. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

A todos os pacientes que enfrentam doenças graves com tanta coragem
e são as maiores fontes de inspiração para as nossas pesquisas.

Especialmente à memória de Gisele, Ivan e Ronaldo.

Agradecimentos

Ao Professor Vanderson Rocha, pela amizade, por compartilhar com generosidade seu amor à ciência, pelo olhar preciso, pelo comprometimento com a excelência e por mostrar que o trabalho sempre pode e deve ser melhorado.

À Professora Silvia Figueiredo Costa, médica e pesquisadora de referência para todos os residentes da Hemato-HCFMUSP, que há muitos anos nos auxilia a cuidar dos pacientes do transplante do HCFMUSP com dedicação e baseados nas melhores evidências científicas, por toda a orientação neste estudo.

A toda a equipe de transplante do HCFMUSP, em especial Priscila, que muito me auxiliou com a coleta de dados para este trabalho.

À equipe de Gerenciamento de dados da UTC-HCFMUSP, em particular a Leonardo Otuyama, cuja dedicação e trabalho foram fundamentais nesta tese.

À equipe do laboratório de Imuno-hematologia avançada da Fundação Pró-Sangue, em especial à Carla Luana, pesquisadora brilhante e amiga querida.

A Thales Dalessandro, amigo-irmão, médico hematologista e estatístico, que dedicou muitas horas do seu tempo às análises desta tese.

À equipe do Centro de processamento celular HSL, especialmente Paula, sem a qual não teríamos grande parte das amostras dos pacientes incluídos neste estudo.

À Simone, enfermeira de pesquisa do HSL, cujo apoio foi crucial para a coleta dos dados deste trabalho.

Aos amigos e colegas do HSL, por toda a ajuda nesta difícil tarefa de cuidar dos nossos pacientes, em especial à Dra Yana Novis, excepcional médica e chefe, a quem devo muito da minha carreira.

À banca de qualificação, Dra Belinda Simões, Dr Marco Salvino e Dra Thaís Guimarães, que dedicaram tempo à análise deste trabalho e muito contribuíram para seu aprimoramento.

Aos meus pais, Sonia e Ricardo, por terem construído os alicerces sobre os quais todas as minhas conquistas são erguidas.

Aos meus irmãos Ruy e Ricardo, pelo suporte incondicional sempre.
Aos queridos Lalire, minha segunda família, pela grande ajuda cuidando do Tom durante a escrita desta tese.

Ao meu companheiro Clément, com quem divido minha vida, minhas dúvidas, angústias e alegrias, pelo amor, enorme paciência e apoio especialmente na fase de conclusão desta tese.

A Tom, concebido durante este trabalho, por me mostrar uma parte de mim que eu não conhecia e por iluminar meus dias.

Normalização Adotada

Esta Tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP*; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Maria Claudia Pestana; Maria Cristina Cavarette Dziabas; Eliana Maria Garcia; Maria Fatima dos Santos, Maria Marta Nascimento; Suely Campos Cardoso. 3a ed. ed. amp. mod. São Paulo: SIBI/USP. 2016. (Caderno de estudos).

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Resumo

Tucunduva LTCM. Associação entre polimorfismos genéticos e complicações precoces pós- transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas em pacientes adultos com linfoma ou mieloma múltiplo [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

O transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (ATCTH) é amplamente utilizado no tratamento de doenças linfoproliferativas e mieloma múltiplo (MM). Complicações precoces são comuns após ATCTH, sobretudo infecções bacterianas e toxicidades ao condicionamento, particularmente gastrointestinal (GI). Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) são a forma mais comum de variabilidade genética e diversos estudos investigando sua implicação em infecções e toxicidades pós-quimioterapia têm sido publicados. A associação entre SNPs e complicações precoces pós-ATCTH é pouco estudada. **Métodos:** foram incluídos pacientes adultos com diagnóstico de linfoma ou MM submetidos a ATCTH no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP ou no hospital Sírio-Libanês de janeiro de 2015 a junho de 2021, com amostra de DNA disponível para estudo de polimorfismos. Foram analisados 7 SNPs, dos genes *toll-like receptor* (TLR)- 2:rs4696480, TLR9:rs352139, *mannose-binding lectine* (MBL2:rs1800450, rs1800451), *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4* (CTLA4:rs3087243), receptor de vitamina D (VDRFokI: rs2228570), *solute carrier family 7 member 5* (SLCA5:rs4240803). Os SNPs foram analisados de acordo com os genótipos e a presença do alelo polimórfico em homo ou heterozigossidade. As complicações

avaliadas foram mucosite oral, náuseas e vômitos (GI), diarreia, hepatotoxicidade graus 3 ou 4 (G3-4) e infecções (bacterianas, fúngicas e virais) até 100 dias pós-ATCTH. **Resultados:** 323 pacientes com idade mediana de 55 anos foram incluídos. O diagnóstico mais comum era MM (56,7%, n=183) e 56,4% (n=181) foram transplantados em remissão completa ou remissão parcial muito boa. A quase totalidade dos pacientes apresentou alguma toxicidade (96,9%, n=315), sendo G3-4 em 45,8% (n=148): mucosite oral 21,4% (n=69), GI 12,1% (n=39), diarreia 27,6% (n=89) e hepatotoxicidade 3,1% (n=10). As frequências alélicas e genótipos mais frequentemente encontrados foram: rs4696480 A 0,46 e T 0,54; AT (47,4%, n=153), rs352139 T 0,42 e C 0,58; CT (72,4%, n=234), rs1800450 T 0,49 e C 0,51; CT (92,3%, n=298), rs1800451 T 0,04 e C 0,96; CC (81,7%, n=264), rs3087243 A 0,56 e G 0,44; AG (64,1%, n=207), rs2228570 A 0,34 e G 0,66; AG (46,1%, n=149), rs4240803 A 0,39 e G 0,61; AG (45,2%, n=146). O polimorfismo de VDR foi o único fator significativamente associado a toxicidade GI G3-4: AA 32,3% vs AG ou GG 10,8%, p=0,001; na análise multivariada genótipos GG ou GA OR 0,25 IC95%0,09-0,67, p=0,035. No total, 46,1% (n=149) dos pacientes contraíram algum tipo de infecção, sendo as mais frequentes infecções bacterianas (incidência de 31,8% em 100 dias). Não houve associação entre os SNPs estudados e infecções. **Conclusão:** A presença do polimorfismo de VDR *FokI* foi associado a menor toxicidade GI nesta coorte de pacientes, possivelmente pelo efeito imunomodulatório nas células da mucosa e consequente alteração da microbiota local. Futuros estudos avaliando a associação de níveis séricos de vitamina D, alteração da microbiota e toxicidades GI pós-ATCTH são necessários.

Palavras-chave: Transplante de células tronco hematopoiéticas. Toxicidade precoce. Infecções. Polimorfismo genético.

Abstract

Tucunduva LTCM. Association between genetic polymorphisms and early complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with lymphoma or multiple myeloma [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) is widely used in the treatment of lymphoproliferative diseases and multiple myeloma (MM). Early complications are common after ASCT, especially bacterial infections and conditioning toxicities, particularly gastrointestinal (GI) toxicities. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) are the most common form of genetic variability, and several studies investigating their implication in infections and toxicities post-chemotherapy have been published. However, the association between SNPs and early complications post- ASCT is understudied. **Methods:** Adult patients diagnosed with lymphoma or MM undergoing ASCT at the Hospital das Clínicas, School of Medicine, University of São Paulo, or at the Hospital Sírio-Libanês from January 2015 to June 2021, with available DNA samples for polymorphism studies, were included. Seven SNPs were analyzed: toll-like receptor (TLR)-2 gene: rs4696480, TLR9: rs352139, mannose-binding lectin (MBL2: rs1800450, rs1800451), cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA4: rs3087243), vitamin D receptor (VDRFokI: rs2228570), solute carrier family 7 member 5 (SLCA5: rs4240803). The SNPs were analyzed according to genotypes and the presence of the polymorphic allele in homozygosity or heterozygosity. The complications evaluated were grade 3 or 4 (G3-4) mucositis, nausea and vomiting (GI), diarrhea, hepatotoxicity, and infections (bacterial,

fungal, and viral) up to 100 days post-ASCT. **Results:** 323 patients with a median age of 55 years were included. The most common diagnosis was MM (56.7%, n=183), and 56.4% (n=181) were transplanted in complete remission or very good partial remission. Almost all patients experienced some toxicity (96.9%, n=315), with G3-4 in 45.8% (n=148): mucositis 21.4% (n=69), GI 12.1% (n=39), diarrhea 27.6% (n=89), and hepatotoxicity 3.1% (n=10). The allele frequencies and most frequently genotype found were: rs4696480 A 0.46 and T 0.54; AT (47.4%, n=153), rs352139 T 0.42 and C 0.58; CT (72.4%, n=234), rs1800450 T 0.49 and C 0.51; CT (92.3%, n=298), rs1800451 T 0.04 and C 0.96; CC (81.7%, n=264), rs3087243 A 0.56 and G 0.44; AG (64.1%, n=207), rs2228570 A 0.34 and G 0.66; AG (46.1%, n=149), rs4240803 A 0.39 and G 0.61; AG (45.2%, n=146). The VDR polymorphism was the only factor significantly associated with G3-4 GI toxicity: AA 32.3% vs AG or GG 10.8%, p=0.001; in multivariate analysis, genotypes GG or GA OR 0.25 CI95%0.09-0.67, p=0.035. Overall, 46.1% (n=149) of patients developed some type of infection, with bacterial infections being the most frequent (incidence of 31.8% at 100 days). There was no association between the studied SNPs and infections. **Conclusion:** The presence of the VDR FokI polymorphism was associated with lower GI toxicity in this patient cohort, possibly due to its immunomodulatory effect on mucosal cells and consequent alteration of the local microbiota. Future studies evaluating the association of serum vitamin D levels, microbiota alteration, and GI toxicities post-ASCT are needed. **Keywords:** Hematopoietic stem cell transplantation. Early toxicity. Infections. Genetic polymorphism.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 – Indicações de TCTH no Brasil, 2022 (n=1.668) -----	4
Figura 1.2 – Alelo selvagem e as 4 formas de polimorfismo genético -----	8
Figura 3.1 - Fluxograma da amostra de pacientes incluídos no estudo -----	20
Figura 5.1 – Estrutura do gene do receptor de vitamina D e seus principais polimorfismos -----	68

LISTA DE GRÁFICOS

Figura 4.1 – Incidência de infecções bacterianas em pacientes submetidos a ATCTH por linfoma ou mieloma múltiplo (n=323) -----	50
Figura 4.2 – Incidência de infecções bacterianas em pacientes submetidos a ATCTH por linfoma ou mieloma múltiplo de acordo com colonização por bactéria MDR (n=323) -----	50
Figura 4.3 – Incidência de infecções bacterianas não relacionadas a cateter central em pacientes submetidos a ATCTH por linfoma ou mieloma múltiplo de acordo com a presença de diarreia graus 3 ou 4 (n=323) -----	51
Figura 4.4 – Incidência de infecção de corrente sanguínea em pacientes submetidos a ATCTH por linfoma ou mieloma múltiplo de acordo com o uso de profilaxia de antimicrobiana (n=323) -----	56
Figura 4.5 – Incidência de infecções virais em pacientes submetidos a ATCTH por linfoma ou mieloma múltiplo (n=323) -----	58
Figura 4.6 – Incidência de infecções fúngicas em pacientes submetidos a ATCTH por linfoma ou mieloma múltiplo (n=323) -----	59
Figura 4.7 – Enxertia neutrofílica em 30 dias pós-ATCTH em pacientes com linfoma ou mieloma múltiplo (n=323) -----	60
Figura 4.8 – Enxertia plaquetária em 30 dias pós-ATCTH em pacientes com linfoma ou mieloma múltiplo (n=323) -----	61
Figura 4.9 – Mortalidade precoce em 30 e 100 dias pós-ATCTH em pacientes com linfoma ou mieloma múltiplo (n=323) -----	61
Figura 4.10 – Sobrevida global pós-ATCTH em pacientes com linfoma ou mieloma múltiplo (n=323) -----	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1 - Comparação entre estudos de gene candidato e GWAS -----	10
Tabela 1.2 – Estudos de associação entre SNPs e complicações pós-ATCTH -----	13
Tabela 3.1 – Classificação de mucosite oral, náuseas, vômitos, diarreia e hepatotoxicidade utilizadas neste estudo -----	23
Tabela 3.2 - Polimorfismos dos genes candidatos relacionados a infecções: função, frequências alélicas e desfechos descritos na literatura -----	30
Tabela 3.3 - Polimorfismos dos genes candidatos relacionados a toxicidades: função, frequências alélicas e desfechos descritos na literatura -----	30
Tabela 4.1 - Comparação entre a população total submetida a ATCTH por linfoma e mieloma no HCFMUSP e HSL de 2015 a 2021 e os pacientes incluídos no estudo -----	35
Tabela 4.2 – Características demográficas e clínicas dos pacientes e da técnica dos transplantes autólogos (n=323) -----	36
Tabela 4.3 - Polimorfismos estudados, genótipos, frequências alélicas e equilíbrio de Hardy-Weinberg -----	38
Tabela 4.4 - Genótipo GATA e presença do alelo FY*B(-67T>C) de acordo com a cor autodeclarada -----	39
Tabela 4.5 – Descrição de toxicidades na amostra total de pacientes submetidos a ATCTH por linfoma ou mieloma múltiplo (n=323) -----	40
Tabela 4.6 – Análise univariada para toxicidades graus 3 ou 4 pós-ATCTH (n=323) – fatores clínicos -----	41
Tabela 4.7 – Análise univariada para toxicidades graus 3 ou 4 pós-ATCTH (n=323) – avaliação de SNPs por genótipo -----	42
Tabela 4.8 – Análise univariada para toxicidades graus 3 ou 4 pós-ATCTH (n=323) – avaliação de SNPs por alelos -----	43

Tabela 4.9 – Análise multivariada para toxicidades graus 3 ou 4 pós-ATCTH em pacientes com linfoma ou mieloma múltiplo (n=323)-----	44
Tabela 4.10 – Descrição de infecções na amostra total de pacientes (n=323) -----	47
Tabela 4.11 Colonização por bactérias MDR: agentes isolados nos pacientes de acordo com a presença ou não de infecção bacteriana (n=54) -----	48
Tabela 4.12 – Análise univariada para infecções bacterianas, infecções de corrente e sanguínea e infecções virais pós-ATCTH (n=323) – fatores clínicos -----	52
Tabela 4.13 – Análise univariada para infecções bacterianas, infecções de corrente e sanguínea e infecções virais pós-ATCTH (n=323) – avaliação de SNPs por genótipo -----	53
Tabela 4.14 – Análise univariada para infecções bacterianas, infecções de corrente e sanguínea e infecções virais pós-ATCTH (n=323) – avaliação de SNPs por genótipo -----	54
Tabela 4.15 – Análise multivariada para infecções bacterianas, infecções de corrente e sanguínea e infecções virais pós-ATCTH (n=323) -----	55

LISTA DE ABREVIÇÕES E SIGLAS

A	Adenina
ATCTH	Transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas
BGN	Bacilos Gram-negativos
C	Citosina
CAPPesq	Comissão de ética para análise de projetos de pesquisa
CDC	<i>Center for Diseases Control and Prevention</i>
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CIBMTR	<i>Center for International Blood and Marrow Transplant Research</i>
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CNV	<i>Copy number variation</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTH	Células-tronco hematopoiéticas
CTLA4	<i>Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4</i>
CVC	Cateter venoso central
DARC	<i>Duffy antigen receptor chemokine</i>
DECH	Doença do enxerto contra o hospedeiro
DII	Doenças inflamatórias intestinais
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EBMT	<i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i>
G	Guanina
GSTM	Genes <i>glutathione S-transferase</i>
GWA	<i>Genoma-wide association</i>
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HGVS	<i>Human Genome Variation Society</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>

HSL	Hospital Sírio-Libanês
HWE	Equilíbrio de Hardy-Weinberg
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
ICESP	Instituto do Câncer de São Paulo
IL	Interleucina
KPC	<i>Klebsiella</i> produtora de carbapenamase
LD	Desequilíbrio de ligação
LH	Linfoma de Hodgkin
LNH	Linfomas não-Hodgkin
MAF	Frequência alélica mínima
MBL2	<i>Mannose-binding lectine</i>
MDR	Resistentes a múltiplas drogas
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
NK	<i>Natural killers</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PAMPs	<i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PRRs	<i>Pattern-recognition receptors</i>
PTH	Hormônio paratireoideano
REDCap	<i>Research Eletronic Data Capture</i>
rs	<i>Reference SNP</i>
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase em tempo real
SG	Sobrevida global
SLCA5	<i>Solute carrier family 7 member 5</i>
SNP	<i>Single-nucleotide polymorphism</i>
T	Timina
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoiéticas

TLR	<i>Toll-like receptor</i>
TNF α	Fator de necrose tumoral alfa
TRM	Mortalidade relacionada ao transplante
USP	Universidade de São Paulo
UTC	Unidade de Terapia celular
VDR	Receptor de vitamina D
VRE	<i>Enterococci</i> resistente a vancomicina
WGS	<i>Whole-genome sequencing</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO -----	1
1.1 Transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas -----	1
1.1.1 ATCTH em discrasias plasmocitárias -----	4
1.1.2 ATCTH em linfomas -----	5
1.1.3 Complicações precoces após ATCTH -----	6
1.2 Variabilidade genética e polimorfismos de nucleotídeo único -----	7
1.3 Estudos de associação genética -----	9
1.4 Estudos de associação entre polimorfismos, infecções e complicações após TCTH -----	10
2. OBJETIVOS -----	14
2.1 Objetivo primário -----	14
2.2 Objetivos secundários -----	14
3.0 MÉTODOS -----	16
3.1 Desenho do estudo -----	17
3.2 Centros incluídos no estudo -----	17
3.3 Aspectos éticos -----	18
3.4 Pacientes -----	18
3.4.1 Critérios de inclusão -----	19
3.4.2 População do estudo -----	19
3.5 Fonte e coleta de dados -----	20
3.6 Definição de desfechos -----	21
3.6.1 Desfechos primários -----	21
3.6.2 Desfechos secundários -----	22
3.7 Ancestralidade -----	24
3.8 Práticas institucionais e manejo clínico -----	25

3.8.1 Microbiologia e definição de bactérias resistentes a múltiplas drogas -----	26
3.9 Avaliação laboratorial -----	27
3.9.1 Amostras -----	27
3.9.2 Reação em cadeia da polimerase em tempo real -----	27
3.9.3 Técnica de análise de polimorfismos genéticos -----	28
3.10 Análise estatística -----	30
4. RESULTADOS -----	33
4.1 Características gerais dos pacientes e dos transplantes -----	34
4.2 Variabilidade genética – polimorfismos de nucleotídeo único estudados -----	37
4.3 Equilíbrio de Hardy-Weinberg e desequilíbrio de ligação -----	37
4.4 Ancestralidade – cor autodeclarada e GATA -----	39
4.5 Toxicidades -----	40
4.5.1 Mucosite oral -----	40
4.5.2 Gastrointestinal -----	44
4.5.3 Diarreia -----	45
4.5.4 Hepatotoxicidade -----	45
4.5.5 Toxicidade global -----	45
4.6 Infecções -----	46
4.6.1 Infecções bacterianas -----	47
4.6.2 Infecções de corrente sanguínea -----	55
4.6.3 Infecções virais -----	57
4.6.4 Citomegalovírus -----	58
4.6.5 Infecções fúngicas -----	58
4.7 Desfechos clínicos -----	59
4.7.1 Enxertia -----	59
4.7.2 Mortalidade e sobrevida -----	61

5. DISCUSSÃO -----	64
6. CONCLUSÕES -----	78
7. REFERÊNCIAS -----	80

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 Transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas

O transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (ATCTH) é um tratamento amplamente utilizado no tratamento de doenças hematológicas e auto-imunes.¹ De fato, trata-se de um resgate com células-tronco hematopoiéticas (CTH) após um tratamento com quimioterapia em altas doses, denominado condicionamento. Como são regimes extremamente mielossupressores ou mieloablativos, o resgate com CTH permite a recuperação hematopoiética eficaz e rápida, promovendo suporte fundamental para o tratamento com quimioterapia em altas doses.² O conceito de preservar CTH enquanto pacientes eram submetidos a altas doses de radioterapia ou quimioterapia (à época agentes alquilantes como ciclofosfamida e mustarda nitrogenada) ou radioterapia para posterior reinfusão destas células foi desenvolvido na década de 50 do século passado.² Os primeiros estudos de pacientes submetidos a ATCTH foram publicados entre 1959 e 1962, em pacientes em sua maioria com doenças linfoproliferativas.² A possibilidade de uso de CTH coletadas de sangue periférico para restabelecer a hematopoiese já havia sido observada em estudos pré-clínicos, e o desenvolvimento de novas formas de induzir e aumentar o número de CTH em sangue periférico, como uso de fatores estimuladores de colônia granulocítica, além de desenvolvimento da coleta por aférese e técnicas de criopreservação das células expandiram o uso de ATCTH.^{2,3}

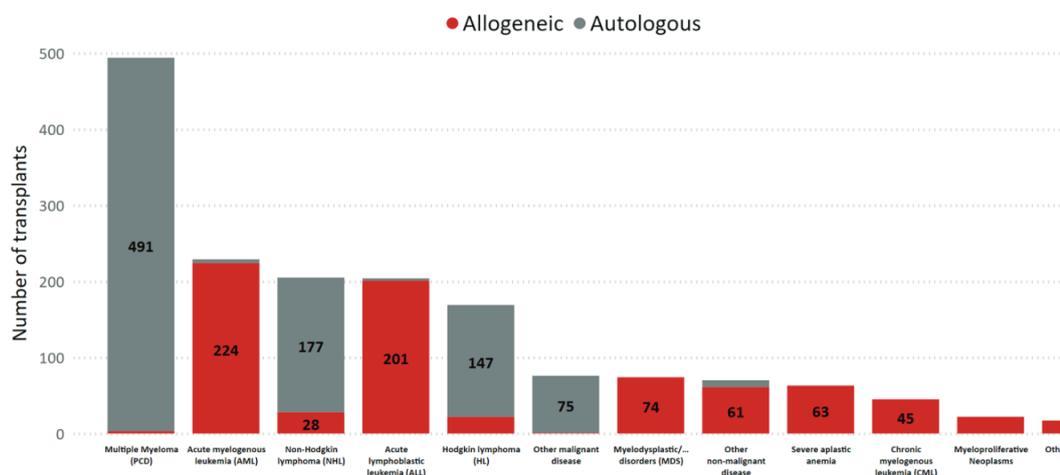
Embora o transplante de CTH alogênico, assim como o autólogo, também envolva a coleta de CTH e o uso de condicionamento prévio à infusão das células, são tratamentos completamente diferentes em sua essência. O transplante alogênico é uma terapia celular, sendo o princípio terapêutico o efeito das células do doador contra a doença do hospedeiro, ou paciente que

recebe o transplante.^{4,5} Sendo assim, o paciente submetido a TCTH alogênico recebe imunossupressão durante todo o período peritransplante (que pode se estender indefinidamente) e comumente apresenta diversas complicações associadas ao efeito imune das CTH do doador, sendo a mais frequente a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), o que não ocorre no ATCTH.⁴

Até o ano de 2019, o número de ATCTH vinha aumentando progressivamente.^{6,7} Em 2019 foram reportados 48.512 transplantes à *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT), sendo 28.714 (59%) autólogos. A principal indicação de ATCTH são neoplasias linfoproliferativas, sendo 55% das indicações discrasias plasmocitárias.⁶ Segundo o registro brasileiro de transplantes, em dez anos o número de TCTH no país subiu de 1.495 em 2007 para 2.794 em 2017, sendo 1.668 ATCTH (havendo provavelmente subnotificação dos transplantes, segundo o próprio órgão).⁸ Entre 2012 e 2022, 10.107 TCTH realizados no Brasil foram reportados ao *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR), nos Estados Unidos, sendo 4.454 autólogos.⁹ Com a pandemia de COVID-19, em 2020 houve pela primeira vez queda no número de transplantes desde o início das publicações do EBMT reportando o número de transplantes realizados em centros europeus e colaboradores, em 1990.^{7,10} Os números de 2021 já mostram tendência a novo aumento, entretanto ainda sem atingir os números de 2019.^{7,10}

A Figura 1.1 mostra as indicações para TCTH autólogo e alogênico no Brasil realizados em 2022.

Figura 1.1 – Indicações de TCTH no Brasil, 2022 (n=1.668)



Fonte: Simione, 2023⁹

1.1.1 ATCTH em discrasias plasmocitárias

O tratamento com ATCTH em primeira linha em pacientes com mieloma múltiplo considerados aptos a receber quimioterapia em altas doses é padrão há mais de 25 anos.^{11,12} Nos últimos anos foram realizados estudos randomizados avaliando o papel do ATCTH em primeira linha na era de novas drogas, como combinações de inibidores de proteossoma e imunomoduladores.^{11,13,14} Os resultados mostram que o transplante segue sendo o tratamento padrão, com benefício em sobrevida livre de progressão.^{11,13,14} Atualmente o uso de anticorpos monoclonais tem aumentado significativamente em pacientes com mieloma múltiplo, e em muitos serviços a indução com terapia quádrupla (anti-CD38, inibidor de proteossoma, imunomodulador e dexametasona) é considerada padrão.^{11,15} Neste contexto, ainda não há estudos randomizados mostrando benefício do ATCTH em primeira linha, de forma que em alguns casos o transplante passou a ser indicado após a primeira

progressão.¹¹ Deve-se enfatizar, entretanto, que o custo destes tratamentos é extremamente elevado, e na maioria dos países, incluindo aqueles da América Latina, a indução com terapia tripla é a realidade.^{16,17} Observam-se nestes países, incluindo o Brasil, diferenças acentuadas em relação ao acesso a exames diagnósticos e tratamentos em serviços públicos em comparação aos privados, o que mostra impacto na sobrevida.^{17,18} De fato, a custo-efetividade de ATCTH em primeira linha já foi demonstrada em diferentes estudos, mesmo antes do desenvolvimento de terapia quádrupla.^{3,19} O tratamento com ATCTH também é considerado padrão em outras discrasias plasmocitárias, particularmente na amiloidose.¹² A amiloidose sistêmica de cadeia leve, conhecida como amiloidose AL, é uma doença incomum causada por uma população clonal de plasmócitos, geralmente pequena, produtora de cadeias leves tóxicas, que levam à formação de uma substância amiloide.²⁰ O depósito amiloide pode levar rapidamente à disfunção de múltiplos órgãos, sendo os mais comumente afetados coração e rins.²⁰ O tratamento da amiloidose AL deve ser iniciado o mais rapidamente possível após o diagnóstico, para reduzir o dano aos órgãos-alvo.²¹ Apesar do advento de novas drogas bastante eficazes na amiloidose, o ATCTH é parte importante do arsenal terapêutico e ainda faz parte do tratamento de primeira linha para os pacientes candidatos.²¹⁻²³

1.1.2 ATCTH em linfomas

Apesar de comumente ser usado como um único diagnóstico, particularmente por profissionais não-hematologistas, o termo “linfomas” se refere a um grupo grande e muito heterogêneo de doenças.²⁴ De uma forma geral, podemos dividi-los em linfomas de Hodgkin (LH), que apesar de algumas particularidades são tratados de forma homogênea e considerados uma só doença, e os linfomas não-Hodgkin (LNH), que englobam mais de 50 tipos de

linfomas com características biológicas, apresentação clínica, tratamento e prognóstico diferentes.²⁴ O tratamento com ATCTH é considerado padrão nos LH quimiossensíveis recaídos ou refratários, com intuito curativo.^{25,26} Em relação aos LNH, em primeira linha, o ATCTH é indicado mais comumente no linfoma de células do manto e nos linfomas primários de sistema nervoso central (SNC), assim como em alguns tipos de linfoma de células T.¹² Nos tipos mais comuns de LNH em adultos, linfoma folicular (LF) e difuso de grandes células B (DGCB), o ATCTH é indicado nos pacientes recaídos ou refratários que apresentam quimiossensibilidade.¹² Estudos de ATCTH em primeira linha para linfomas DGCB ou de alto grau não demonstraram benefício em relação ao tratamento com quimioterapia convencional.²⁷

1.1.3 Complicações precoces após ATCTH

Em geral, diferentemente do transplante alogênico de CTH, o ATCTH é um tratamento associado a baixa mortalidade.^{5,28} Entretanto, mais da metade dos pacientes apresenta complicações, sendo as mais comuns infecções e toxicidades pela quimioterapia em altas doses, em particular mucosite oral e toxicidade gastrointestinal.²⁹⁻³¹ As toxicidades após ATCTH são observadas principalmente nos primeiros 100 dias pós-transplante, reduzindo-se mais de dez vezes após este período.³² Nos primeiros 100 dias as complicações infecciosas são as mais comuns, com maior incidência de infecções bacterianas.³² Estudos menores e de países em desenvolvimento mostram redução da sobrevida global secundária às infecções precoces pós ATCTH, dado que não se confirma no estudo de Waszczuk-Gajda e colaboradores, que descreve complicações em 3.552 pacientes com mieloma submetidos a ATCTH em centros europeus.³²⁻³⁴ No Brasil, infecção é maior causa de mortalidade nos primeiros 100 dias após ATCTH em pacientes com mieloma múltiplo.⁹ A

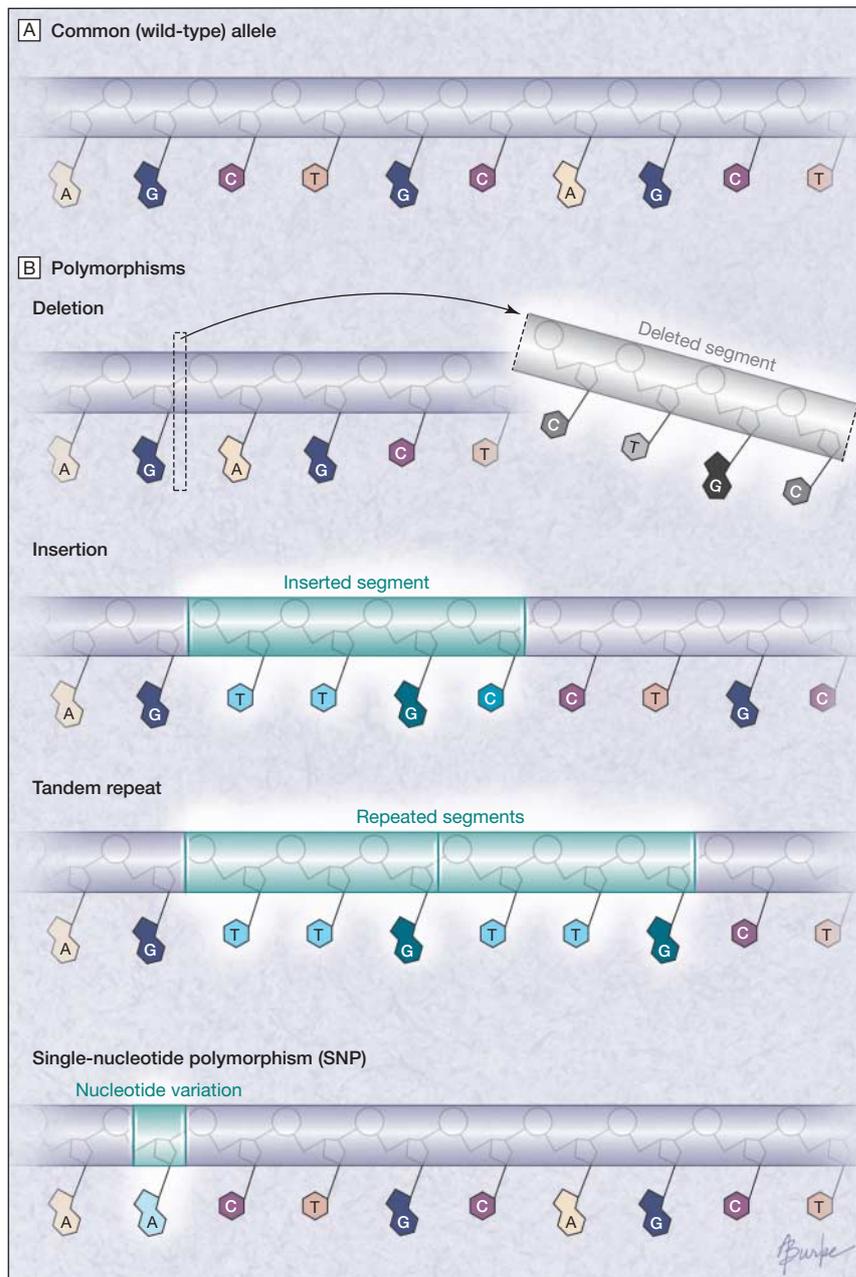
vigilância infecciosa e profilaxias antimicrobianas nos ATCTH não são rigorosamente estabelecidas na literatura, variando segundo os centros transplantadores.³⁵ Ainda, há uma escassez de dados na literatura descrevendo fatores associados a complicações precoces após ATCTH.

1.2 Variabilidade genética e polimorfismos de nucleotídeo único

O sequenciamento e análise completos do genoma humano, realizados por cientistas do Consórcio Internacional do sequenciamento do genoma humano (parte do *Human Genome Project*), publicado inicialmente em 2001, mostrou que a sequência dos pares de base dos 25.000 genes que compõem o DNA humano é mais de 99% idêntica entre diferentes pessoas.³⁶ Entretanto, como o genoma humano contém mais de 3 bilhões de pares de base, mesmo diante desta enorme similaridade ainda existem milhões de possíveis variações entre os genomas de duas pessoas diferentes.³⁷ Postulou-se que as diferenças na estrutura de um gene que ocorrem em uma frequência menor de 1% nas populações são denominadas mutações, enquanto aquelas com frequência maior de 1% são chamadas polimorfismos.³⁷ Estes polimorfismos podem ocorrer de maneiras diferentes: pela presença adicional ou perda de uma porção inteira de DNA (inserções/deleções), o que confere uma variação no número de cópias do DNA (*copy number variations*, CNV), pela repetição da mesma sequência de pares de base do DNA (que pode variar tanto no número de pares de bases repetidas como no número de repetições, de poucas até centenas de vezes) ou pelo troca de um único par de bases, denominada polimorfismo de nucleotídeo único (*single-nucleotide polymorphism*, ou SNP).^{37,38}

A Figura 1.2 mostra as quatro formas mais comuns de polimorfismos genéticos.

Figura 1.2 – Alelo selvagem e as 4 formas de polimorfismo genético



Fonte: Attia, 2009³⁷

Teoricamente, a existência de 2, 3 ou 4 nucleotídeos alternativos (T, C, G, A) em qualquer locus pode ser classificada como um SNP, mas na prática a grande maioria deles é bialélica. Existem apenas 4 tipos de SNPs bialélicos: uma transição (i.e., troca entre duas purinas ou duas pirimidinas): T/C e três transversões (troca entre purinas e pirimidinas): T/A, T/G e C/G.³⁸ As duas outras

substituições possíveis (A/G e A/C) são representações da fita complementar de DNA. Os SNPs são a forma mais comum de polimorfismo, sendo catalogados até junho de 2021 mais de 675 milhões de referências de SNP (rs) na base de dados dbSNP, desenvolvida pelo centro nacional de informação em biotecnologia dos Estados Unidos (*National Center for Biotechnology Information* - NCBI).^{39,40} Não há um consenso a respeito da nomenclatura de SNPs, de forma que diferentes estudos descrevem o mesmo polimorfismo de forma distinta.^{41,42} O padrão rs (*reference SNP*) seguido de um número único e arbitrário é a forma como eles são descritos na dbSNP, amplamente aceita e utilizada na literatura, entretanto difere da nomenclatura sugerida pela *Human Genome Variation Society* (HGVS), que traz mais informações como o gene, a sequência e a substituição, mas é mais complexa.⁴¹

1.3 Estudos de associação genética

Existem duas formas básicas de realizar um estudo de associação genética: estudos de gene candidato, em que os genes estudados são escolhidos a partir de funções biológicas conhecidas, ou de achados prévios da literatura, e estudos de associação do genoma inteiro (*genoma-wide association*, GWA), em que o genoma inteiro do paciente é estudado de forma agnóstica, em busca de associações com um determinado desfecho.^{37,43,44} Os estudos de GWA revolucionaram o campo de estudos de associação genética, possibilitando inúmeras descobertas e muitos estudos de gene candidato podem ser realizados a partir de seus achados.^{37,44} Embora os estudos de GWA possibilitem uma avaliação mais ampla, contendo milhares de SNPs, as múltiplas comparações inerentes ao estudo podem levar a associações estatisticamente significantes, porém sem significado clínico, ou achados espúrios.^{43,45,46} De fato, os estudos de gene candidato podem ter maior poder estatístico para detectar

diferenças entre os grupos caso o número de pacientes seja relativamente pequeno, entretanto com um potencial grande de achados falso-positivos.⁴⁶⁻⁴⁹ A Tabela 1.1 sumariza as principais diferenças entre estes dois tipos de estudos.

Tabela 1.1 - Comparação entre estudos de gene candidato e GWAS

Característica	Estudos de gene candidato	GWAS
Hipótese	derivado de hipótese	agnóstico
Número de variações genéticas	limitado (uma a centenas)	grande (centenas de milhares a milhões)
Amostra	limitada (normalmente centenas)	grande (centenas a centenas de milhares)
Viéses	seleção confusão estratificação populacional publicação	seleção confusão estratificação populacional
Limitações	número da amostra falta de reprodutibilidade de resultados falta de rigor metodológico baixa cobertura genética	controle para múltiplos testes definição fenotípica associação estatística versus funcional custo
Taxa de falso positivo	alta	baixa
Taxa de falso negativo	baixa	alta

GWAS, *genome wide association study*

Fonte: Sayols-Baixeras et al, 2014

1.4 Estudos de associação entre polimorfismos, complicações e infecções após TCTH

A associação entre SNPs e risco de diferentes doenças, incluindo neoplasias hematológicas, é objeto de estudo há muitos anos, mas os resultados demonstram a complexidade de estabelecer causalidade deste tipo de variabilidade genética com o desenvolvimento de doenças hematológicas.^{50,51} Por outro lado, um campo de estudo bastante explorado é a associação de SNPs com os resultados dos tratamentos, avaliando a farmacodinâmica das drogas utilizadas tanto no que diz respeito à eficácia como à toxicidade, em estudos de farmacogenética.⁵²⁻⁵⁴ O objetivo destes estudos é a identificação de fatores que possam auxiliar na individualização do tratamento dos pacientes de acordo com características genéticas, buscando a maior eficácia com a menor toxicidade possível. Após o ATCTH são comuns toxicidades relacionadas ao regime de

condicionamento, incluindo mucosite oral, diarreia e disfunções orgânicas. Estudos demonstram que polimorfismos genéticos em genes relacionados a metabolismo de drogas influenciam tanto a eficácia como a toxicidade de uma droga específica.⁵⁵⁻⁵⁸ Trabalhos especificamente no contexto de TCTH demonstraram a relação entre polimorfismos genéticos e toxicidade, com impacto inclusive em desfechos clínicos como mortalidade.⁵⁹⁻⁶⁴ Rocha e colaboradores estudaram 107 pacientes submetidos a TCTH alogênico no hospital Saint-Louis (França), encontrando associações entre polimorfismos VDR *TaqI* e mortalidade relacionada a transplante em 180 dias.⁵⁹ Estudos descrevendo especificamente a associação de polimorfismos de genes candidatos e toxicidades pós ATCTH são menos encontrados na literatura.^{53,60,61,65-67} A Tabela 1.2 detalha os estudos publicados de associação de SNPs e complicações pós-ATCTH.

Tendo em vista que as infecções são complicações muito prevalentes no tratamento de doenças hematológicas, a associação de SNPs e infecções nestes pacientes tem sido estudada, particularmente em pacientes com mieloma múltiplo e leucemias agudas, enfatizando-se aqueles submetidos a TCTH alogênico.^{35,68-70} Neste cenário, há vários anos estuda-se uma possível associação entre SNPs de receptores da imunidade inata e maior susceptibilidade a infecções.⁷¹⁻⁷⁶ O sistema imune inato é composto por células como macrófagos e linfócitos *natural killers* (NK), que agem diretamente ou por meio da liberação de citocinas e outras moléculas estimulatórias, ativando a resposta adaptativa mediada por linfócitos B e T.⁷⁷ Ao contrário desta última, a resposta imune inata é inespecífica, baseada principalmente no reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (*pathogen-associated molecular patterns*, ou PAMPs) por meio dos receptores de reconhecimento de padrão (*pattern-recognition receptors*, PRRs), dos quais os mais estudados são os receptores *toll-like* (TLRs).⁷⁸ A família de TLRs é composta por proteínas

transmembrana com porções extracelulares, responsáveis pelo reconhecimento dos antígenos lipopolissacarídeos, e intracitoplasmática, capazes de ativar vias sinalizatórias por meio de liberação de citocinas e transcrição gênica.^{77,79} Estudos demonstram que variações genéticas destes receptores, como SNPs, alteram a sua função, conferindo, por exemplo, maior ou menor susceptibilidade as infecções.^{80,81} Nos últimos anos foram publicados diferentes estudos demonstrando impacto de SNPs em TLRs em pacientes hematológicos, particularmente submetidos a transplante alogênico.^{72,73,75,76,82-85} A população de pacientes submetida ATCTH, entretanto, é menos estudada.^{65,74} Trigo e colaboradores descreveram uma possível associação entre polimorfismos dos genes TNF α (rs1800795) e interleucina (IL)-6 (rs1800629) e o risco de bacteremia em 148 pacientes com MM submetidos a ATCTH na unidade de transplante da Universidade Federal do Rio de Janeiro.⁷⁴

A pesquisa do efeito de SNPs em complicações pós-TCTH encontra no autólogo um modelo ideal, tendo em vista que no transplante alogênico não é possível isolar as características genéticas do receptor daquelas do doador para análise de desfechos clínicos. Uma vez que o paciente recebe as células do doador, é extremamente complexo analisar se as complicações observadas são fruto de SNPs presentes no doador ou no receptor, ou ainda de uma possível associação entre diferentes polimorfismos encontrados em cada um deles. Por outro lado, o estudo de complicações no ATCTH é mais desafiador, pois os eventos são pouco numerosos em relação aos observados pós-TCTH alogênico.

Sabe-se que a população brasileira apresenta elevado grau de miscigenação.⁸⁶ Tendo em vista que grande parte dos estudos supracitados foi realizada em populações europeias ou da América do Norte, dados avaliando a associação de polimorfismos genéticos e desfechos pós ATCTH são escassos em nossa população.

Tabela 1.2 – Estudos de associação entre SNPs e complicações pós-ATCTH

Desenho do estudo	n	Genes	SNP	MAF	Desfechos estudados	Resultados	Referência	País
Estudo clínico prospectivo	108	SLC7A5	rs4240803	0,296 (A)	resposta em 90 dias PFS em 90 dias mucosite G3-4 em 90 dias	AA/AG vs. GG, OR 2,32 IC95% 0,94-5,87, p=0,07 NS, p=0,66 NS, p=0,97	Poi et al ⁵³	EUA
Coorte retrospectiva	135	SLC7A5 SLC7A8	rs4240803 20 SNPs	0,281 (A)	uso de NPT	OR 0,45; IC95% 0,25 – 0,79, p = 0,007* NS	Giglia et al ⁶⁰	EUA
Coorte retrospectiva	321	GSTM1 GSTT1	deleção do gene** deleção do gene**	0,500 0,220	TTR graus 2 a 4	HR 2,32 IC95% 1,27-4,24, p=0,006"	Hahn et al ⁶¹	EUA
Coorte retrospectiva	113	MBL2	exon 1	NA	infecções bacterianas (sepse)	MBL2 selvagem OR 0,19 IC95% 0,04–0,77, p= 0,02	Molle et al ⁶⁵	Dinamarca
Observacional prospectivo	35	GSTP1	rs947894	NA	toxicidade GI (mucosite e diarreia) infecções tempo de internação TRM PFS	variante vs selvagem 62% vs. 82%, p = 0,001 variante vs selvagem 77% vs. 91%, p = 0,007 NS NS	Nampoothiri et al ⁶⁶	India
Coorte prospectiva	153	CDA, dCK, hCNT3, RECQL, XRCC1, RAD54L, ATM, ATR, MLH1, MSH2, MSH3 TREX1, EXO1, TP73, MRP2, MRP5, GSTP1	21 SNPs		SG toxicidade grave	CDA C111T e TREX1 Ex14-460C>T (p=0,007 e p=0,005) CDA C111T (p=0,037), ATR C340T (p=0,024) e EXO1 P757L (p=0,025)	Shinozuka et al ⁶⁷	EUA
Coorte retrospectiva	138	IL-6 TNF- α	rs1800629 rs1800795	NA NA	bacteremia	interação de SNPs OR 2,47, IC95% 1,24–4,94, p=0,01	Trigo et al ⁷⁴	Brasil

*referencia homocigoto para alelo major

** genótipo homocigoto nulo vs. homo ou heterocigoto presente

"não ajustado

SNP, polimorfismo de nucleotídeo único; MAF, frequência alélica mínima; NPT, nutrição parenteral total; OR, *odds ratio*; NS, não significativo; EUA, Estados Unidos da América; TTR, toxicidade relacionada ao tratamento; HR *hazard ratio*;

G3-4, graus 3 ou 4; IC95%, intervalo de confiança de 95%; NA, não avaliado; GI, gastrointestinal; TRM, mortalidade relacionada ao tratamento; PFS, sobrevida livre de progressão; SG, sobrevida global

Fonte: Poi et al 2019⁵³; Giglia et al 2014⁶⁰; Hahn et al 2010⁶¹; Molle et al, 2006⁶⁵; Nampoothiri et al 2019⁶⁶; Shinozuka et al 2016⁶⁷; Trigo et al 2014⁷⁴

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar a associação entre polimorfismos genéticos de genes candidatos e complicações precoces em pacientes adultos submetidos a ATCTH por gamopatias ou linfoma.

2.1.1 Polimorfismos de genes da imunidade inata com a incidência e gravidade de infecções: infecções bacterianas, infecções virais, infecções fúngicas invasivas (IFI), reativação e infecção por citomegalovírus (CMV) em até 100 dias pós ATCTH.

2.1.2 Polimorfismos de genes relacionados ao metabolismo de drogas com toxicidades precoces (mucosite oral, náuseas, vômitos, diarreia e hepatotoxicidade) em até 100 dias pós ATCTH.

2.2 Objetivos secundários

2.2.1 Descrever a frequência dos polimorfismos estudados em uma população de pacientes brasileiros submetidos a ATCTH.

2.2.2 Descrever desfechos clínicos após ATCTH, incluindo:

- Enxertias neutrofílica e plaquetária;
- Mortalidade precoce (em 30 dias e 100 dias);
- Sobrevida global (SG) em 12 meses.

3. MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Este é um estudo de coorte observacional multicêntrico retrospectivo. O estudo recebeu financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), através de chamada pública - Chamada Universal edital MCTIC/CNPq No 28/2018 - Universal/Faixa B.

3.2 Centros incluídos no estudo

Foram incluídos neste estudo dois centros: o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), a instituição proponente, e o hospital Sírio-Libanês (HSL). O HCFMUSP é o maior hospital da América Latina. Trata-se de um complexo hospitalar público localizado na cidade de São Paulo, composto por oito institutos, dentre eles o Instituto Central, que comporta o Serviço de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular e a Unidade Clínica de Terapia Celular (UTC), em que são realizados os transplantes, e o Instituto do Câncer de São Paulo (ICESP), onde são realizados o tratamento inicial e o seguimento dos pacientes com diagnóstico de neoplasias hematológicas. Entre 2017 e 2018 foi realizada uma reforma na UTC e os transplantes foram realizados no ICESP. Em 2019 o ambulatório do Serviço de Terapia celular do HCFMUSP recebeu 177 encaminhamentos; foram realizados 122 TCTH na UTC, sendo 90 autólogos e 32 alogênicos.^{1*}

O hospital Sírio-Libanês (HSL), centro coparticipante deste estudo, é um

¹ * Dados obtidos pelo Gerenciamento de Dados da Unidade Clínica de Terapia Celular HCFMUSP. registrotmo.ichc@hc.fm.usp.br [mensagem pessoal] [citado 10 abr 2021]. E-mail para Luciana Tucunduva (luciana.tucunduva@gmail.com).

complexo hospitalar privado, não universitário, que conta com um instituto de ensino e pesquisa e com programas de residência médica e pós-graduação, incluindo residência de ano adicional em onco-hematologia e transplante de medula óssea, reconhecida pelo ministério da educação. A unidade de transplante de medula óssea é composta por 10 leitos e são realizados cerca de 50 a 70 transplantes ao ano, sendo metade deles autólogos. Em 2019 foram realizados 23 ATCTH no HSL. ^{2**}

3.3 Aspectos éticos

Os dados foram coletados dos prontuários dos pacientes tratados nos dois centros incluídos no estudo após aprovação do projeto de pesquisa pela Comissão de ética para análise de projetos de pesquisa – HCFMUSP (CAPPesq) e pelo Comitê de ética em pesquisa (CEP) do HSL. Todos os pacientes vivos submetidos a ATCTH no HSL concordaram com a participação neste estudo, a partir de assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Para pacientes submetidos a ATCTH no HCFMUSP ou no ICESP antes de 2019 foi autorizada pela CAPPesq a dispensa de TCLE para este estudo específico, considerando a impossibilidade de contato com muitos pacientes e o fato de que todos os pacientes submetidos a TCTH na UTC-HCFMUSP assinam um termo autorizando a utilização de dados clínicos para pesquisa antes do início de seu tratamento. Os pacientes submetidos a ATCTH a partir de 2019 concordaram com a participação após aplicação de TCLE deste estudo.

3.4 Pacientes

² ** Dados obtidos pela enfermeira de pesquisa clínica do TMO do HSL. simone.ferreira@hsl.org.br [mensagem pessoal] [citado 13 abr 2021]. E-mail para Luciana Tucunduva (luciana.tucunduva@gmail.com).

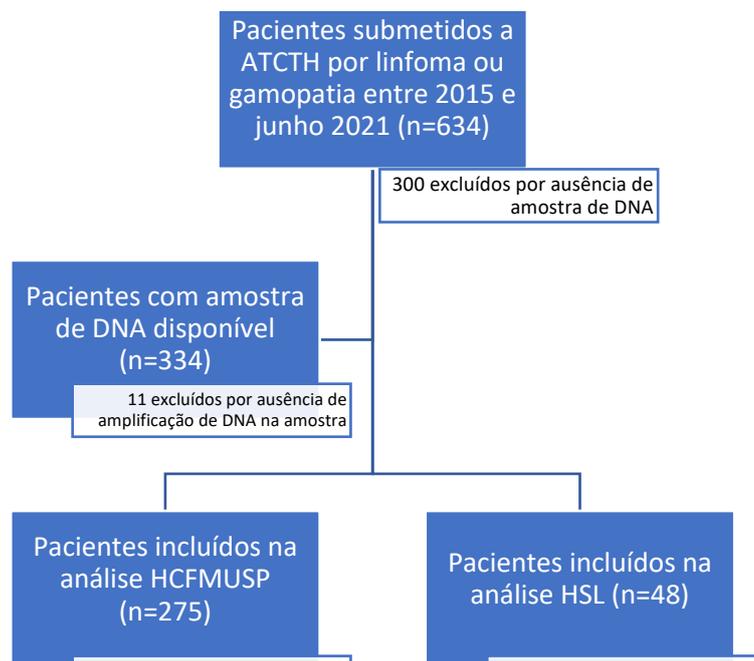
3.4.1 Critérios de inclusão

- a) Idade > 18 anos ao transplante;
- b) ATCTH realizados no HCFMUSP, ICESP ou HSL;
- c) Diagnóstico de gamopatia ou linfoma;
- d) ATCTH realizado entre 2015 e 2021;
- e) Disponibilidade de DNA para estudo dos polimorfismos genéticos.

3.4.2 População do estudo

Este estudo foi composto por uma amostra de conveniência, tendo em vista que não foi possível a inclusão de grande parte dos pacientes transplantados nos dois centros incluídos no período do estudo devido à falta de material (DNA dos pacientes) para o estudo de polimorfismos. Nenhum dos dois centros possui biobanco ou capacidade de armazenamento de amostras biológicas de todos os pacientes em tratamento. Desta forma, no HCFMUSP grande parte das amostras foi proveniente do estudo de Oliveira e colaboradores, que avaliou arboviroses em pacientes submetidos a TCTH.⁸⁷ No HSL, antes de 2019, foram utilizadas amostras de pacientes que tinham células congeladas por outras razões (coletadas no momento do diagnóstico ou congeladas para um eventual segundo transplante, particularmente no caso de gamopatias). Não foi solicitado que pacientes transplantados antes de 2019 coletassem amostras diante da assinatura de TCLE para não introduzir viés de seleção, visto que apenas os pacientes que estivessem vivos poderiam fazê-lo. A Figura 3.1 mostra o fluxograma dos pacientes incluídos no estudo.

Figura 3.1 – Fluxograma da amostra de pacientes incluídos no estudo



3.5 Fonte e coleta de dados

Para os pacientes submetidos a ATCTH no HCFMUSP, foi utilizado o banco de dados de pesquisa da UTC -HCFMUSP, iniciado em 2017. Este banco é composto por dados observacionais, demográficos e clínicos, de pacientes submetidos a TCTH. A coleta dos dados foi realizada pela equipe de gerenciamento de dados da UTC-HCFMUSP e pela pesquisadora principal deste projeto (LT). A coleta dos dados dos pacientes submetidos a ATCTH no HSL foi realizada diretamente do prontuário eletrônico pela pesquisadora principal deste projeto (LT). A plataforma utilizada para coleta e tratamento dos dados foi o REDCap [HCFMUSP]. O REDCap (*Research Electronic Data Capture*) é uma plataforma segura, estabelecida em rede (internet), desenvolvida para coleta de dados para estudos científicos, que oferece: 1) uma interface intuitiva para coleta e validação de dados; 2) procedimentos de auditoria para

acompanhamento de manipulação e transferência de dados; 3) procedimentos automáticos de transferência dos dados para diferentes programas e 4) ferramentas para integração e interoperabilidade de dados com fontes externas. O REDCap foi desenvolvido pela Universidade de Vanderbilt em 2004 e atualmente é oferecido de forma gratuita através de um consórcio do qual a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo faz parte.^{88,89} A coleta de dados foi realizada de maneira retrospectiva.

3.6 Definição de desfechos

3.6.1 Desfechos primários

3.6.1.1 Infecções bacterianas: o critério para diagnóstico das infecções bacterianas foi clínico, sempre que possível com confirmação microbiológica. Choque séptico foi diagnosticado em pacientes com quadro infeccioso que evoluíram com hipotensão, necessidade de encaminhamento à unidade de terapia intensiva e uso de drogas vasopressoras, de acordo com os critérios definidos pela Sociedade Europeia de Medicina intensiva.⁹⁰ Infecções de corrente sanguínea foram definidas de acordo com os critérios do *Center for Diseases Control and Prevention (CDC)* dos Estados Unidos.⁹¹

3.6.1.2 Infecções virais: foram consideradas infecções virais quadros sintomáticos em que um agente viral foi isolado, sendo o sintoma não atribuído a outra causa conhecida.

3.6.1.3 Infecção por citomegalovírus (CMV): o método utilizado para detecção de CMV foi a reação de cadeia de polimerase (PCR). Reativação foi considerada em pacientes com detecção de CMV por PCR em duas medidas subsequentes, sintomáticos ou não. Doença por CMV foi considerada de acordo com critérios previamente publicados.⁹²

3.6.1.4 Infecção fúngica invasiva (IFI): os casos foram identificados de acordo com informações microbiológicas e histopatológicas contidas nos prontuários. As infecções foram classificadas como: “possíveis”, “prováveis” ou “comprovadas” de acordo com definições desenvolvidas pelo *European Organization for Research and Treatment of Cancer*.⁹³ Neste estudo foram consideradas como eventos apenas as IFI “prováveis” ou “comprovadas”.

3.6.1.5 Mucosite oral oral, náuseas, vômitos, diarreia e hepatotoxicidade: foram definidas de acordo com os critérios utilizados para comunicação de eventos adversos em estudos clínicos (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* - CTCAE), de acordo com o *National Institutes of Health* dos Estados Unidos.⁹⁴ No caso da mucosite oral oral foi utilizada preferencialmente a descrição realizada pela equipe de odontologia. A Tabela 3.1 detalha a classificação das toxicidades utilizada neste estudo.

Tabela 3.1 – Classificações de mucosite oral, náuseas, vômitos, diarreia e hepatotoxicidade utilizadas neste estudo

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Mucosite oral	Assintomática ou sintomas leves, intervenção clínica não indicada	Dor moderada ou presença de úlcera que não interfere na ingesta oral, indicada modificação da dieta	Dor acentuada que interfere na ingesta oral	Risco à vida, indicada intervenção clínica urgente
Náuseas	Perda do apetite sem alteração na alimentação	Diminuição da ingesta oral sem perda significativa, desidratação ou desnutrição	Ingesta calórica ou hídrica inadequada, necessidade de alimentação por sonda ou NPT, indicação de hospitalização	Risco à vida, indicada intervenção clínica urgente
Vômitos	Intervenção clínica não indicada	Necessidade de hidratação endovenosa ambulatorialmente	Necessidade de alimentação por sonda ou NPT, indicação de hospitalização	Risco à vida, indicada intervenção clínica urgente
Diarreia	Aumento de evacuações <4 episódios ao dia ou aumento leve do débito da estomia em relação ao basal	Aumento de evacuações 4 -6 episódios ao dia ou aumento moderado do débito da estomia em relação ao basal com limitação de AVD	Aumento de evacuações ≥7 episódios ao dia ou aumento acentuado do débito da estomia em relação ao basal com limitação de AVD e auto-cuidado, indicação de hospitalização	Risco à vida, indicada intervenção clínica urgente
Hepática	Aumento de transaminases (ALT ou AST) >3x VSN se basal normal ou >1,5-3x basal; aumento de FA >2,5x VSN se basal normal ou >2,-2,5x basal; aumento de BT >1,5x VSN se basal normal ou >1,0-1,5x basal	Aumento de transaminases (ALT ou AST) >3-5x VSN ou valor basal; aumento de FA >2,5-5x VSN ou valor basal; aumento de BT >1,5-3x VSN ou valor basal	Aumento de transaminases (ALT ou AST) >5-20x VSN ou valor basal; aumento de FA >5-20x VSN ou valor basal; aumento de BT >3-10x VSN ou valor basal	Aumento de transaminases (ALT ou AST) >20x VSN ou valor basal; aumento de FA >20x VSN ou valor basal; aumento de BT >10x VSN ou valor basal

AVD, atividades da vida diária; NPT, nutrição parenteral total; AST, aspartato aminotransferase; ALT, alanina aminotransferase; FA, fosfatase alcalina; BT, bilirrubina total; VSN, valor superior da normalidade
 Fonte: CTCAE, *Common terminology criteria for adverse events*, 2017⁷⁴

3.6.2 Desfechos secundários

3.6.2.1 Enxertia neutrofílica: contagem de neutrófilos $\geq 0.5 \times 10^9/L$ por 3 dias consecutivos, sendo considerado o primeiro dia como data da enxertia.⁹⁵

3.6.2.2 Enxertia plaquetária: contagem de plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$ por 7 dias consecutivos, sem suporte transfusional, sendo considerado o primeiro dia como data da enxertia.⁹⁵

3.6.2.3 Mortalidade: calculada da data do transplante até a data da morte. Foi considerada mortalidade total e não mortalidade relacionada ao transplante pois não foram coletados dados sobre progressão ou recaída de doença neste estudo. A mortalidade foi avaliada em 30 e 100 dias.⁹⁶

3.6.2.4 Sobrevida global (SG): calculada da data do transplante até a data da morte ou a data do último seguimento. A sobrevida global foi avaliada em 100 dias e 12 meses.⁹⁶

3.6.2.5 Frequência dos polimorfismos genéticos na população do estudo: calculada por contagem direta.

3.7 Ancestralidade

Em todos os estudos de associações genéticas existe o risco de diferenças populacionais, particularmente ancestralidade, serem responsáveis pelos resultados encontrados nos grupos acometidos ou não pelo desfecho estudado, produzindo um viés de confusão. Este fenômeno, denominado estratificação populacional, acontece quando a probabilidade da ocorrência de um desfecho (no caso deste estudo, infecções e toxicidades) varia de acordo com a ancestralidade, assim como as frequências dos polimorfismos estudados. Neste caso, um polimorfismo pode ser erroneamente associado a um desfecho, quando na realidade a diferença observada se deve a

ancestralidades diferentes entre os pacientes.^{37,43,47} Efetivamente, há evidências de diferenças de genótipos e frequências alélicas em SNPs do éxon 1 do gene MBL2, incluídos neste estudo, assim como do VDR e de TLRs entre etnias diversas.⁹⁷⁻⁹⁹

Os prontuários eletrônicos do HCFMUSP e do HSL contêm a informação clínica “cor autodeclarada”, conforme definição do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). A variável cor foi classificada em cinco categorias distintas: branca, preta, parda, amarela e indígena, segundo o sistema classificatório empregado pelo IBGE.¹⁰⁰ Sabe-se, entretanto, que a definição de ancestralidade por características fenotípicas, particularmente em países com alto grau de miscigenação, como o Brasil, é imprecisa.

É conhecida a associação entre população africana e a presença do polimorfismo FY*B(-67T>C) na região promotora eritroide GATA-box do antígeno de receptor do gene DARC (*Duffy antigen receptor chemokine*). Este polimorfismo previne a expressão do alelo FY*B nos eritrócitos, levando ao fenótipo Fy (a-b-) na população de ascendência africana, em contraste com o fenótipo dos caucasianos. A ausência do antígeno Duffy nos eritrócitos confere proteção contra a infecção por malária, conferindo vantagem seletiva nesta população.^{101,102} Dinardo e colaboradores estudaram no HCFMUSP uma população de pacientes com diagnóstico de neutropenia étnica benigna, conhecida associada a ancestralidade africana, mostrando que o polimorfismo GATA-67T>C demonstra sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo muito superiores à cor autodeclarada no diagnóstico desta entidade.¹⁰¹ Assim, foi utilizado neste estudo o polimorfismo de GATA como marcador de ancestralidade, comparando-o com a cor autodeclarada.

3.8 Práticas institucionais e manejo clínico

Todos os pacientes admitidos na UTC do HCFMUSP foram submetidos a coletas de culturas de vigilância semanalmente para investigação de colonização por bactérias resistentes a múltiplas drogas (MDR). Os pacientes foram isolados em quartos individuais até resultados das culturas e, caso positivas, até a alta hospitalar. Colonização bacteriana foi definida pelo isolamento de um microorganismo por meio de um swab retal na ausência de evidência clínica de infecção. Até o ano de 2018 todos os pacientes receberam profilaxia antimicrobiana com quinolona (levofloxacino 500mg/dia) do início da neutropenia (neutrófilos < 1000/mL) até a enxertia. Após o estudo de Ferreira e colaboradores, publicado em 2018, que mostrou aumento do risco de infecções de corrente sanguínea em pacientes colonizados por MDR nesta unidade, foi abolida a profilaxia antimicrobiana universal.¹⁰³ No HSL apenas os pacientes provenientes de outros hospitais foram submetidos a culturas de vigilância no momento da admissão, e não foi realizada cultura de vigilância rotineiramente nos pacientes internados na unidade de transplante. Não foi realizada profilaxia antimicrobiana com antibióticos de forma universal no HSL. Em ambos os hospitais se utiliza fluconazol 200-400mg/dia ou micafungina 100mg/dia como profilaxia antifúngica durante o período de neutropenia, e profilaxia com aciclovir 800mg/dia ou valaciclovir 500mg/dia para profilaxia antiviral, do início do condicionamento até 6 meses após o transplante. No HCFMUSP foi realizada coleta semanal de PCR para CMV durante os 30 primeiros dias após ATCTH até o ano de 2019, tal prática foi abolida após esta data. No HSL, durante todo o período do estudo, apenas pacientes com suspeita clínica coletaram PCR para CMV.

3.8.1 Microbiologia e definição de bactérias resistentes a múltiplas drogas

A definição de bactérias resistentes a múltiplas drogas (MDR) difere de acordo com a flora microbiana de cada hospital. Foram utilizadas as definições contidas nos manuais de infecção hospitalar do HCFMUSP e HSL para este fim.^{104,105}

As culturas de vigilância foram realizadas através de swab retal. Para pesquisa de *Enterococci* resistente a vancomicina (VRE) o swab foi cultivado em meio seletivo para VRE contendo vancomicina 6 ug/mL; para isolamento de Gram-negativos MDR em meio contendo 10 ug/mL de imipenem. Identificação e teste de sensibilidade foram realizados para todas as amostras através de meio automatizado ou disco-difusão.¹⁰⁶ A coleta de hemoculturas foi realizada através do sistema automatizado BACTEC 9240 (Becton Dickinson, 164 Franklin Lakes, NJ).

3.9 Avaliação laboratorial

3.9.1 Amostras

Para pacientes submetidos a ATCTH antes de 2019 foram utilizadas amostras de sangue ou células congeladas já coletadas e disponíveis para extração de DNA. A partir deste ano, as amostras foram coletadas após assinatura do TCLE, no momento da avaliação pré-transplante. Foram utilizadas amostras de medula óssea e sangue periférico, a depender da disponibilidade.

3.9.2 Reação em cadeia da polimerase em tempo real

A extração de DNA das amostras foi realizada por meio de sistema *MagNa Pure Compact DNA/RNA* e do *kit Large Volume (LV - Roche Diagnostics, Suíça)* reduzindo-se o volume final de eluato a 50 uL, dos quais 6uL foram utilizados para obtenção da curva-padrão da reação em cadeia da polimerase

em tempo real (RT-PCR). O equipamento e o kit LV foram avaliados quanto ao rendimento, volume de amostra, volume de eluição, tempo de procedimento, contaminação interamostra, necessidades de intervenção humana, estabilidade dos reagentes, reprodutibilidade e praticidade. O *MagNA Pure Compact* é um equipamento robótico que extrai DNA e RNA a partir de uma ampla variedade de materiais biológicos como: células de mamíferos, sangue total ou plasma, células cultivadas e tecidos. É possível extrair um volume entre 100-1000 μ L e eluir os ácidos nucleicos entre 50-200 μ L. O equipamento extrai oito amostras em 40 minutos. Além disso, possui luz ultravioleta que garante a esterilização interna após o uso. O kit LV é baseado na ligação dos ácidos nucleicos a *Magnetic Glass Particles* (MGPs).¹⁰⁷

3.9.3 Técnica de análise de polimorfismos genéticos

Todas as amostras foram testadas usando uma RT-PCR duplex contendo *primers* e sondas desenhadas para os polimorfismos genotipados usando o software Primer3®. Todas as amplificações por RT-PCR foram realizadas em um volume final de 25 μ L utilizando mistura mestra de PCR *TaqMan Universal* (*Applied Biosystems*) durante 50 ciclos no equipamento de RT-PCR *StepOnePlus™* (*Applied Biosystems*). Em todas as corridas foi incluída água para controle de contaminação na etapa de amplificação, além de controles positivos e negativos. Os *primers* e sondas foram obtidos da empresa *Applied Biosystems*®, Estados Unidos da América. O ensaio *TaqMan*® é uma genotipagem em tempo real 5'-nuclease para discriminação entre dois alelos de um SNP específico. Resumidamente, um alelo selvagem denominado "A" é amplificado separadamente do alelo alternativo "B" utilizando-se *primers* específicos *forward* e *reverse* de regiões e duas sondas *TaqMan* exclusivas para estes alelos, desenhadas para o SNP em estudo. As sondas *TaqMan* possuem

uma coloração fluorescente (VIC® específica para o alelo "A" e 6-carboxifluoresceína [FAM] para o alelo "B") ligada à extremidade 5' e uma coloração (*minor groove binder* [MGB] ou 6-carboxi-tetrametil-rodamina [TAMRA]) na extremidade 3'. Durante a amplificação por RT-PCR cada sonda liga-se preferencialmente a um dos dois alelos do SNP em questão, com afinidade diferente. Com o andamento da amplificação, a enzima polimerase Taq cliva a sonda ligada, gerando um sinal fluorescente. Tais sinais são interpretados automaticamente utilizando-se um *software* que detecta a sequência dedicado ao RT-PCR. Um sinal fluorescente com apenas a coloração VIC denota homozigose do alelo "A", enquanto a presença exclusiva da coloração FAM denota homozigose do alelo "B". A presença dos dois sinais fluorescentes revela heterozigose.¹⁰⁸

Foram estudados os seguintes polimorfismos genéticos (Tabela 3.2 e Tabela 3.3):

- TLR2: rs4696480;
- *Mannose-binding lectine* (MBL2): rs1800450, rs1800451 e rs5030737;
- TLR9: rs352139;
- *Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4* (CTLA4): rs3087243;
- *Glutathione S-transferase* (GSTM1): genótipo nulo;
- *Solute carrier family 7 member 5* (SLC7A5): rs4240803;
- Receptor da vitamina D (VDR): rs2228570.

A escolha destes SNPs foi baseada nas funções dos genes envolvidos (por exemplo papel de TLR e MBL2 na imunidade inata, GSTM1 e SLC7A5 no metabolismo de drogas comumente utilizadas no condicionamento de ATCTH, VDR em múltiplas funções como imunomodulação e proliferação celular e em estudos prévios mostrando associação entre polimorfismos nestes genes e infecções bacterianas virais, fúngicas, preferencialmente em pacientes hematológicos e submetidos a TCTH.^{59-63,65,83,84} Devido à baixa prevalência de

variantes alélicas nos genes MBL2 (rs5030737) e GSTM1 (genótipo nulo) na população do estudo eles não foram incluídos na análise dos desfechos. A análise dos polimorfismos foi realizada no laboratório de imuno-hematologia avançada da Fundação Pró-Sangue no HCFMUSP, por pesquisadores cegos para os desfechos clínicos.

Tabela 3.2 - Polimorfismos dos genes candidatos relacionados a infecções, função, frequências alélicas e desfechos descritos na literatura

Gene (localização)	Função	Polimorfismo*	Desfecho	GMAF**	Referência
MBL2 (10q21.1)	sistema complemento	rs1800450	sepse em pacientes submetidos a ATCTH por MM	0.139204 (T)	Molle et al ⁶⁵
MBL2 (10q21.1)	sistema complemento	rs1800451	sepse em pacientes submetidos a ATCTH por MM	0.026489 (T)	Molle et al ⁶⁵
MBL2 (10q21.1)	sistema complemento	rs5030737	sepse em pacientes submetidos a ATCTH por MM	0.065976 (A)	Molle et al ⁶⁵
TLR9 (3p21.2)	reconhecimento LPS de membrana	rs352139	infecções virais e fúngicas em TCTH alogênico	0.458978 (T)	Xiao et al ⁸⁴
TLR2 (4q31.3)	reconhecimento LPS de membrana	rs4696480	infecções bacterianas em pacientes em UTI geral	0.475334 (A)	Gao et al ⁸³
CTLA4 (2q33.2)	resposta imune adaptativa	rs3087243	TRM em pacientes submetidos a UCBT	0.436604 (A)	Cunha et al ⁶³

LPS, lipopolissacarídeo; GMAF, frequência alélica mínima global; TRM, mortalidade relacionada ao transplante; TCTH transplante de células tronco hematopoieticas; ATCTH, transplante de células tronco hematopoieticas autólogo; MM, mieloma múltiplo; UCBT, transplante de células de cordão umbilical

*nomenclatura dbSNP

** frequências descritas nas maiores bases de dados no dbSNP

Fonte: Molle et al 2006⁶⁵, Xiao et al 2014⁸⁴, Gao et al 2015⁸³ Cunha et al 2017⁶³

Tabela 3.3 - Polimorfismos dos genes candidatos relacionados a toxicidades, função, frequências alélicas e desfechos descritos na literatura

Gene (localização)	Função	Polimorfismo*	Desfecho	GMAF**	Referência
VDR (12q13.11)	metabolismo vitamina D3	rs2228570	toxicidade GI e hepática, TRM sobrevida pós TCTH alogênico aparentado	0.388743 (A)	Rocha et al ⁵⁹
GSTM1 (1p13.3)	neutralização ROS	genótipo nulo	toxicidade relacionada ao tratamento em TCTH autólogo	0.1806 (G)	Hahn et al ⁶¹
SLC7A5 (16q24.2)	codificação LAT1	rs4240803	mucosite oral, toxicidade gastrointestinal após ATCTH	0.348638 (A)	Giglia et al ⁶⁰ Cho et al ⁶²

LPS, lipopolissacarídeo; GMAF, frequência alélica mínima global; ROS, espécies reativas de oxigênio; LAT1, transportador de amino-ácidos L-tipo; GI, gastrointestinal; TRM, mortalidade relacionada ao transplante; TCTH transplante de células tronco hematopoieticas; ATCTH, transplante de células tronco hematopoieticas autólogo

*nomenclatura dbSNP

** frequências descritas nas maiores bases de dados no dbSNP

Fonte: Rocha et al 2009⁵⁹, Hahn et al 2010⁶¹, Giglia et al 2014, Cho et al 2017⁶²

3.10 Análise estatística

A análise estatística foi realizada pelos *softwares* Stata versão 18.0 e

Para avaliar a representatividade da amostra de pacientes incluídos neste estudo em relação ao total de pacientes submetidos a ATCTH de 2015 a junho de 2021 no HCFMUSP/ICESP e HSL, as características demográficas e clínicas principais dos grupos foram comparadas, tais como gênero, idade, cor autodeclarada, diagnóstico e sobrevida global em 100 dias. A comparação foi realizada por meio dos testes de Chi-quadrado e teste de soma de postos de Wilcoxon.

As frequências alélicas e genótípicas dos SNPs estudados foram realizadas por contagem direta. A distribuição dos genótipos dos pacientes foi testada para o equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) através do teste de Chi-quadrado considerando 5% de significância e um grau de liberdade. O desequilíbrio de ligação foi testado através do teste de Chi-quadrado. Os polimorfismos foram analisados de acordo com os genótipos com 3 possibilidades: homozigoto para o alelo de selvagem, heterozigoto e homozigoto para o alelo polimórfico. Considerando o baixo número de pacientes com cada genótipo, estes foram agrupados nas análises considerando a presença de alelos polimórficos da seguinte forma: homozigoto e heterozigoto para alelo de polimórfico vs homozigoto para alelo selvagem. A análise univariada da associação entre os polimorfismos estudados e as toxicidades foi realizada por meio de regressão logística. Probabilidades de sobrevida e mortalidade foram calculadas utilizando-se o método de Kaplan-Meier. Curvas de incidência cumulativa foram utilizadas considerando morte como evento competitivo, para probabilidades de infecção, exortia neutrofílica e plaquetária. Devido ao baixo número de eventos competitivos até 100 dias, momento em que foram analisados os desfechos de infecção, foi utilizado para toda a análise de sobrevida o método de Kaplan-Meier. A associação com covariáveis foi estudada pelo teste de log-rank. Variáveis demográficas (cor autodeclarada, idade, gênero), clínicas (colonização por bactéria MDR,

diagnóstico, *status* da doença pré-transplante, *performance status*) e da técnica do transplante (condicionamento, ano do transplante, profilaxia antimicrobiana) foram estudadas. Todos os preditores com $p < 0.10$ na análise univariada foram incluídos nos modelos de análise multivariada, assim como fatores considerados clinicamente relevantes para o desfecho estudado. A análise multivariada foi realizada por regressão logística (para análise de toxicidades) e pelo modelo de Cox (para a análises de infecções e sobrevida). Foram utilizados incluídos nos modelos a interação entre as toxicidades e modelos de fragilidade considerando os centros transplantadores.¹¹¹ A escolha dos modelos foi realizada pelo critério de Akaike.¹¹² Foi considerado significativo um valor de $p < 0.05$. Foi utilizada correção pelo método de Bonferroni para as múltiplas comparações.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Características gerais dos pacientes e dos transplantes

Dos 634 pacientes transplantados de 2015 a junho de 2021 no complexo HCFMUSP/ICESP (n=505) e no HSL (n=129), 334 dispunham de amostra de DNA para análise de pelo menos um dos polimorfismos estudados. Deste grupo, em 11 amostras não foi possível amplificação do DNA por questões técnicas. Assim, foram incluídos neste estudo 323 pacientes. O grupo de pacientes incluídos foi comparado com a amostra total de pacientes transplantados em relação a variáveis demográficas (gênero, idade, cor autodeclarada), diagnóstico e sobrevida global em 12 meses, não havendo diferença estatisticamente significativa em nenhuma das variáveis (Tabela 4.1). Dos 323 pacientes incluídos neste estudo, 58,5% (n=189) eram do gênero masculino, com mediana de idade de 55 anos (intervalo de 18 a 79 anos). Pacientes com gamopatias eram significativamente mais velhos do que os transplantados por linfomas, com mediana de idade de 59 anos vs 47 anos, respectivamente ($p < 0,001$). A maior parte dos pacientes foi transplantada por gamopatias (56,7%, n=183), incluindo mieloma múltiplo (92,9% das gamopatias, n=170), amiloidose (n=4), Síndrome de POEMS (n=4), leucemia de células plasmocitárias (n=3) e plasmocitoma (n=2). Cento e quarenta pacientes (43,3%) foram transplantados por linfomas, sendo 58 por linfoma de Hodgkin e 82 por linfomas não-Hodgkin (LNH). Dentre os LNH, o diagnóstico mais comum foi linfoma do manto (n=26), seguido de linfoma difuso de grandes células B (n=22), linfomas T (n=16), linfoma folicular (n=5), linfoma de alto grau (n=4), entre outros. Em relação ao status da doença pré-transplante, 56,0% dos pacientes (n=181) foi transplantada em primeira ou segunda remissão completa ou resposta parcial muito boa (RPMB) nos pacientes com mieloma (25,2%, 46/183 dos pacientes com MM foram transplantados em

RPMB). A informação a respeito da performance status (KPS) no momento do transplante era disponível em 198 pacientes (61,8% da amostra); destes 146 apresentavam KPS de de 90 a 100%. Cinquenta e quatro pacientes (16,7%) eram previamente colonizados por uma ou mais bactérias multirresistentes: *Enterococci* resistentes a vancomicina (VRE, n=39), *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenamase (KPC, n=21), *Acinetobacter* resistente a carbapenêmicos (n=4), *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos (n=3). No complexo HCFMUSP/ICESP foram transplantados 82,3% dos pacientes incluídos neste estudo (n=266), o ano mediano de transplante foi 2018 (intervalo de 2015 a 2021). O condicionamento mais utilizado foi melfalano (56,7%, n=183), seguido por BendaEAM (bendamustina, etoposide, citarabina e melfalano) em 17,3% dos casos (n=56). A Tabela 4.2 mostra as características demográficas dos pacientes e as informações sobre os transplantes.

Tabela 4.1 - Comparação entre a população total submetida a ATCTH por linfoma e mieloma no HCFMUSP e HSL de 2015 a 2021 e os pacientes incluídos no estudo

Característica	Pacientes transplantados n (%)	Pacientes incluídos n (%)	Pacientes excluídos n (%)	p
Total	634	323	311	
Gênero feminino	269 (42,0)	134 (41,5)	133 (43,0)	0,900
Idade				0,091
mediana (anos)	54	55	52	
Cor auto-declarada				0,800
branca	354 (82,0)	239 (82,0)	116 (83,0)	
preta	35 (8,1)	26 (8,9)	9 (6,4)	
parda	40 (9,3)	25 (8,6)	14 (10,0)	
amarela	2 (0,5)	1 (0,3)	1 (0,7)	
indígena	1 (0,2)	1 (0,3)	0 (0,0)	
desconhecida	202	31	171	
Diagnóstico				0,200
Linfoma	289 (46,0)	140 (43,0)	149 (48,0)	
Gamopatia	345 (54,0)	183 (57,0)	183 (57,0)	
Óbitos em um ano	62 (9,8)	32 (9,9)	30 (9,6)	0,980

Fonte: Tucunduva LTCM, 2024

Tabela 4.2 – Características demográficas e clínicas dos pacientes e da técnica dos transplantes autólogos (n=323)

Características	n=323	
	n	%
Idade mediana em anos (intervalo)	55 (18-79)	
Gênero		
Feminino	134	41,5
Masculino	189	58,5
Cor		
Branca	239	74,0
Preta	26	8,0
Parda	25	7,7
Amarela	1	0,3
Indígena	1	0,3
Desconhecida	31	9,7
Polimorfismo GATA		
WT/WT	153	47,4
WT/M	65	20,1
M/M	19	5,8
Não amplificado	84	26,1
Faltosos	2	0,6
KPS		
90-100	146	45,2
70-80	45	13,9
50-60	7	2,2
Desconhecido	57	17,5
Faltosos	68	21,0
Colonização MDR		
Não	265	82,0
Sim	54	16,8
Faltosos	4	1,2
Diagnóstico		
Gamopatia	183	56,7
Linfoma	140	43,3
Status da doença pré ATCTH		
Remissão completa ou RPMB	181	56,4
Remissão parcial	111	34,4
Refratária ou progressão	14	4,3
Faltosos	17	5,3
Ano de ATCTH (intervalo)	2018 (2015-2021)	
Centro		
HCFMUSP	275	85,1
HSL	48	14,9
Condicionamento		
CBV	36	11,1
BuMel	15	4,6
BEAM	28	8,7
LACE/LEAM	2	0,6
Mel	183	56,7
BendaEAM	56	17,3
CyVP	1	0,3
BuCyThio	2	0,6

RPMB, resposta parcial muito boa; KPS, performance status de Karnofsky; MDR, bactéria multirresistente;

HCFMUSP, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo; HSL, Hospital Sírio-Libanês;

CBV, carboplatina+etoposide+ciclofosfamida; BuMel, bussulfano+melfalano; BEAM, carmustina+etoposide+citarabina+melfalano;

LEAM, lomustina+etoposide+citarabina+melfalano; Mel, melfalano; BendaEAM, bendamustina+etoposide+citarabina+melfalano;

CyVP, citarabina+etoposide; BuCyThio, bussulfano+citarabina+thiotepa.

Fonte: Tucunduva LTCM, 2024

4.2 Variabilidade genética – polimorfismos de nucleotídeo único estudados

A Tabela 4.3 descreve os genótipos e frequências alélicas encontradas nos polimorfismos estudados.

Praticamente todos os pacientes tipados para o SNP rs1800450 eram heterozigotos CT (92,3%, n=298) e todos os tipados para o SNP rs5030737, ambos do gene MBL2, eram heterozigotos AG, de forma que não foi possível utilizar este SNP na análise. Para o GSTM1 as frequências alélicas encontradas foram G 0,99 e C 0,01. Apenas dois pacientes tipados não eram heterozigotos, de forma que este SNP também foi excluído da análise.

4.3 Equilíbrio de Hardy-Weinberg e desequilíbrio de ligação

A distribuição genotípica e alélica dos polimorfismos MBL2 rs1800451, TLR2 rs4696480, VDR rs2228570 e SLC7A5 rs4240803 estavam em acordo com o equilíbrio de Hardy-Weinberg nesta amostra, os demais (MBL2 rs1800450, MBL2 rs5030737, TLR9 rs352139, CTLA4 rs3087243 e GSTM1) apresentavam desequilíbrio ($p < 0,0001$, Tabela 4.3).

Foi estudado desequilíbrio de ligação nos polimorfismos MBL2 rs1800450, MBL2 rs1800451 e MBL2 rs5030737, todos localizados no éxon 1 do gene MBL2 (10q21.1). Não foi encontrado desequilíbrio nesta amostra de pacientes.

Tabela 4.3 - Polimorfismos estudados, genótipos, frequências alélicas e equilíbrio de Hardy-Weinberg

SNP	Genótipos	n(%)	Frequências alélicas	HW (p valor)
MBL2 rs1800450	CC	11 (3,4)	T 0,49 e C 0,51	<0,0001
	TT	4 (1,2)		
	CT	298 (92,3)		
	NA	10 (3,1)		
MBL2 rs1800451	CC	264 (81,7)	T 0,04 e C 0,96	0,845
	TT	1 (0,3)		
	CT	24 (7,4)		
	NA	34 (10,5)		
MBL2 rs5030737	AA	0	A 0,50 e G 0,50	<0,0001
	GG	0		
	AG	309 (95,7)		
	NA	14 (4,3)		
TLR9 rs352139	CC	14 (4,3)	T 0,42 e C 0,58	<0,0001
	TT	64 (19,7)		
	CT	234 (72,4)		
	NA	11 (3,4)		
TLR2 rs4696480	AA	69 (21,2)	A 0,46 e T 0,54	0,972
	TT	95 (29,2)		
	AT	153 (47,4)		
	NA	6 (1,8)		
CTLA4 rs3087243	AA	57 (17,5)	G 0,44 e A 0,56	<0,0001
	GG	25 (7,7)		
	AG	207 (64,1)		
	NA	34 (10,5)		
VDR rs2228570	AA	33 (10,1)	A 0,34 e G 0,66	0,749
	GG	138 (42,3)		
	AG	149 (46,1)		
	NA	3 (0,9)		
GSTM1	GG	2 (0,6)	C 0,49 e G 0,51	<0,0001
	CC	0		
	GC	296 (91,7)		
	NA	25 (7,4)		
SLC7A5 rs4240803	AA	51 (15,7)	A 0,39 e G 0,61	0,923
	GG	121 (37,5)		
	AG	146 (45,2)		
	NA	5 (1,5)		

Abreviações: SNP, polimorfismo de nucleotídeo único; NA, não avaliável;

HW, equilíbrio de Hardy Weinberg,

Fonte: Tucunduva LTCM, 2024

4.4 Ancestralidade – cor autodeclarada e GATA

Duzentos e trinta e nove pacientes (73,4%) autodeclaravam-se brancos e não houve diferença significativa nos desfechos estudados de acordo com a cor autodeclarada. Em 237 pacientes foi possível realizar tipagem GATA. O genótipo mais comum foi GATA67T/T (selvagem/selvagem), encontrado em 65,4% dos pacientes tipados (n=142). Dentre os pacientes autodeclarados brancos, 73,1% apresentavam genótipo GATA67T/T e 4,0% GATA-67C/C (mutado/mutado), enquanto no grupo de pacientes autodeclarados não-brancos 21,4% apresentavam genótipo GATA-67C/C ($p < 0,0001$). A frequência alélica do polimorfismo FY*B(-67T>C) foi 0,22 na população estudada. Este polimorfismo foi identificado em 26,9% dos pacientes autodeclarados brancos e em 66,6% nos não-brancos ($p < 0,0001$). A Tabela 4.4 apresenta os dados relacionados ao genótipo GATA e frequência do alelo FY*B(-67T>C) de acordo com a cor autodeclarada.

Tabela 4.4 - Genótipo GATA e presença do alelo FY*B(-67T>C) de acordo com a cor autodeclarada

	Brancos		Não-brancos*		valor de p
	n=175		n=42		
	n	%	n	%	
Genótipo GATA					
GATA67T/T	128	73,1	14	33,4	<0,0001
GATA67C/T	40	22,9	19	45,2	
GATA67C/C	7	4	9	21,4	
Alelo FY*B(-67T>C)					
Presente	47	26,9	28	66,6	<0,0001
Ausente	128	73,1	14	33,4	

*Cor autodeclarada de acordo com o Instituto nacional de Geografia e Estatística (IBGE)

Nestas análises pacientes auto-declarados pretos, pardos, amarelos ou indígenas foram agrupados como "não-brancos".

Fonte: Tucunduva LTCM, 2024

4.5 Toxicidades

As toxicidades estão descritas na Tabela 4.5. Foram encontradas interações entre mucosite oral graus 3 ou 4 e diarreia graus 3 ou 4 ($p=0,033$), mucosite oral graus 3 ou 4 e hepatotoxicidade graus 3 ou 4 ($p=0,030$), diarreia graus 3 ou 4 e toxicidade GI graus 3 ou 4 ($p<0,0001$).

Tabela 4.5 – Descrição de toxicidades na amostra total de pacientes submetidos a ATCTH por linfoma ou mieloma múltiplo (n=323)

Toxicidade	Qualquer grau n (%)	Grau 1 n (%)	Grau 2 n (%)	Grau 3 n (%)	Grau 4 n (%)	Faltosos n (%)
Mucosite oral	204 (63,2)	75 (23,3)	59 (18,3)	64 (19,8)	5 (1,6)	6 (1,9)
Náuseas	274 (84,8)	92 (28,5)	136 (42,10)	39 (12,1)	0	6 (1,9)
Vômitos	171 (52,9)	102 (31,6)	54 (16,7)	8 (2,5)	0	9 (2,8)
Diarreia	275 (85,1)	84 (26,1)	91 (28,2)	83 (25,7)	6 (1,9)	5 (1,6)
Hepática	62 (19,2)	31 (9,6)	20 (6,2)	9 (2,8)	1 (0,3)	0

Fonte: Tucunduva LTCM, 2024

4.5.1 Mucosite oral

Foi observada mucosite oral em 63,2% dos pacientes (n=204). Destes, 33,8% (n=69) apresentaram mucosite oral grave, graus 3 ou 4 (Tabela 4.5). As variáveis clínicas associadas à mucosite oral grave na análise univariada foram: idade como variável contínua ($p=0,002$) e gênero feminino (28,7% vs 17,3% nos pacientes do gênero masculino, $p=0,017$ - Tabela 4.6). Não houve nenhuma relação significativa entre os polimorfismos estudados e mucosite oral graus 3 ou 4 (Tabelas 4.7 e 4.8) Na análise multivariada, após correção para múltiplas comparações, não houve associação estatisticamente significativa de nenhum fator clínico ou polimorfismo estudado com mucosite oral grave (Tabela 4.9).

Tabela 4.6 – Análise univariada para toxicidades graus 3 ou 4 pós-ATCTH (n=323) – fatores clínicos

Variável	Mucosite graus 3 ou 4		GI graus 3 ou 4		Diarreia graus 3 ou 4		Global graus 3 ou 4	
	n (%)	p	n (%)	p	n (%)	p	n (%)	p
Total	69 (21,4)		39 (12,1)		89 (27,6)		148 (45,9)	
Gênero		0,017		0,303		0,629		0,164
Feminino	37 (28,7)		19 (15,2)		39 (30,5)		69 (53,5)	
Masculino	32 (17,3)		20 (11,2)		50 (27,9)		79 (45,4)	
Cor autodeclarada		0,998		0,484		0,441		0,234
Não-branca	11 (21,5)		8 (15,7)		13 (25,5)		21 (41,2)	
Branca	50 (21,6)		27 (12,0)		70 (30,9)		112 (50,4)	
Idade		0,479		0,437		0,865		0,943
≤55 anos	36 (23,7)		21 (14,4)		43 (29,4)		71 (48,6)	
>55 anos	33 (20,4)		18 (11,4)		46 (28,6)		77 (49)	
Diagnóstico		0,716		0,355		0,888		0,814
Gamopatia	40 (22,7)		25 (14,4)		51 (29,3)		83 (48,3)	
Linfoma	29 (21,0)		14 (10,8)		38 (28,6)		65 (49,6)	
Status da doença pré ATCTH		0,655		0,522		0,211		0,280
Remissão completa ou RPMB	28 (22,9)		13 (10,9)		38 (32,8)		61 (52,1)	
Remissão parcial / doença em atividade	37 (20,8)		23 (13,4)		46 (26,0)		79 (45,7)	
Profilaxia antimicrobiana		0,453		0,654		0,844		0,607
Não	28 (21,9)		19 (14,9)		43 (33,9)		64 (50,4)	
Sim	19 (17,9)		14 (14,0)		29 (28,4)		46 (46,9)	
Colonização MDR		0,930		0,159		0,101		0,181
Não	56 (21,7)		35 (13,8)		78 (30,6)		126 (50,4)	
Sim	11 (21,5)		3 (6,2)		9 (18,7)		20 (40,0)	
Condicionamento		0,255		0,220		0,500		0,847
Melfalano	40 (22,7)		25 (14,4)		51 (29,3)		83 (48,3)	
Contendo melfalano	25 (25,2)		12 (12,4)		31 (31,6)		52 (52,0)	
Outros	4 (10,3)		2 (6,1)		7 (20,0)		13 (41,9)	

GI, gastrointestinal; ATCTH, transplante autólogo de células-tronco hematopoieticas; RPMB, remissão parcial muito boa; MRD, bactéria resistente a múltiplas drogas

Fonte: Tucunduva LTCM, 2024

Tabela 4.7 - Análise univariada para toxicidades graus 3 ou 4 pós-ATCTH (n=323) – avaliação de SNPs por genótipo

SNP	Mucosite graus 3 ou 4		GI graus 3 ou 4		Diarreia graus 3 ou 4		Global graus 3 ou 4	
	n (%)	p	n (%)	p	n (%)	p	n (%)	p
Total	69 (21,4)		39 (12,1)		89 (27,6)		148 (45,9)	
CTLA4 rs3087243		0,270		0,542		0,929		0,152
AA	14 (26,4)		9 (16,9)		17 (31,5)		30 (57,7)	
AG	50 (24,6)		25 (12,8)		54 (27,5)		96 (48,7)	
GG	3 (12,5)		3 (13,6)		8 (33,4)		9 (40,9)	
VDR rs2228570		0,571		0,061		0,166		0,114
AA	7 (22,6)		10 (32,3)		10 (32,3)		15 (48,4)	
AG	29 (20,1)		13 (9,5)		31 (22,3)		58 (42,6)	
GG	33 (24,3)		16 (12,0)		47 (35,1)		74 (55,6)	
SLC7A5 rs4240803		0,852		0,206		0,200		0,270
AA	9 (18,0)		2 (4,3)		9 (20,0)		17 (36,2)	
AG	37 (26,1)		20 (14,6)		42 (30,0)		72 (52,9)	
GG	23 (29,7)		16 (13,8)		37 (31,6)		57 (49,6)	
MBL2 rs1800451		0,071		0,246		0,232		0,487
CC	56 (21,9)		34 (13,7)		65 (29,9)		119 (48,6)	
CT	8 (33,3)		1 (4,8)		4 (19,0)		12 (52,2)	
TT	1 (100,0)		0 (0,0)		0 (0,0)		1 (100,0)	
TLR9 rs352139		0,718		0,538		0,778		0,603
CC	0 (0,0)		3 (21,4)		7 (50,0)		8 (57,1)	
CT	57 (25,11)		27 (12,2)		60 (27,1)		108 (49,1)	
TT	10 (16,6)		7 (11,9)		20 (32,3)		28 (47,5)	
MBL2 rs1800450		0,252		0,486		0,827		0,419
CC	0 (0,0)		2 (18,2)		3 (27,3)		4 (36,4)	
CT	68 (23,4)		36 (12,8)		84 (29,7)		140 (50,0)	
TT	0 (0,0)		0 (0,0)		1 (33,4)		1 (50,0)	
TLR2 rs4696480		0,364		0,615		0,998		0,396
AA	11 (16,9)		7 (10,8)		20 (30,3)		28 (43,7)	
AT	36 (24,0)		19 (13,10)		41 (28,3)		73 (50,3)	
TT	22 (23,7)		12 (13,6)		27 (30,0)		45 (51,4)	

GI, gastrointestinal

Fonte: Tucunduva LTCM, 2024

Tabela 4.8 - Análise univariada para toxicidades graus 3 ou 4 pós-ATCTH (n=323) – avaliação de SNPs por alelos

SNP	Mucosite graus 3 ou 4		GI graus 3 ou 4		Diarreia graus 3 ou 4		Global graus 3 ou 4	
	n (%)	p	n (%)	p	n (%)	p	n (%)	p
CTLA4 rs3087243		0,638		0,433		0,632		0,208
AA	14 (26,40)		9 (16,9)		17 (31,5)		30 (57,7)	
AG/GG	53 (23,3)		28 (12,8)		62 (28,2)		105 (47,9)	
VDR rs2228570		0,956		0,001		0,668		0,943
AA	7 (22,6)		10 (32,3)		10 (32,3)		15 (48,4)	
AG /GG	62 (22,1)		29 (10,8)		78 (28,6)		132 (49,1)	
SLC7A5 rs4240803		0,379		0,654		0,450		0,876
GG	23 (19,7)		16 (13,8)		37 (31,6)		57 (49,6)	
AG/AA	46 (23,9)		22 (12)		51 (27,6)		89 (48,6)	
MBL2 rs1800451		0,118		0,247		0,253		0,601
CC	56 (21,9)		34 (13,7)		75 (29,9)		49 (48,6)	
CT/TT	9 (36,0)		1 (4,6)		4 (18,2)		8 (54,2)	
TLR9 rs352139		0,079		0,315		0,091		0,541
CC	0 (0,0)		3 (21,4)		7 (50,0)		8 (57,1)	
CT/TT	67 (23,0)		34 (12,4)		80 (28,3)		136 (48,7)	

GI, gastrointestinal

Fonte: Tucunduva LTCM, 2024

4.5.2 Gastrointestinal

Foi observada náusea em 84,8% dos pacientes (n=274), dos quais 14,2% (n=39) apresentaram graus 3 ou 4. Vômitos ocorreram em 52,9% dos casos (n=171), em menos de 5% deles de graus 3 ou 4 (4,7%, n=8). Estas duas toxicidades foram analisadas em conjunto e denominadas toxicidade gastrointestinal (GI). Nenhum fator clínico foi significativamente associado a maior toxicidade GI na análise univariada. Em relação aos polimorfismos, pacientes com VDR rs2228570 homozigoto AA apresentaram maior toxicidade GI (32,3% vs 9,5% nos heterozigotos AG e 12,0% nos homozigotos GG, $p=0,003$ – Tabela 4.7). Quando analisados em conjunto pacientes com alelo G em homo ou heterozigose, a toxicidade GI graus 3 ou 4 foi de 10,8% vs 32,3% nos homozigotos AA ($p=0,001$ - Tabela 4.8). Na análise multivariada, após correção para múltiplas comparações, a presença do alelo G em homo ou heterozigose do polimorfismo VDR rs2228570 foi associada a menor toxicidade gastrointestinal em relação homozigotos AA (OR 0,25 IC95% 0,09-0,67, $p=0,035$ - Tabela 4.9).

Tabela 4.9 – Análise multivariada para toxicidade gastrointestinal graus 3 ou 4 em pacientes pós-ATCTH em pacientes com linfoma ou mieloma múltiplo (n=323)

Toxicidade	Variável	OR (IC95%)	p *
Gastrointestinal graus 3 ou 4	VDR GG ou AG	0,25 (0,09-0,67)	0,035
	idade	1,00 (0,97-1,03)	1,000
	condicionamento	0,33 (0,05-1,42)	1,000
	status da doença	1,60 (0,73-3,68)	1,000
	colonização	0,28 (0,04-0,98)	0,718
	SLC7A5 AA	3,81 (1,0-24,5)	0,642

* após correção de Bonferroni

OR, odds ratio ; IC, intervalo de confiança

Fonte: Tucunduva LTCM, 2024

4.5.3 Diarreia

Foi observada diarreia em 85,1% dos pacientes (n=275), dos quais 32,4% (n=89) apresentaram graus 3 ou 4. Na análise univariada, nenhum fator clínico foi significativamente associado a diarreia graus 3 ou 4 (Tabela 4.6). Em relação aos polimorfismos, pacientes com a presença do alelo T em homo ou heterozigose do polimorfismo TLR9 rs352139 apresentaram uma tendência a menor incidência de diarreia graus 3 ou 4 (homozigotos CC 50,0% vs 28,3% CT/TT, $p=0,081$ – Tabela 4.8). Nenhum fator foi significativamente associado a diarreia graus 3 ou 4 na análise multivariada.

4.5.4 Hepatotoxicidade

Sessenta e dois pacientes (19,2%) apresentaram hepatotoxicidade, sendo de graus 3 ou 4 em 16,1% deles (n=10). Pacientes com diagnóstico de linfoma tiveram algum grau de hepatotoxicidade com maior frequência quando comparados a pacientes transplantados por gamopatias (29,3% vs 11,5% respectivamente, $p=0.001$), o que possivelmente deve-se à diferença de condicionamento (11,5%; 23,8% e 43,6% nos pacientes que receberam melfalano isoladamente, condicionamentos contendo melfalano e outros, respectivamente, $p<0,0001$). Não foram realizadas análises uni ou multivariada para hepatotoxicidade graus 3 ou 4 neste estudo devido ao baixo número de eventos (dez casos).

4.5.5 Toxicidade global

Na análise de todas as toxicidades em conjunto, denominada toxicidade global, 96,9% (n=315) dos pacientes apresentaram alguma toxicidade, sendo de

graus 3 ou 4 em 45,5% dos casos (n=148). Na análise univariada, nenhum fator clínico ou SNP foi associado a toxicidade global graus 3 ou 4 (Tabelas 4.6, 4.7 e 4.8). Na análise multivariada após correção para múltiplas comparações, nenhum fator foi significativamente associado a toxicidade global.

Foi realizada análise de todas as toxicidades no subgrupo de pacientes com diagnóstico de gamopatia. A análise univariada mostrou resultados semelhantes; na multivariada não foi observado nenhum fator significativamente associado a toxicidades nestes pacientes.

4.6 Infecções

Dentre os 323 pacientes incluídos no estudo, 76,8% (n=248) apresentaram neutropenia febril e 46,1% (n=149) contraíram algum tipo de infecção, sendo as mais frequentes infecções bacterianas. A Tabela 4.10 sumariza os dados relacionados às infecções.

Tabela 4.10 – Descrição de infecções na amostra total de pacientes (n=323)

Infecções	n=323	
	n	%
Complicação infecciosa	149	46,1
Infecção bacteriana	104	32,2
ICS	68	21,1
Colite	27	8,4
ITU	7	2,2
Partes moles	4	1,2
Choque séptico	18	5,6
Infecções virais	56	17,3
Vírus respiratórios	43	13,3
HHV6	3	0,9
CMV		
Reativação	26	8,0
Necessidade de tratamento	5	1,5
Infecções fúngicas	11	3,4
Candidemia	3	0,9
Candidíase esofágica	3	0,9
Partes moles (<i>Candida tropicalis</i>)	1	0,3
<i>Aspergillus sp</i>	3	0,9

ICS, infecção de corrente sanguínea; ITU; infecção do trato urinário; CMV, citomegalovírus

Fonte: Tucunduva LTCM, 2024

4.6.1 Infecções bacterianas

Em 104 dos 149 pacientes com intercorrências infecciosas foi diagnosticada ao menos uma infecção bacteriana. Destes, 26,9% (n=28) eram colonizados por bactérias MDR previamente ao transplante: VRE (n=23), KPC (n=14), *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos (n=2). A Tabela 4.11 detalha as bactérias MDR isoladas nos 54 pacientes do estudo que eram colonizados previamente ao ATCTH de acordo com a presença ou não de infecção bacteriana. A informação a respeito do uso de profilaxia antimicrobiana era disponível em 84,6% (n=88) dos pacientes que evoluíram com infecções bacterianas, neste grupo 30,8% (n=32) fizeram profilaxia, sendo a droga mais usada levofloxacino. Tanto a colonização por bactéria MDR avaliada

imediatamente antes do ATCTH como o uso de profilaxia foram associados ao centro transplantador: 19,9% (n=54) dos pacientes transplantados no complexo HCFMUSP/ICESP eram colonizados e 0% dos pacientes transplantados no HSL ($p<0,0001$). Em relação à profilaxia antimicrobiana, 29,1% (n=80) dos pacientes transplantados no complexo HCFMUSP/ICESP e 64,6% (n=31) no HSL fizeram uso ($p=0,004$). A infecção de corrente sanguínea (ICS) foi a infecção bacteriana mais comumente diagnosticada (n=68), seguida por colite (n=27), infecção do trato urinário (n=7), infecção de partes moles (n=4), pneumonia (n=3), tunelite (n=2) e endocardite (n=1).

Tabela 4.11 Colonização por bactérias MDR: agentes isolados nos pacientes colonizados previamente ao ATCTH de acordo com a presença ou não de infecção bacteriana (n=54)

Tipo de bactéria MDR	Infecção bacteriana (n)	
	não	sim
Total (n=54)	26	28
VRE	16	23
KPC	7	14
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	0
Outros	0	1

MRD, bactéria resistente a múltiplas drogas; VRE, *Enterococci* resistente a vancomicina KPC; *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenamase

Fonte: Tucunduva LTCM, 2024

A incidência de infecção bacteriana foi 31,8% em 100 dias (IC95% 27,0-37,3), conforme mostra a Figura 4.1. Na análise univariada, dentre os fatores clínicos, diagnóstico de linfoma, colonização por bactéria MDR (Figura 4.2), ausência de profilaxia antimicrobiana e condicionamento diferente de melfalano foram associados a maior risco de infecção bacteriana (Tabela 4.12). Pacientes que vivenciaram toxicidade GI, diarreia, hepatotoxicidade ou toxicidade global

graus 3 ou 4 apresentaram significativamente maior incidência de infecção bacteriana na análise univariada (Tabela 4.12). Não houve nenhuma diferença significativa em relação às infecções bacterianas de acordo com os polimorfismos estudados, conforme ilustram as Tabelas 4.13 e 4.14. Na análise multivariada, considerando as interações entre as toxicidades e o centro transplantador, colonização por bactéria MDR foi associada a maior incidência de infecção bacteriana (HR 1,84 IC95% 1,01-3,33, $p=0,046$) e o uso de profilaxia antimicrobiana foi fator protetor (HR 0,50 IC95% 0,28-0,91, $p=0,023$) (Tabela 4.15). No subgrupo de pacientes com gamopatias não houve nenhum fator significativamente associado a infecções bacterianas na análise multivariada.

Foi realizada uma análise das infecções bacterianas excluindo-se as ICS relacionadas a cateter venoso central, com um total de 72 eventos. O resultado da análise univariada foi semelhante, com exceção do uso de profilaxia antimicrobiana, que não foi significativamente associado a menor risco de infecção nesta população (Tabela 4.12). Na análise multivariada (Tabela 4.14), foram encontrados como fatores associados a estas infecções bacterianas de forma independente diagnóstico de linfoma (HR 1,85 IC95% 1,21-2,83, $p=0,004$), colonização (HR 2,61 IC95% 1,60-4,26, $p=0,0001$) e diarreia graus 3 ou 4 (HR 2,59 IC95% 1,36-4,98, $p=0,004$). A Figura 4.3 mostra a incidência de infecções não relacionadas a CVC de acordo com a presença de diarreia graus 3 ou 4. Não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre os polimorfismos estudados e infecções bacterianas.

Figura 4.1 – Incidência de infecções bacterianas em pacientes submetidos a ATCTH por linfoma ou mieloma múltiplo (n=323)

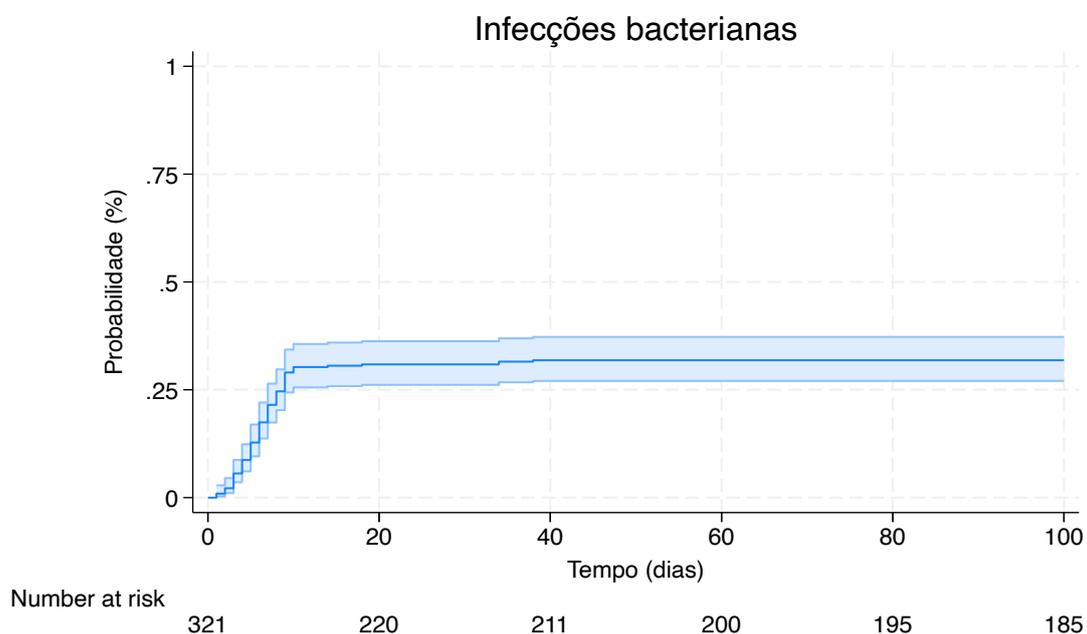


Figura 4.2 – Incidência de infecções bacterianas em pacientes submetidos a ATCTH por linfoma ou mieloma múltiplo de acordo com colonização por bactéria MDR (n=323)

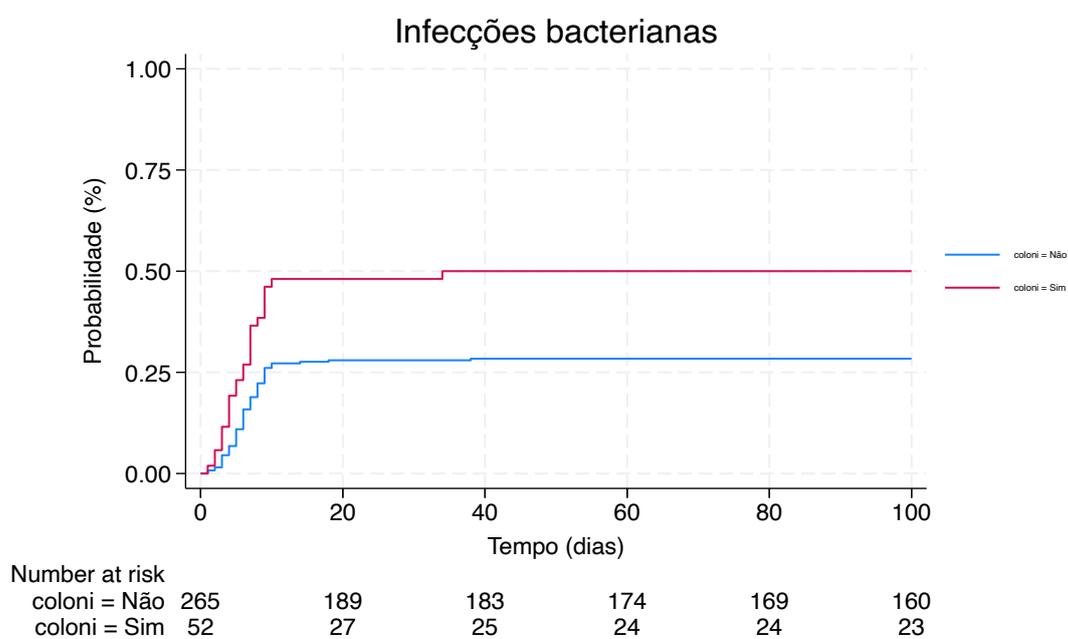


Figura 4.3 – Incidência de infecções bacterianas não relacionadas a cateter central em pacientes submetidos a ATCTH por linfoma ou mieloma múltiplo de acordo com a presença de diarreia graus 3 ou 4 (n=323)

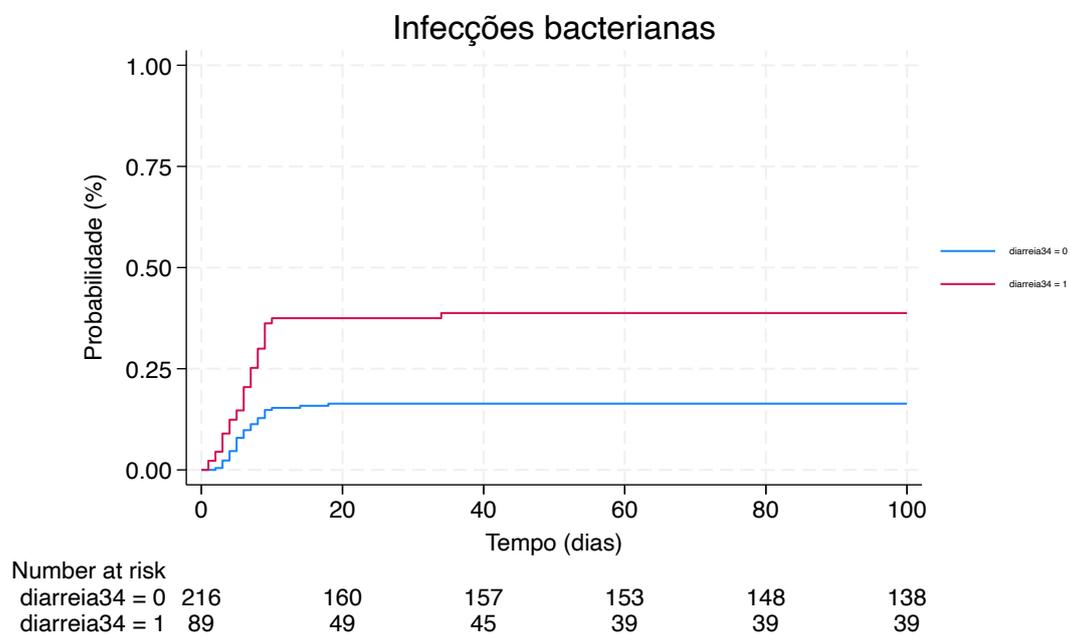


Tabela 4.12 – Análise univariada para infecções bacterianas, infecções de corrente e sanguínea e infecções virais pós-ATCTH (n=323) – fatores clínicos

Variável	Infecção Bacteriana			Infecção Bacteriana não relacionada a CVC			ICS			Infecção viral		
	IC95	IC95	p	IC95	IC95	p valor	IC95	IC95	p valor	IC95	IC95	P
	%	%		%	%		%	%		%	%	
Todos	31,8	27,0-37,3		23,1	18,7-28,2		22,1	17,9-27,3		17,5	13,7-22,2	
Gênero			0,135			0,213			0,107			0,171
Feminino	27,2	20,4-35,7		19,4	13,5-27,4		17,4	11,8-25,2		21,4	15,3-29,5	
Masculino	35,1	28,8-42,4		25,7	19,9-32,8		25,6	19,7-32,7		14,7	10,3-20,8	
Cor autodeclarada			0,795			0,948			0,275			0,197
Não-branco	32,4	26,8-38,7		24,1	14,4-28,5		29,7	19,1-44,5		11,4	5,3-26,3	
Branco	36,5	25,1-51,1		23,3	18,3-29,4		21,1	16,3-29,1		19,5	14,9-25,2	
Idade			0,931			0,213			0,597			0,844
≤55 anos	31,5	24,9-39,5		25,9	19,7-33,7		22,8	16,8-30,4		17,9	12,6-24,9	
>55 anos	32,1	25,6-39,9		20,4	14,9-27,6		21,5	15,8-28,9		17,2	12,2-23,9	
Diagnóstico			0,004			0,001			0,015			0,175
Gamopatia	27,1	21,2-34,2		17,3	12,4-23,9		18,6	13,5-25,3		14,6	10,1-20,6	
Linfoma	38,1	30,6-46,8		30,5	23,4-39,1		26,9	20,1-35,4		21,4	15,4-29,3	
Status da doença pré ATCTH			0,922			0,408			0,583			0,579
Remissão completa ou RPMB	31,2	25,6-39,2		24,8	19,0-31,9		20,1	14,8-27,0		16,9	12,2-23,3	
Remissão parcial / doença em atividade	32,1	24,7-41,1		21,1	14,8-26,7		23,7	16,9-32,4		19,1	13,1-27,4	
Profilaxia antimicrobiana			0,028			0,171			0,000			0,739
Não	42,5	34,5-51,6		29,0	21,8-38,1		37,8	29,8-47,0		15,7	10,4-23,3	
Sim	29,0	21,5-38,5		21,6	14,9-30,7		11,9	6,9-20,1		13,4	8,1-21,5	
Colonização MDR			0,001			0,009			0,000			0,201
Não	28,4	23,3-34,2		20,6	16,2-26,1		18,5	14,2-23,9		16,3	12,3-21,4	
Sim	50,0	37,4-64,1		38,3	26,0-53,9		40,1	27,9-45,2		22,9	13,7-36,9	
Condicionamento			0,012			0,003			0,056			0,366
Melfalano	27,1	21,2-34,2		17,3	12,4-23,9		18,6	13,5-25,3		14,6	10,1-20,6	
Contendo melfalano	37,0	28,4-47,2		30,6	22,5-40,1		26,6	18,8-36,8		22,5	15,5-32,3	
Outros	41,0	27,5-57,9		30,1	17,8-47,9		27,7	15,9-45,4		18,3	9,2-34,4	
Mucosite graus 3 ou 4			0,224			0,156			0,364			0,763
Não	34,1	28,5-40,4		25,2	20,1-31,3		23,4	18,5-29,5		17,6	13,3-21,0	
Sim	26,5	17,6-38,7		17,0	9,8-28,7		18,9	11,2-30,9		17,8	10,4-29,0	
Toxicidade GI graus 3 ou 4			0,032			0,006			0,079			0,669
Não	29,4	24,2-35,3		19,9	15,4-25,3		20,5	15,9-26,1		17,9	13,7-23,2	
Sim	46,1	32,1-62,8		40,0	26,3-47,5		33,4	20,5-51,4		18,0	9,0-34,1	
Diarreia graus 3 ou 4			<0,0001			<0,0001			0,007			0,465
Não	25,1	19,8-31,4		16,4	11,9-22,2		17,9	13,3-27,8		17,3	12,9-23,1	
Sim	48,3	38,6-59,2		38,9	29,3-50,0		32,8	23,6-44,5		19,6	12,6-29,6	
Hepatotoxicidade graus 3 ou 4			0,002			0,009			0,707			0,572
Não	30,4	25,6-35,8		21,8	17,5-26,9		21,7	17,4-26,9		17,7	13,9-22,5	
Sim	70,0	42,2-92,9		60,0	30,2-90,3		29,8	7,7-76,7		12,5	1,9-61,3	
Toxicidade global graus 3 ou 4			0,006			0,006			0,089			0,770
Não	24,8	18,7-32,4		15,9	11,0-22,9		18,2	12,9-25,4		17,2	12,0-24,2	
Sim	39,5	32,1-47,9		30,2	23,3-38,7		26,7	20,0-35,1		17,9	12,6-25,3	

IC 95, intervalo de confiança a 95%; CVC; cateter venoso central; ICS; infecção de corrente sanguínea; ATCTH, transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas;

RPMB, remissão parcial muito boa; MRD, bactéria resistente a múltiplas drogas; GI, gastrointestinal

Fonte: Tucunduva LTCM, 2024

Tabela 4.13 – Análise univariada para infecções bacterianas, infecções de corrente e sanguínea e infecções virais pós-ATCTH (n=323) – avaliação de SNPs por genótipo

SNP	Infecção Bacteriana			Infecção Bacteriana não relacionada a CVC			ICS			Infecção viral		
	%	IC95	p	%	IC95	p	%	IC95	p	%	IC95	p
Todos	31,8	27,0-37,3		23,1	18,7-28,2		22,1	17,9-27,3				
TLR2 rs4696480			0,597			0,200			0,551			0,864
AA	34,8	24,8-47,2		29,7	20,3-42,2		18,8	11,1-30,1		19,6	11,9-31,5	
AT	28,2	21,8-36,1		18,5	13,1-25,8		21,1	15,4-28,7		16,7	11,6-23,7	
TT	32,3	23,8-42,8		22,3	14,9-32,4		26,2	18,3-36,8		17,2	10,9-27,5	
TLR9 rs352139			0,464			0,194			0,798			0,233
CC	28,6	11,8-59,4		22,1	7,7-54,1		14,9	3,9-47,7		0,0		
CT	30,1	25,5-37,3		21,1	16,3-27,1		23,4	18,4-29,5		18,1	13,6-23,7	
TT	39,1	28,3-52,1		32,5	22,3-45,7		22,9	13,9-36,6		19,1	11,3-31,2	
MBL2 rs1800450			0,449			0,517			0,398			0,465
CC	36,4	15,5-70,4		19,2	5,1-57,6		36,4	15,5-70,3		27,3	9,7-62,9	
CT	32,4	27,4-38,0		23,9	19,3-29,9		22,2	17,7-27,5		17,3	13,4-22,1	
TT	0,0			0,0			0,0			0,0		
MBL2 rs1800451			0,818			0,780			0,872			0,003
CC	32,0	23,7-38,0		23,2	18,5-28,9		23,9	18,9-29,3		8,0	5,3-12,0	
CT	29,2	15,1-51,6		18,1	7,2-41,4		21,6	9,6-44,3		4,2	0,6-26,1	
TT	0,0			0,0			0,0			100,0		
CTLA4 rs3087243			0,458			0,577			0,569			0,808
AA	23,2	14,2-36,6		16,4	8,9-29,1		16,6	9,0-29,5		18,2	10,2-31,2	
AG	32,9	26,9-39,8		23,7	18,4-30,3		24,2	18,8-30,9		15,9	11,6-21,9	
GG	32,0	17,5-53,9		20,2	8,9-41,9		21,3	9,4-43,9		20,0	8,8-41,6	
VDR rs2228570			0,121			0,031			0,356			0,542
AA	33,4	20,0-52,1		30,1	17,8-49,5		25,8	13,8-45,1		12,6	4,9-30,2	
AG	26,3	19,9-34,2		16,3	11,1-23,5		18,8	13,3-26,2		20,7	14,9-28,3	
GG	36,8	29,3-45,5		27,5	20,1-36,1		25,7	18,9-34,4		15,5	10,4-22,8	
SLC7A5 rs4240803			0,683			0,243			0,879			0,703
AA	29,5	18,9-44,0		19,0	10,3-33,4		22,6	13,2-37,1		22,2	12,9-36,6	
AG	29,7	22,9-37,8		19,4	13,8-27,1		23,6	17,4-31,5		16,1	11,0-23,3	
GG	34,3	26,3-43,2		27,1	20,0-36,1		20,9	14,4-29,8		17,9	12,1-26,1	

IC 95, intervalo de confiança a 95%; CVC; cateter venoso central; ICS; infecção de corrente sanguínea

Fonte: Tucunduva LTCM, 2024

Tabela 4.14 – Tabela 4.13 – Análise univariada para infecções bacterianas, infecções de corrente e sanguínea e infecções virais pós-ATCTH (n=323) – avaliação de SNPs por alelos

SNP	Infecção Bacteriana		p	Infecção Bacteriana não relacionada a CVC		p valor	ICS		p valor	Infecção viral		p
	%	IC95		%	IC95		%	IC95		%	IC95	
TLR2 rs4696480			0,706			0,911			0,304			0,877
TT	32,3	23,8-42,8		22,3	14,9-32,4		26,2	18,3-36,8		17,2	10,9-26,5	
AT/AA	30,3	24,7-36,8		22,1	17,1-28,3		20,4	15,6-26,5		17,6	13,1-26,4	
TLR9 rs352139			0,746			0,892			0,518			0,089
CC	28,6	11,1-59,4		22,1	7,7-54,1		14,9	3,9-47,7		19,6	11,9-31,5	
CT/TT	32,7	27,7-38,4		23,6	19,4-28,9		23,3	18,7-29,7		16,9	12,7-22,3	
MBL2 rs1800450			0,205			0,296			0,306			0,372
TT	0,0			19,2	5,1-57,6		0,0			0,0		
CT/CC	32,5	27,6-38,1		23,5	19,0-28,9		22,8	18,3-28,1		17,6	13,8-22,4	
MBL2 rs1800451			0,806			0,561			0,869			0,469
CC	32,0	26,7-38,0		23,2	18,4-28,9		23,8	19,9-29,6		17,5	13,3-22,7	
CT/TT	28,0	14,4-49,9		17,3	6,8-39,8		20,7	9,2-42,8		12,2	4,1-33,2	
CTLA4 rs3087243			0,219			0,333			0,328			0,788
AA	23,2	14,2-36,6		16,4	8,9-29,1		16,6	9,0-29,5		18,2	10,2-31,2	
AG/GG	32,8	27,2-39,3		23,4	18,3-29,5		23,9	18,8-30,2		16,4	12,1-21,9	
VDR rs2228570			0,748			0,215			0,606			0,764
AA	33,4	20,0-52,1		30,7	17,8-49,5		25,8	13,8-45,1		12,6	4,9-30,2	
AG /GG	31,3	26,3-37,1		21,6	17,2-27,0		21,9	17,5-27,4		18,2	14,2-23,3	
SLC7A5 rs4240803			0,387			0,093			0,613			0,929
GG	34,0	26,3-43,2		27,1	20,0-36,1		20,9	14,4-28,9		17,9	12,1-26,1	
AG/AA	29,6	23,6-36,6		19,4	14,4-25,8		23,3	17,9-30,0		17,7	13,3-23,9	

IC 95, intervalo de confiança a 95%; CVC; cateter venoso central; ICS; infecção de corrente sanguínea

Fonte: Tucunduva LTCM, 2024

Tabela 4.15 – Análise multivariada para infecções pós-ATCTH em pacientes com linfoma ou mieloma múltiplo (n=323)

Infecções	Variável	HR (IC95%)	p
Bacterianas^a	colonização MDR	1,84 (1,01-3,33)	0,046
	profilaxia antimicrobiana	0,50 (0,28-0,91)	0,023
Bacterianas não relacionada a CVC^b	diagnóstico linfoma	1,85 (1,21-2,83)	0,004
	colonização MDR	2,61 (1,60-4,26)	0,000
	diarreia graus 3 ou 4	2,59 (1,36-4,98)	0,004
ICS^c	colonização MDR	2,88 (1,28-6,45)	0,010
	profilaxia antimicrobiana	0,23 (0,07-0,72)	0,012
Virais^d	idade	1,08 (1,01-1,17)	0,044

MDR, bactéria resistente a múltiplas drogas; HR, *hazard ratio*; IC, intervalo de confiança; CVC, cateter venoso central
ICS, infecção de corrente sanguínea

^a variáveis incluídas no modelo final: diagnóstico, colonização, profilaxia antimicrobiana, condicionamento, VDR, toxicidades GI, diarreia e hepatotoxicidade graus 3 e 4

^b variáveis incluídas no modelo final: diagnóstico, colonização, VDR, SLC7A5, toxicidades GI, diarreia e toxicidade global graus 3 e 4

^c variáveis incluídas no modelo final: diagnóstico, colonização, profilaxia antimicrobiana, condicionamento, toxicidades GI, diarreia, hepatotoxicidade e toxicidade global graus 3 e 4

^d variáveis incluídas no modelo final: idade, status da doença ao ATCTH, condicionamento, ano de ATCTH \geq 2020, toxicidades GI, diarreia e toxicidade global graus 3 e 4

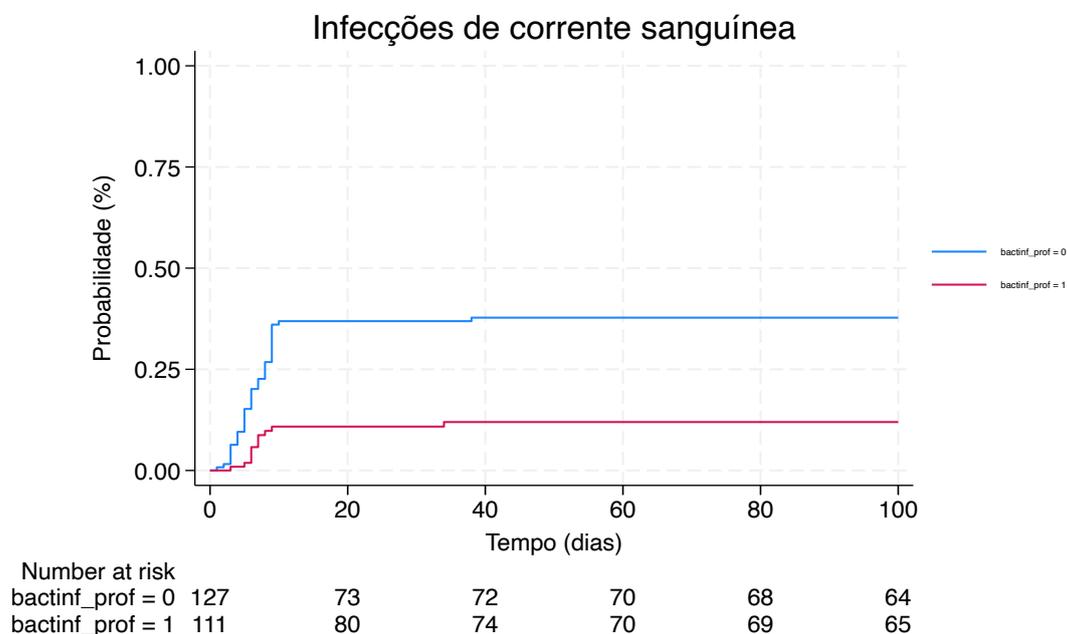
Fonte: Tucunduva LTCM, 2024

4.6.2 Infecções de corrente sanguínea

No total 68 pacientes foram diagnosticados com ICS. Neles, foram coletadas em média 3 hemoculturas (de 1 a 12). As ICS foram classificadas como secundárias a infecção de cateter venoso central em 36 casos e relacionadas a quebra da barreira mucosa em 32 casos. Os agentes mais comumente isolados foram: *Escherichia coli* (n=25), *Klebsiella pneumoniae* (n=12), *Staphylococcus epidermidis* (n=20) e *Staphylococcus coagulase negativa não epidermidis* (n=12), entre outros. Entre os pacientes que apresentaram ICS, 30,9% (n=21) eram colonizados por bactérias MDR: VRE (n=19), KPC (n=10), *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos (n=2), mas o agente isolado na hemocultura destes pacientes era MDR em menos de 10% dos casos (n=4): KPC (n=3), *Acinetobacter baumannii* (n=1). A incidência de ICS em 100 dias foi de 22,1% (IC95% 17,9-27,3) na população geral, sendo 40,1% nos pacientes

colonizados por bactérias MDR vs 18,51% nos não colonizados ($p=0,0002$). O uso de profilaxia antimicrobiana foi associado a menor incidência de ICS na análise univariada (12,0% nos que fizeram profilaxia vs 37,8% nos que não fizeram, $p<0,0001$). A Figura 4.4 mostra a incidência de ICS de acordo com uso de profilaxia antimicrobiana. Outros fatores significativamente associados a ICS na análise univariada foram diagnóstico, condicionamento e diarreia grau 3 ou 4 (Tabela 4.12). Na análise multivariada, considerando a interação entre as toxicidades e as diferenças entre os dois centros, os fatores associados de forma independente às ICS foram colonização por bactéria MDR (HR 2,88 IC95% 1,28-6,45, $p=0,010$), uso de profilaxia antimicrobiana (HR 0,23 IC95% 0,07-0,72, $p=0,012$), Tabela 4.15.

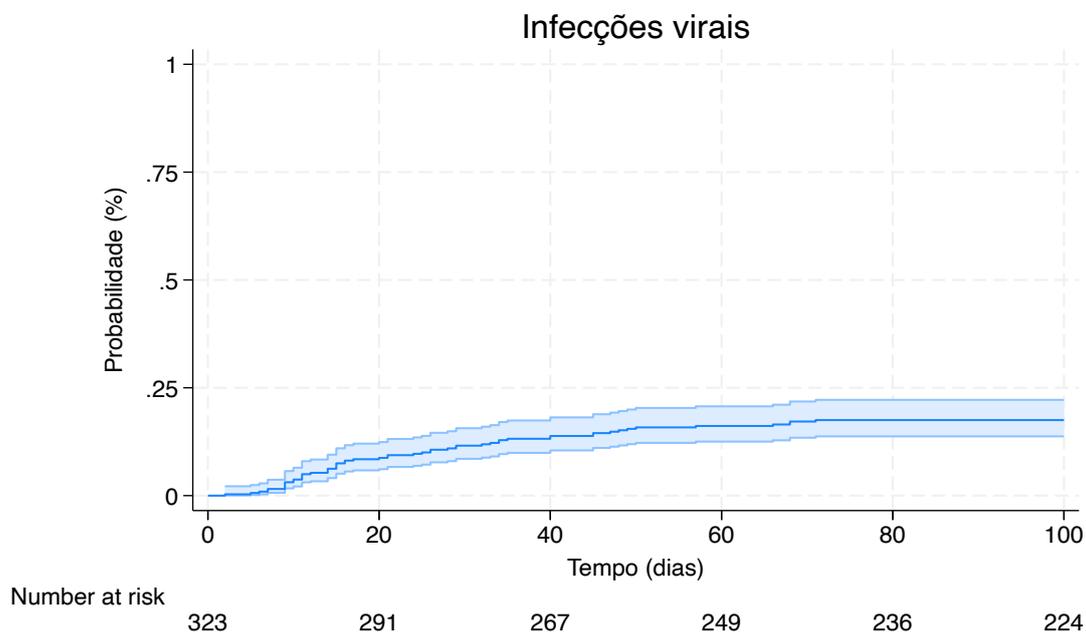
Figura 4.4 – Incidência de infecção de corrente sanguínea em pacientes submetidos a ATCTH por linfoma ou mieloma múltiplo de acordo com o uso de profilaxia de antimicrobiana (n=323)



4.6.3 Infecções virais

Do total de pacientes incluídos neste estudo, 56 contraíram infecções virais, em sua maioria por vírus respiratórios (73,8% dos pacientes com infecções virais, n=43). Destes, em 39,5% (n=17) foram observadas alterações radiológicas compatíveis com acometimento de trato respiratório inferior. Outras infecções virais diagnosticadas foram: HHV6 (n=3), rotavírus (n=3), herpes simplex (n=1), herpes zoster (n=1). A incidência de infecção viral em 100 dias foi 17,5% (IC95% 13,7-22,2), conforme mostra a Figura 4.5. A mediana de tempo do diagnóstico de infecções virais foi de 21 dias pós ATCTH (intervalo de 2 a 105 dias). Na análise univariada, os genótipos MBL2 rs1800451 heterozigotos CT e homozigotos CC foram associados a menor incidência de infecção viral em relação aos homozigotos TT ($p=0,003$), entretanto apenas um paciente na amostra apresentava o genótipo TT (Tabela 4.13). Não houve aumento de infecções virais em pacientes transplantados durante ou após o ano de 2020 (18,7% vs 13,7% em datas de ATCTH <2020 ou ≥ 2020 , respectivamente, $p=0,336$). Na análise multivariada considerando idade como variável contínua, foi observado maior risco de infecções virais com o aumento da idade (HR 1,08 IC95% 1,00-1,17, $p=0,044$ – Tabela 4.15).

Figura 4.5 – Incidência de infecções virais em pacientes submetidos a ATCTH por linfoma ou mieloma múltiplo (n=323)



4.6.4 Citomegalovírus

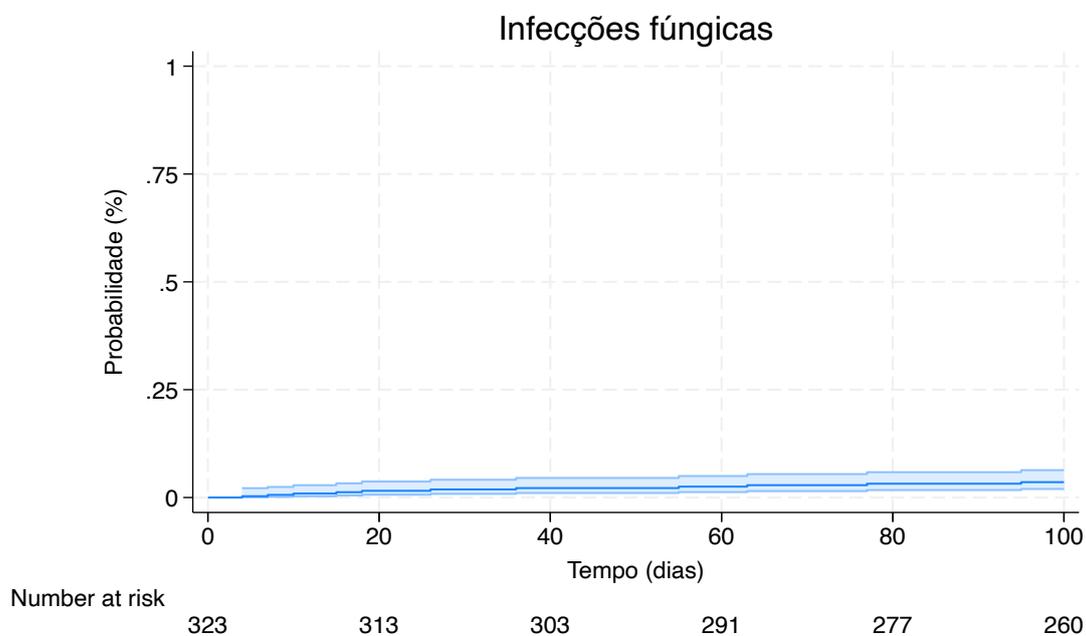
Foi documentada a viremia por CMV em 48 pacientes (14,9%), em uma mediana de 17 dias pós transplante (intervalo 0 a 99 dias). A mediana de exames de PCR positivos foi de 2 (intervalo 1 a 13), de forma que 26 pacientes (54,2%) apresentavam critério para reativação de CMV (2 ou mais exames de PCR positivos). A mediana do número de cópias detectadas foi 139 UI/mL (intervalo 31 a 118.215). Cinco pacientes necessitaram de tratamento (Tabela 4.8). Não foi realizada análise de fatores de risco para reativação ou infecção por CMV pelo baixo número de eventos.

4.6.5 Infecções fúngicas

Em 11 pacientes foi diagnosticada infecção fúngica invasiva, 8 por *Candida*, sendo 3 candidemias (*Candida glabrata* n=1, *Candida guilliermondi*

n=1, *Candida krusei* n=1), 3 candidíases esofágicas e uma lesão de pele por *Candida tropicalis*. Três pacientes evoluíram com infecção por *Aspergillus sp* (todas aspergiloses pulmonares) e uma por *Cladosporium sp* (Tabela 4.8). A incidência de infecção fúngica em 100 dias foi 3,6% (IC95% 1,9-6,4). A mediana de tempo para diagnóstico foi de 26 dias após o transplante (intervalo de 4 a 95 dias). Devido ao baixo número de eventos não foi realizada análise de fatores de risco para infecções fúngicas.

Figura 4.6 – Incidência de infecções fúngicas em pacientes submetidos a ATCTH por linfoma ou mieloma múltiplo (n=323)



4.7 Desfechos clínicos

A mediana de tempo de seguimento foi de 11,9 meses (intervalo de 1 a 52 meses).

4.7.1 Enxertia

A enxertia neutrofílica aos 30 dias foi 99,7% (IC 95% 98,3-99,9) e

plaquetária 93,0% (IC 95% 89,7-95,5) – Figuras 4.7 e 4.8. O tempo mediano para enxertia foi de 11 dias para neutrófilos (intervalo de 8 a 39 dias) e 13 dias para plaquetas (intervalo de 7 a 92 dias). Não foi realizada análise de fator de risco pelo baixo número de pacientes que não apresentaram enxertia.

Figura 4.7 – Enxertia neutrofílica em 30 dias pós-ATCTH em pacientes com linfoma ou mieloma múltiplo (n=323)

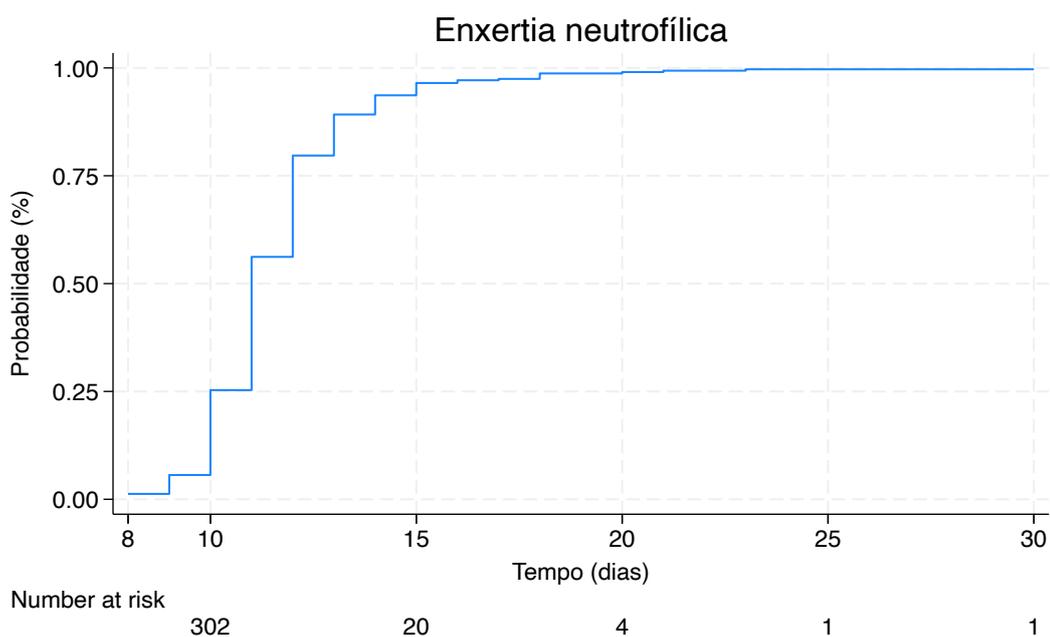
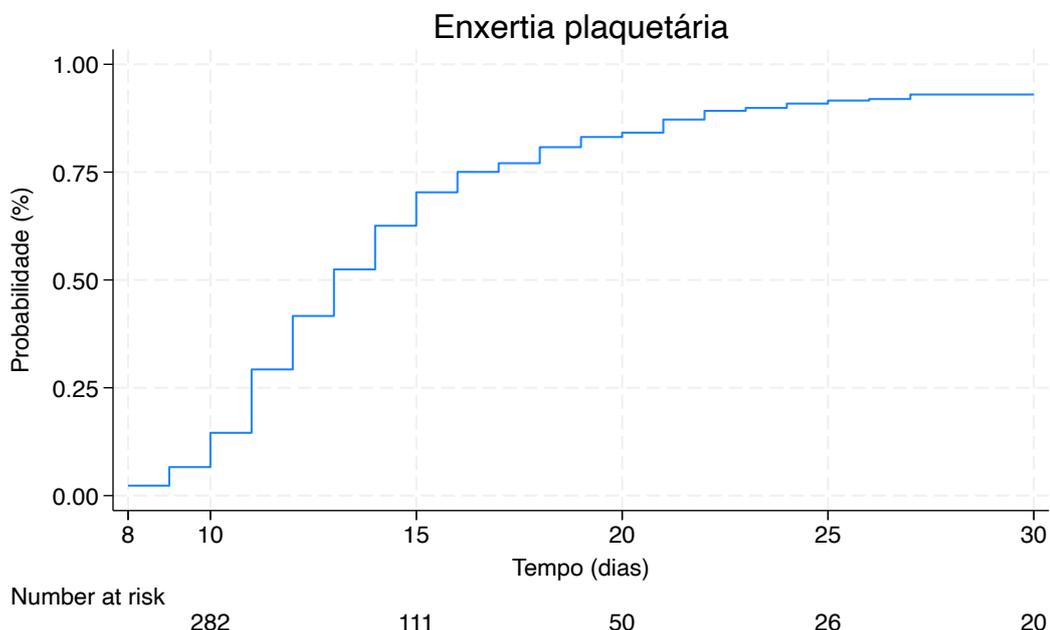


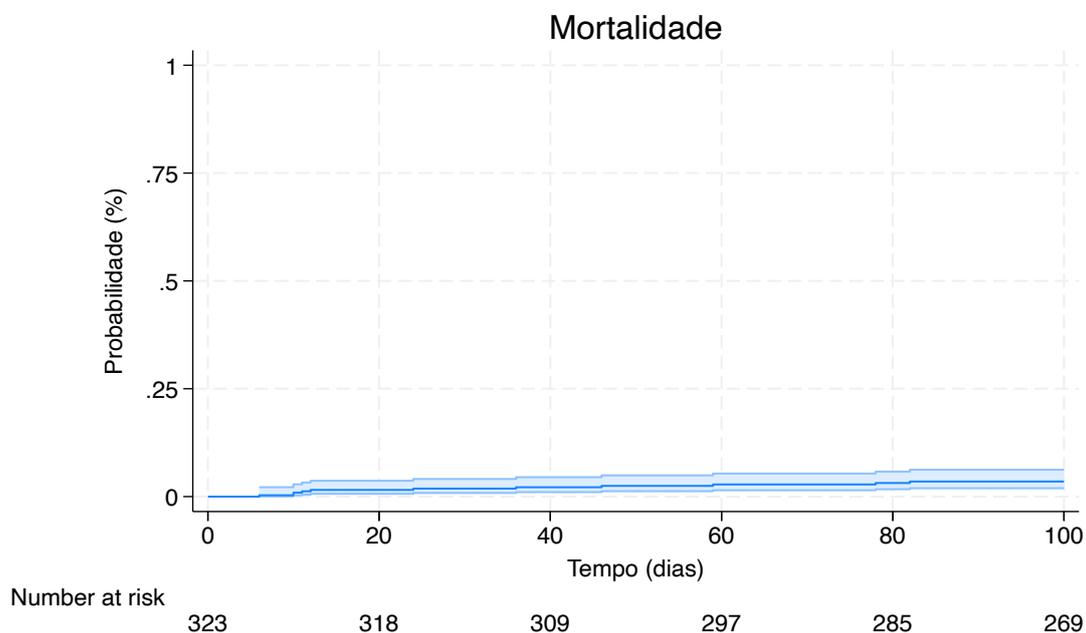
Figura 4.8 – Enxertia plaquetária em 30 dias pós-ATCTH em pacientes com linfoma ou mieloma múltiplo (n=323)



4.7.2 Mortalidade e sobrevida

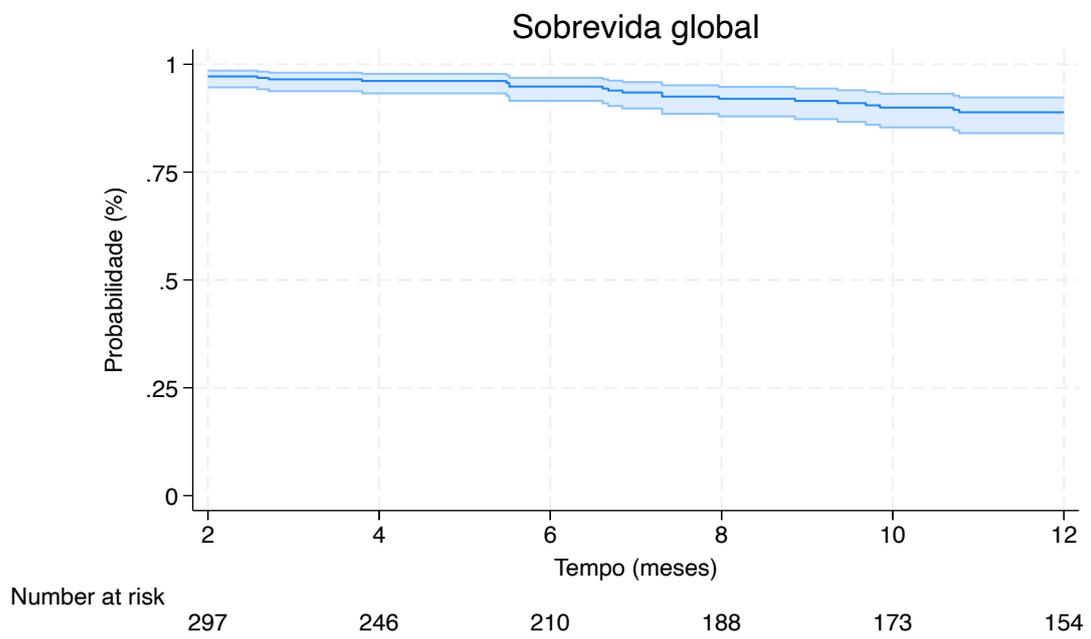
A mortalidade foi de 1,9% (IC 95% 0,84-4,10) em 30 dias e 3,5% (IC 95% 1,95-6,23) em 100 dias (Figura 4.9). Os pacientes faleceram em uma mediana de 254 dias após o transplante (intervalo 6 a 1751 dias). Dos 42 óbitos após o transplante, 59,5% (n=25) foram relacionados a recaída ou progressão de doença. Dos 10 pacientes cuja causa de óbito foi relacionada ao transplante, 8 faleceram por complicações infecciosas (3 choques por ICS: um por *Stenotrophomonas maltophilia* e 2 por KPC; 3 pneumonias; uma IFI candidemia por *Candida krusei* e uma infecção por COVID-19), um por hemorragia, um por Sd pneumônica idiopática e um por causa desconhecida (morte súbita). Não foi realizada análise de fatores de risco para mortalidade precoce (antes de 100 dias) pelo baixo número de eventos (11 pacientes faleceram até o D+100).

Figura 4.9 – Mortalidade precoce em 30 e 100 dias pós-ATCTH em pacientes com linfoma ou mieloma múltiplo (n=323)



A sobrevida global foi de 96,5% (IC 95% 93,8-98,0) em 100 dias e 88,9% (IC 95% 84,0-92,3) em 12 meses. O único fator significativamente associado a SG em 12 meses foi hepatotoxicidade graus 3 ou 4 (89,9% nos pacientes que não apresentaram hepatotoxicidade graus 3 ou 4 vs 57,1% naqueles que apresentaram, $p=0,0039$), entretanto apenas 8 pacientes apresentaram hepatotoxicidade graus 3 ou 4. Não houve associação estatisticamente significativa entre os polimorfismos estudados ou com intercorrências infecciosas e sobrevida em 12 meses.

Figura 4.10 – Sobrevida global pós-ATCTH em pacientes com linfoma ou mieloma múltiplo (n=323)



5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

O estudo de associação entre SNPs e complicações precoces pós-ATCTH tem como objetivo identificar fatores genéticos que potencialmente aumentem o risco de toxicidades ou infecções pós-ATCTH, de modo a reduzir a morbidade relacionada ao tratamento. Os estudos neste cenário não são numerosos, provavelmente pela dificuldade da análise de fatores de risco quando a ocorrência de eventos é mais baixa. Efetivamente, mesmo estudando mais de 300 pacientes com MM ou linfoma submetidos a ATCTH em dois centros brasileiros, encontramos associação apenas em um dos desfechos estudados.

Foram encontradas neste estudo frequências alélicas mínimas (MAF) dos SNPs estudados semelhantes às descritas na literatura, exceto para polimorfismos rs1800450 (MBL2), rs5030737 (MBL2) e genótipo nulo (GSTM1). A fonte utilizada para descrição das MAF foi a base dbSNP, que compila informações de grandes bases de dados, incluindo *1000 Genome Project* (1 KGP).¹¹³ Estas bases são predominantemente compostas por pessoas de origem europeia. Com objetivo de analisar melhor pacientes com alto grau de miscigenação, em trabalho recente, Kim e colaboradores estudaram 2003 SNPs de 148 genes relacionados a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de drogas em 100 pacientes do ambulatório de hepatites do HCFMUSP.¹¹⁴ As pesquisadoras encontraram uma divergência moderada na frequências alélicas de SNPs em vários genes relevantes, incluindo *CYP3A4*, *NAT2* e *SLCO1B1*. Neste estudo foram pesquisados outros polimorfismos de GSTM1, sendo encontradas também MAF divergentes em relação à população de grandes bases de dados. As autoras concluíram que a população brasileira deve ser avaliada individualmente com base em genótipos, e não em etnia/cor autodeclarada para o manejo de drogas específicas.¹¹⁴ De fato, em 2022 foi publicado pelo grupo do *Human Genome and Stem Cell Research Center*, do

Instituto de Biologia da USP, um grande estudo de sequenciamento de genoma inteiro (*whole-genome sequencing*, WGS) de 1.171 idosos habitantes de São Paulo exatamente com o objetivo de descrever os achados em uma população com alto grau de miscigenação e sub-representada nas grandes bases de dados. Os pesquisadores encontraram mais de 76 milhões de variantes, sendo 2 milhões ausentes nas principais bases de dados. A partir deste estudo foi gerada uma ferramenta facilmente acessível para pesquisa de genes e variantes em nossa população, denominada ABraOM.¹¹⁵

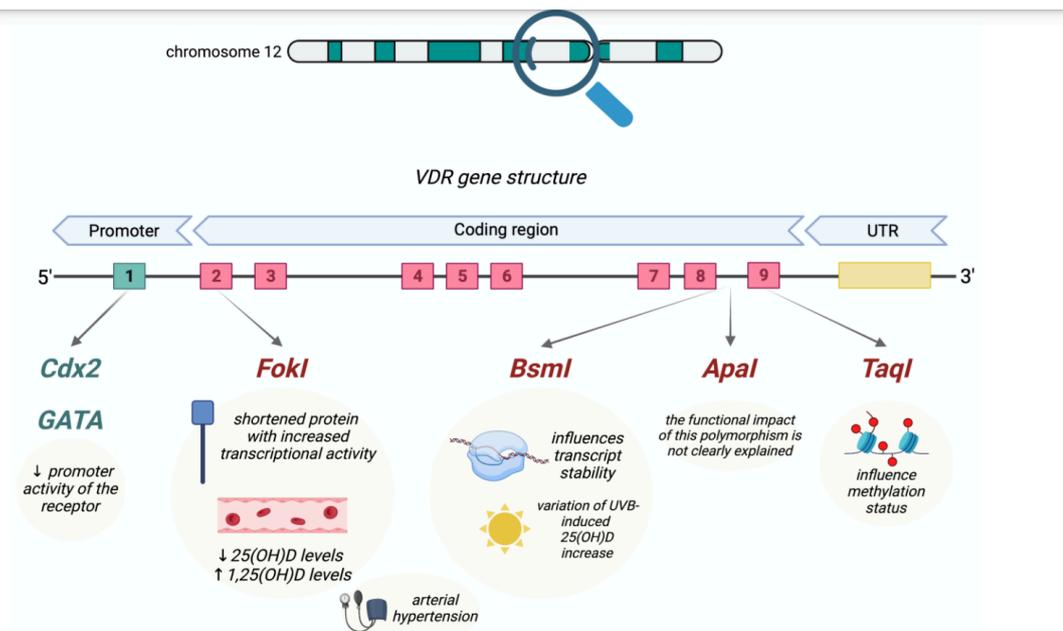
Este estudo encontrou uma associação entre toxicidade gastrointestinal graus 3 ou 4 e o polimorfismo do gene VDR *FokI* (rs2228570). Pacientes com o alelo polimórfico G em hetero ou homozigose apresentaram um risco significativamente menor de evoluírem com toxicidade GI grave em relação aos pacientes com genótipo AA. A escolha de estudar um polimorfismo de VRD nesta população foi baseada em evidências crescentes do papel da vitamina D e principalmente de seu receptor em funções que vão além do metabolismo do cálcio e mineralização óssea.¹¹⁶ A descoberta da vitamina D ocorreu na primeira metade do século 20 e, embora ainda seja conhecida como uma vitamina lipossolúvel, sabe-se atualmente que se trata de um pró-hormônio com uma regulação endócrina complexa que atua em diferentes processos fisiológicos e patológicos.¹¹⁷

A maior parte da vitamina D, ou calciferol, é produzida a partir da fotoconversão de 7-deidrocolesterol através de raios UVB na pele em pré-vitamina D₃, enquanto aproximadamente 20% provêm da dieta e suplementos alimentares. Ambas as formas são biologicamente inativas, necessitando de duas hidroxilações, a primeira hepática, formando 25(OH)D₃, a forma circulante de vitamina D, e a segunda renal, formando 1,25(OH)₂D₃, sua forma biologicamente ativa.¹¹⁸ As funções biológicas da vitamina D podem ser divididas entre não-genômicas, como a reabsorção de cálcio e fósforo pelos

enterócitos, e genômicas, sendo as mais importantes a modulação da imunidade inata e adaptativa e a ação em proliferação e diferenciação celulares.¹¹⁹ As funções genômicas da vitamina D são exercidas através de sua ligação ao VDR, presente em praticamente todas as células nucleadas do organismo. A ligação com este receptor promove a regulação da transcrição gênica nas células-alvo e a disponibilidade de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ determina a transcrição de genes mediada pelo VDR.⁹⁹ Este receptor faz parte da superfamília de receptores de hormônios esteroides, semelhante aos receptores de ácido retinóico e hormônio tireoideano. Sabe-se atualmente que o VDR modula a transcrição de aproximadamente 3% dos genes humanos e nos últimos anos diferentes estudos têm mostrado a influência potencial de polimorfismos de VDR em diferentes doenças, como hipertensão, câncer, diabetes, infecções e doenças auto-imunes.^{117,119,120}

A interpretação da influência dos polimorfismos de VDR em sua função e no metabolismo de vitamina D é complexa, principalmente porque apesar do grande número de polimorfismos descritos nos últimos anos, grande parte de seus efeitos funcionais são desconhecidos.^{117,119} Além disso, existe forte desequilíbrio de ligação (LD) na extremidade 3' do gene VDR, de forma que um efeito observado pode ser devido a outros sítios do haplótipo, e não de um SNP específico. Os sítios polimórficos mais bem caracterizados do VDR são conhecidos pelos nomes das respectivas enzimas de restrição que os clivam, denominadas: *TaqI*, *BsmI*, *Apal* e *FokI* (Figura 5.1).

Figura 5.1 – Estrutura do gene do receptor de vitamina D e seus principais polimorfismos



Fonte: Voltan et al, 2023¹¹⁷

O polimorfismo *FokI* é também conhecido como rs2228570 e foi estudado na população deste trabalho. Ele está localizado no éxon 2 e se caracteriza pela substituição de uma base timina por citosina (substituição C > T, modificando os códons de iniciação de ATG para ACG). O alelo T é também conhecido como “f” e o C como “F”. A presença de F resulta em uma proteína VDR mais curta e caracterizada por aumento da atividade de transcrição, sendo também associada a níveis menores de 25(OH)D₃ e maiores de 1,25(OH)₂D₃. Diversos estudos mostraram que o polimorfismo *FokI* não apresenta LD como outros SNPs de VDR.^{117,119,121} Van Etten e colaboradores investigaram o papel do polimorfismo *FokI* em monócitos, células dendríticas e linfócitos, demonstrando que a proteína mais curta F-VDR resulta em um aumento da transcrição mediada pelas vias NFAT e NF-κβ, liberação de citocinas e linfoproliferação, caracterizando maior ativação imune.¹²¹ Estudos sobre o papel de polimorfismos do VDR são numerosos particularmente em pacientes com diferentes tipos de câncer, doenças cardiovasculares, neurodegenerativas e auto-imunes, inclusive com revisões sistemáticas e metanálises recentes.¹²²⁻¹²⁵

Estudos analisando a toxicidade à quimioterapia de acordo com polimorfismos de VDR são escassos na literatura. Kishi e colaboradores estudaram VDR *FokI* em crianças com leucemia linfoblástica aguda, demonstrando que o genótipo CC (mutado/mutado) predizia maior depuração de etoposide em negros, porém as toxicidades não foram descritas neste estudo.¹²⁶ Em um estudo com 250 pacientes tratados para câncer colorretal, o SNP de VDR rs11574077 foi associado a maior toxicidade gastrointestinal secundária a irinotecano.¹²⁷ Trata-se de uma variante intrônica de significado indeterminado, de forma que não se pode excluir que este efeito seja de outros polimorfismos de VDR por desequilíbrio de ligação.¹²⁷ Estudos em doenças inflamatórias intestinais (DII) sugerem um efeito protetor da vitamina D e VDR nestes pacientes, e a susceptibilidade à inflamação parece estar relacionada a SNPs do VDR de forma gênero-dependente. O polimorfismo *FokI* parece aumentar o risco de DII em pacientes do gênero masculino.¹²⁸ A inflamação do trato gastrointestinal é reduzida com expressões maiores de VDR nas células epiteliais, devido à redução da produção de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, o *knockout* de VDR no epitélio intestinal altera a microbiota, reduzindo a produção de peptídeos antimicrobianos. A expressão de VDR mantém a homeostase da microbiota intestinal e protege o hospedeiro de patógenos invasivos.¹²⁸ Assim, o efeito imunomodulatório do VDR, mediando a resposta inflamatória local, somado à ação na microbiota do trato gastrointestinal pode explicar a associação de toxicidade GI e polimorfismo de VDR encontrada neste estudo.

Embora estudos mostrem o papel imunomodulatório da vitamina D em reduzir a liberação de citocinas pró-inflamatórias e a proliferação celular direta e indiretamente, evidências sobre a relação entre o nível sérico de 25(OH)D₃ e o risco de câncer, doenças auto-imunes, cardiovasculares e infecções são conflitantes.^{118,129} Da mesma forma, atualmente não há evidência robusta de que a reposição de vitamina D reduza o risco destas doenças.^{120,130}

Interessantemente, um estudo recente mostrou que a sensibilidade de linhagens celulares de leucemias e linfomas a formas ativas de vitamina D dependia mais de polimorfismos que do nível de expressão de VDR.¹³¹ No campo de TCTH, a reposição de vitamina D foi estudada principalmente no contexto de TCTH alogênico, no sentido de reduzir o risco de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), tendo em vista seus conhecidos efeitos no sistema imune inato e adaptativo.¹³² Carrilo-Cruz e colaboradores incluíram 107 pacientes submetidos a TCTH alogênico aparentado e não-aparentado em um estudo fase I/II comparando reposição de vitamina D em baixa (1000UI/dia) e altas doses (5000UI/dia) do D-5 ao D+100 com um grupo controle. Os pacientes e doadores foram genotipados para polimorfismos de VDR *FokI*, *BsmI*, *Apal* e *TaqI*. Após um seguimento mediano de 453 dias, não houve diferença em incidência DECH crônico de acordo com os polimorfismos, mas o impacto da reposição de vitamina D foi muito diferente de acordo com o genótipo. Pacientes heterozigotos para *FokI* tiveram significativa redução na DECH crônica com reposição de vitamina D.¹³³ No contexto de ATCTH, Eicher e colaboradores investigaram o efeito do nível sérico de vitamina D em 183 pacientes adultos submetidos a transplante por mieloma ou linfoma, assim como a população deste estudo. Foi observado que pacientes com níveis de 25(OH)D > 52nmol/L imediatamente antes do transplante apresentaram significativamente melhor sobrevida livre de progressão e sobrevida global em relação aos pacientes com níveis ≤ 52nmol/L. Este efeito foi particularmente observado no subgrupo de pacientes com mieloma múltiplo. O fator prognóstico independente na SG também foi observado avaliando-se o nível de 25(OH)D como variável contínua. As causas de óbito e as toxicidades apresentadas pelos pacientes não foram descritas no estudo.¹³⁴ Fora do contexto de transplante, Barry e colaboradores mostraram em um estudo clínico randomizado que a resposta à suplementação de vitamina D diferia de acordo com polimorfismo de VDR e outros genes

relacionados ao metabolismo do cálcio, como as enzimas CYP2R1 e CYP27B1.¹³⁵

A informação a respeito do nível sérico de 25(OH)D nos pacientes deste estudo não estava disponível, de forma que não sabemos se o efeito observado pode ser secundário a diferentes graus de deficiência de vitamina D entre os pacientes. De fato, o conjunto de evidências descrito acima sugere que o efeito do VDR é mais complexo do que apenas o nível sérico da vitamina D, e que os polimorfismos podem agir modulando a função transcriptora do VDR, levando a diferentes graus de inflamação, proliferação e diferenciação celulares, alteração do microbioma, todos efeitos que interferem em toxicidades.

As complicações precoces (até D+100) mais frequentemente observadas após ATCTH são infecções, particularmente bacterianas.^{30,32,136} Neste estudo, as infecções bacterianas foram avaliadas de três formas: todas as infecções bacterianas, infecções bacterianas excluindo-se as infecções associadas a cateter venoso central (CVC) e infecções de corrente sanguínea, que foram as mais frequentes. O racional de excluirmos as infecções associadas a CVC foi sensibilizar a análise para a influência de polimorfismos associados à imunidade inata em desfechos que teoricamente estariam mais associados à quebra de barreira mucosa e susceptibilidade individual a infecções do que o cateter, cujas infecções em grande parte são determinadas por causas locais.^{137,138} Não houve associação entre nenhum dos polimorfismos estudados e complicações infecciosas neste estudo. Com efeito, dos sete polimorfismos em genes relacionados à imunidade inata incluídos neste estudo (considerando o VDR um deles), em um (rs5030737, gene MBL2) todos os pacientes tipados eram heterozigotos, impossibilitando a análise; nos outros dois polimorfismos do gene MBL2 (rs1800450 e rs1800451) mais de 90% dos pacientes tipados tinham o mesmo genótipo, de modo que o número de eventos observados para as comparações era muito pequeno. Este estudo mostrou que a colonização por bactérias MDR e a profilaxia antimicrobiana foram fatores associados de forma

independente ao risco de infecções bacterianas em geral. Interessantemente, quando excluímos as infecções relacionadas a CVC, a profilaxia antimicrobiana deixa de mostrar efeito protetor, sugerindo que a colonização é fator de risco mais importante que a ausência de profilaxia antimicrobiana para infecções no cenário de quebra da barreira mucosa em pacientes submetidos a quimioterapia em altas doses. Efetivamente, nosso grupo já demonstrou em 232 pacientes submetidos a TCTH (74% ATCTH) entre 2014 e 2015 que a colonização por MDR era um dos fatores de risco independentes para ICS por bactérias MDR, e que em todos os pacientes com ICS por bactérias Gram-negativas (BGN) estas eram resistentes a levofloxacina, droga usada para profilaxia.¹⁰³ Após a publicação deste estudo, foi suspensa a profilaxia universal nos pacientes submetidos a ATCTH no HCFMUSP, e em nossa coorte menos de 10% das ICS foram por bactérias MDR. Em estudo recente, Guimarães e colaboradores demonstraram que após a descontinuação da profilaxia universal com levofloxacino em pacientes submetidos a TCTH no HCFMUSP, houve aumento da incidência de ICS, porém com menos infecções cujo agente causal era MDR, o que teve impacto na redução da mortalidade em 30 dias pós TCTH.¹³⁹ Em 2017 o grupo italiano de transplante de medula óssea publicou um estudo prospectivo avaliando desfechos relacionados a bacteremia por BGN em 1.118 pacientes submetidos a TCTH alogênico e 1.620 autólogos em 54 centros de transplante na Itália. A bacteremia por BGN foi um fator de risco independente para mortalidade em 4 meses tanto nos pacientes submetidos a alogênico como a ATCTH.¹⁴⁰ Neste cenário de baixa prevalência de colonização por MDR (9,0% nos autólogos e 17,3% nos alogênicos), os fatores de risco associados a bacteremia nos pacientes submetidos a ATCTH foram idade, diagnóstico de linfoma e ausência de profilaxia antimicrobiana. Em nossa coorte, o diagnóstico de linfoma também foi fator de risco independente para as infecções bacterianas não relacionadas a CVC, muito provavelmente devido ao condicionamento mais

tóxico destes pacientes em comparação ao melfalano droga única usado em pacientes com mieloma. Outro fator significativamente associado a infecções bacterianas não relacionadas a CVC foi diarreia grau 3 ou 4, o que não foi observado nas infecções em geral. Este achado corrobora a escolha deste desfecho como mais representativo da influência da quebra de barreira mucosa nas infecções bacterianas. Nota-se que não houve associação de mucosite oral com infecções neste estudo, embora seja o sinal clínico mais evidente e representativo de quebra de barreira mucosa. Uma possível explicação é a dificuldade da coleta retrospectiva de dados relacionados à mucosite oral, que muitas vezes não estão disponíveis nos prontuários e são sujeitos à subjetividade do avaliador. Inicialmente consideramos avaliar também o uso de opioides e de nutrição parenteral total como marcadores indiretos de gravidade de mucosite oral, mas estes dados não foram coletados. Ainda, muitos pacientes receberam profilaxia de mucosite oral com laserterapia pela equipe de odontologia, de forma que o aspecto da mucosa oral não necessariamente refletiu a mucosite de todo trato gastrointestinal. Diferentes estudos em ATCTH mostram que infecções bacterianas e toxicidade GI, particularmente diarreia, são as complicações precoces mais comuns após ATCTH, mas não analisam a toxicidade como fator de risco para a incidência de infecções.^{29-31,33,34} Estudos experimentais mostram que a presença de bactérias como *Escherichia coli* enteropatogênica levam a uma série de alterações da imunidade em células intestinais.¹⁴¹ Neste sentido, o microbioma tem sido cada vez mais estudado em hematologia e transplante.¹⁴² Em um trabalho piloto de 15 pacientes submetidos a ATCTH por mieloma múltiplo, Jurdi e colaboradores mostraram uma correlação entre a alteração da composição do microbioma (bacterioma e micobioma) mensurado em amostras orais e fecais e a gravidade de toxicidades gastrointestinais, como náusea e diarreia.¹⁴³ A disbiose também foi associada a maior incidência de episódios febris.¹⁴³ É importante destacar que em 27 dos

104 pacientes com infecções bacterianas deste estudo o foco era colite, portanto nestes casos a diarreia era sintoma da infecção. Mas a possibilidade de pacientes submetidos a ATCTH que desenvolvem maior toxicidade GI apresentarem risco aumentado de infecções bacterianas, possivelmente associados a alterações do microbioma, merece ser mais bem estudada, assim como intervenções como uso de probióticos ou transplante fecal em casos mais graves.

O uso de profilaxia com fluorquinolona em pacientes hematológicos em geral e transplantados em particular é associado à emergência de bactérias MDR.¹⁴⁴ Existe a recomendação de seu uso em pacientes submetidos a ATCTH, embora não haja ganho de sobrevida.^{35,145} Com esta preocupação, alguns grupos de transplante estudaram formas de minimizar a exposição dos pacientes a antibiótico. Horowitz e colaboradores descreveram em uma coorte de 208 pacientes submetidos a ATCTH que o uso de profilaxia apenas durante o período de neutropenia, em comparação com o uso desde o dia anterior à infusão das células, foi associado a menos episódios febris, além de uma exposição a antibiótico de em média cinco dias a menos.¹⁴⁶ Ao mesmo tempo, sabe-se que intervenções não-farmacológicas, incluindo otimização da higiene de mãos, máxima prevenção de quebra de barreira no momento da passagem, evitar trocas recorrentes de dispositivo e uso de antissépticos ou antibióticos locais nos cateteres são maneiras eficazes de prevenir ICS relacionada a CVC. Neste estudo foram observadas 68 infecções de corrente sanguínea, sendo praticamente metade (n=33) relacionadas a CVC.

Assim, com base nos achados deste estudo e das evidências disponíveis, uma estratégia que parece ser adequada em pacientes submetidos a ATCTH é considerar o uso de profilaxia antimicrobiana durante o período de neutropenia em centros com baixa prevalência de colonização por bactérias MDR, mas evitar em unidades de TCTH já com alta prevalência de colonização, focando em

estratégias não-farmacológicas de prevenção de infecções relacionadas ao CVC. Em pacientes com diarreia grau 3 ou 4 pode ser interessante estudar se haveria maior benefício da profilaxia, mesmo em unidades com altos índices de colonização.

Observamos viremia de CMV em 48 pacientes, mas apenas em 26 com critério de reativação (pelo menos dois exames de PCR positivos) e indicação de tratamento em 5 pacientes, menos de 2% da coorte. Embora haja consensos europeus que ainda recomendem rastreamento para CMV de forma rotineira em pacientes soropositivos pós-ATCTH, o nível de evidência é baixo e os estudos mostram que a infecção com necessidade de tratamento é incomum neste contexto, em conformidade com nossos achados.^{145,148} Deste modo, consideramos que a estratégia de rastreamento guiada por sintomas é mais custo-efetiva em uma população de alta soroprevalência como a brasileira.

A incidência de infecções virais foi de 17,5%, em sua grande maioria vírus respiratórios. Embora uma parcela considerável dos pacientes tenha apresentado critérios radiológicos de acometimento do trato respiratório inferior, infecções graves foram incomuns. Surpreendentemente não observamos maior incidência de vírus respiratórios em pacientes transplantados no ano de 2020 ou após, durante a pandemia de COVID-19, mas a avaliação detalhada destes casos não era objetivo deste estudo. A idade foi fator de risco para estas infecções, conforme já conhecido na literatura.¹⁴⁹

Conforme esperado nesta população, a incidência de IFI foi baixa, observada em apenas 11 pacientes, em sua maioria por *Candida sp.* Em ambos os centros a profilaxia com fluconazol durante o período da neutropenia é recomendada nos autólogos, embora não seja consensual na literatura.^{35,145}

Observamos que a mortalidade precoce, medida em 30 e 100 dias, foi baixa nos pacientes deste estudo (1,9 e 3,5%, respectivamente), semelhante à descrita em estudos norte-americanos e europeus.^{30,32} Devido ao baixo número

de eventos não foi possível analisar fatores de risco relacionados à mortalidade precoce. Embora quase metade dos pacientes tenha apresentado alguma intercorrência infecciosa, em um terço deles infecções bacterianas, não houve influência das intercorrências infecciosas na sobrevida global em 12 meses, conforme observado em pacientes submetidos a ATCTH descritos em grandes estudos de países desenvolvidos, mas diferentemente de dados de países em desenvolvimento, que mostram aumento da mortalidade associado a infecções precoces em pacientes submetidos a ATCTH.^{32-34,150} Ambos os centros incluídos neste estudo são referências em onco-hematologia e transplante, o que pode explicar os resultados. Estes dados são importantes para afirmar o papel do ATCTH como alternativa segura e eficaz em pacientes com mieloma e linfoma, particularmente no cenário atual de terapias celulares e anticorpos monoclonais biespecíficos, terapias com custo extremamente elevado, sendo indicadas em linhas mais precoces do tratamento.¹⁵¹

Neste estudo, o único fator associado significativamente à redução da sobrevida global foi a hepatotoxicidade grave, embora apenas dez pacientes tenham apresentado este evento. Neste tipo de análise não é possível afirmar causalidade, visto que a hepatotoxicidade pode ser também um sinal laboratorial de gravidade e falência orgânica. Dos cinco pacientes com toxicidade hepática grau 3 ou 4 que faleceram, 3 foram antes de 100 dias.

Este estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, a amostra de pacientes incluídos foi de pouco mais de 50% dos pacientes submetidos a ATCTH nos dois centros participantes no período do estudo. Embora a comparação entre os pacientes incluídos e o total de transplantados sugira que foi uma amostra representativa, a inclusão de mais pacientes aumentaria o poder do estudo e é possível que outras associações fossem observadas, particularmente no que se refere aos SNPs estudados. Outra questão é a necessidade de coorte de validação para confirmar a associação observada

entre o polimorfismo de VDR e toxicidade GI, que é necessária em todo estudo de associação genética, mas poderá ser realizada futuramente. A natureza retrospectiva do estudo também é um fator limitante particularmente para a coleta de dados e o controle de vieses de confusão. Variáveis importantes como ECOG ao transplante, índice de comorbidade específico para transplante (HCT-CI), uso de corticoide não estavam disponíveis em parcela significativa dos casos. Por outro lado, tanto para as toxicidades como para as infecções estudadas havia menos de 5% de dados faltosos.

6. CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Nossa coorte demonstrou baixas taxas de mortalidade precoce, comparáveis às observadas em centros europeus e norte-americanos, e não houve impacto das infecções precoces na mortalidade.

Em geral, os genótipos e frequências alélicas observadas neste estudo foram semelhantes aos encontrados em grandes bases de dados com pacientes de maioria caucasiana, assim como na base de dados brasileira desenvolvida recentemente.

Não houve associação entre os polimorfismos estudados e a incidência de infecções, o que pode ser resultado da pouca variabilidade observada em SNPs do gene *MBL2* nos pacientes estudados, impossibilitando as análises.

Em conclusão, este estudo mostra uma associação entre o polimorfismo de VDR *FokI* (*rs2228570*) e toxicidade gastrointestinal grau 3 e 4 em pacientes submetidos a ATCTH para mieloma múltiplo e linfoma, possivelmente pelo efeito imunomodulatório do VDR nas células da mucosa, pela sua ação na proliferação e renovação celulares e consequente alteração da microbiota local. Este achado deve ser confirmado em uma coorte de validação e futuros estudos avaliando a associação do nível sérico de vitamina D, alteração da microbiota e toxicidade GI são necessários.

REFERÊNCIAS

1. Niederwieser D, Baldomero H, Szer J, Gratwohl M, Aljurf M, Atsuta Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. *Bone Marrow Transplant.* junho de 2016;51(6):778–85.
2. Blume KG, Thomas ED. A History of Allogeneic and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. Em: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, organizadores. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation* [Internet]. 1º ed Wiley; 2015 [citado 3 de janeiro de 2024]. p. 1–11. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118416426.ch1>
3. Shea TC, DiPersio JF. Mobilization of Peripheral Blood Hematopoietic Cells for Autologous HCT. Em: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, organizadores. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation* [Internet]. 1º ed Wiley; 2015 [citado 3 de janeiro de 2024]. p. 452–62. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118416426.ch40>
4. Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 27 de abril de 2006;354(17):1813–26.
5. Balassa K, Danby R, Rocha V. Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. *Br J Hosp Med.* 2 de janeiro de 2019;80(1):33–9.
6. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, de la Cámara R, Corbacioglu S, et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant.* julho de 2021;56(7):1651–64.
7. Passweg JR, Baldomero H, Ciceri F, Corbacioglu S, de la Cámara R, Dolstra H, et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2021. The second year of the SARS-CoV-2 pandemic. A Report from the EBMT Activity Survey. *Bone Marrow Transplant.* junho de 2023;58(6):647–58.
8. Relatório de Transplantes Realizados (Brasil) - Evolução 2001 - 2022 — Ministério da Saúde [Internet]. [citado 27 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt/estatisticas/transplantes-serie-historica/transplantes-realizados/relatorio-de-transplantes-realizados-brasil-evolucao-2001-2022/view>

9. Simione, A. J., das Neves, H. R. A., da Silva, C. C, Sabaini, P. M. da S., Geraldo, B. L. da S. S., Otuyama, L. J., et al. Current use and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation: Brazilian summary slides - 2023. *J Bone Marrow Transplant Cell Ther.* 2 de junho de 2023;4(2):200.
10. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Corbacioglu S, de la Cámara R, Dolstra H, et al. Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2020: a report from the EBMT activity survey. *Bone Marrow Transplant.* maio de 2022;57(5):742–52.
11. Perrot A. How I treat frontline transplantation-eligible multiple myeloma. *Blood.* 12 de maio de 2022;139(19):2882–8.
12. Kanate AS, Majhail NS, Savani BN, Bredeson C, Champlin RE, Crawford S, et al. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1º de julho de 2020;26(7):1247–56.
13. Cavo M, Gay F, Beksac M, Pantani L, Petrucci MT, Dimopoulos MA, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol.* junho de 2020;7(6):e456–68.
14. Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini D, Bertamini L, Belotti A, Galli M, et al. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 1º de dezembro de 2021;22(12):1705–20.
15. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M, Quach H, Ho PJ, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 12 de dezembro de 2023.
16. Schütz NP, Ochoa P, Duarte P, Remaggi G, Yantorno S, Corzo A, et al. Real world outcomes with Bortezomib Thalidomide dexamethasone and Cyclophosphamide Bortezomib dexamethasone induction treatment for transplant eligible multiple myeloma patients in a Latin American country. *A*

Retrospective Cohort Study from Grupo Argentino de Mieloma Múltiple. *Hematol Oncol.* agosto de 2020;38(3):363–71.

17. Pessoa de Magalhães Filho RJ, Crusoe E, Riva E, Bujan W, Conte G, Navarro Cabrera JR, et al. Analysis of Availability and Access of Anti-myeloma Drugs and Impact on the Management of Multiple Myeloma in Latin American Countries. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* janeiro de 2019;19(1):e43–50.

18. Riva E, Schütz N, Peña C, Ruiz-Argüelles G, Hopkins CR, Bove V, et al. Significant differences in access to tests and treatments for multiple myeloma between public and private systems in Latin America. Results of a Latin American survey. *GELAMM (Grupo de Estudio Latino Americano de Mieloma Múltiple). Ann Hematol.* maio de 2020;99(5):1025–30.

19. Pandya C, Hashmi S, Khera N, Gertz MA, Dispenzieri A, Hogan W, et al. Cost-effectiveness analysis of early vs. late autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Clin Transplant.* outubro de 2014;28(10):1084–91.

20. Muchtar E, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar SK, Buadi FK, Leung N, et al. Treatment of AL Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement 2020 Update. *Mayo Clin Proc.* junho de 2021;96(6):1546–77.

21. Palladini G, Merlini G. How I treat AL amyloidosis. *Blood.* 12 de maio de 2022;139(19):2918–30.

22. Kastiris E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med.* 1º de julho de 2021;385(1):46–58.

23. Sanchorawala V, Boccadoro M, Gertz M, Hegenbart U, Kastiris E, Landau H, et al. Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group guidelines. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis.* março de 2022;29(1):1–7.

24. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 19 de maio de 2016;127(20):2375–90.

25. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1º de outubro de

2018;29(Suppl 4):iv19–29.

26. Sureda A, André M, Borchmann P, da Silva MG, Gisselbrecht C, Vassilakopoulos TP, et al. Improving outcomes after autologous transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a European expert perspective. *BMC Cancer*. 10 de novembro de 2020;20(1):1088.

27. Epperla N, Hamadani M, Reljic T, Kharfan-Dabaja MA, Savani BN, Kumar A. Upfront autologous hematopoietic stem cell transplantation consolidation for patients with aggressive B-cell lymphomas in first remission in the rituximab era: A systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2019;125(24):4417–25.

28. Seftel MD, Pasic I, Parmar G, Bucher O, Allan DS, Bhella S, et al. Hematopoietic Cell Transplantation Trends and Outcomes in Canada: A Registry-Based Cohort Study. *Curr Oncol*. 17 de novembro de 2023;30(11):9953–67.

29. Jones JA, Qazilbash MH, Shih YCT, Cantor SB, Cooksley CD, Elting LS. In-hospital complications of autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoid malignancies: clinical and economic outcomes from the Nationwide Inpatient Sample. *Cancer*. 1º de março de 2008;112(5):1096–105.

30. Dahi PB, Lee J, Devlin SM, Ruiz J, Maloy M, Rondon-Clavo C, et al. Toxicities of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation in older patients with lymphoma. *Blood Adv*. 22 de junho de 2021;5(12):2608–18.

31. Sanchez L, Sylvester M, Parrondo R, Mariotti V, Eloy JA, Chang VT. In-Hospital Mortality and Post-Transplantation Complications in Elderly Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Population-Based Study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. julho de 2017;23(7):1203–7.

32. Waszczuk-Gajda A, Penack O, Sbianchi G, Koster L, Blaise D, Reményi P, et al. Complications of Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma: Results from the CALM Study. *J Clin Med*. 20 de junho de 2022;11(12):3541.

33. Rahman S, Rybicki L, Ky Hamilton B, Pohlman B, Jagadeesh D, Cober E, et al. Early infectious complications after autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. agosto de 2019;21(4):e13114.

34. Amer R, Salameh H, Mosleh S, Abu-Taha A, Hamayel H, Enaya A, et al. Epidemiology of early infections and predictors of mortality after autologous hematopoietic stem-cell transplantation among multiple myeloma, Hodgkin, and non-Hodgkin lymphoma: the first experience from Palestine. *BMC Infect Dis*. 7 de setembro de 2022;22(1):725.
35. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. outubro de 2009;15(10):1143–238.
36. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 15 de fevereiro de 2001;409(6822):860–921.
37. Attia J, Ioannidis JPA, Thakkinstian A, McEvoy M, Scott RJ, Minelli C, et al. How to use an article about genetic association: A: Background concepts. *JAMA*. 7 de janeiro de 2009;301(1):74–81.
38. Brookes AJ. Single Nucleotide Polymorphism (SNP). Em: *Encyclopedia of Life Sciences* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2007 [citado 16 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470015902.a0005006.pub2>
39. dbSNP Summary [Internet]. [citado 7 de janeiro de 2024]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_summary.cgi
40. Sherry ST, Ward MH, Kholodov M, Baker J, Phan L, Smigielski EM, et al. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res*. 1º de janeiro de 2001;29(1):308–11.
41. Poo DCC, Cai S, Mah JTL. UASIS: Universal Automatic SNP Identification System. *BMC Genomics*. 30 de novembro de 2011;12(Suppl 3):S9.
42. Nelson SC, Doheny KF, Laurie CC, Mirel DB. Is ‘forward’ the same as ‘plus’?... and other adventures in SNP allele nomenclature. *Trends Genet TIG*. agosto de 2012;28(8):361–3.
43. Attia J, Ioannidis JPA, Thakkinstian A, McEvoy M, Scott RJ, Minelli C, et al. How to use an article about genetic association: B: Are the results of the study

valid? JAMA. 14 de janeiro de 2009;301(2):191–7.

44. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, Sklar P, McCarthy MI, Brown MA, et al. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *Am J Hum Genet.* 6 de julho de 2017;101(1):5–22.

45. Witte JS. Genome-Wide Association Studies and Beyond. *Annu Rev Public Health.* 2010;31:9–20.

46. Sayols-Baixeras S, Lluís-Ganella C, Lucas G, Elosua R. Pathogenesis of coronary artery disease: focus on genetic risk factors and identification of genetic variants. *Appl Clin Genet.* 16 de janeiro de 2014;7:15–32.

47. Attia J, Ioannidis JPA, Thakkinstian A, McEvoy M, Scott RJ, Minelli C, et al. How to use an article about genetic association: C: What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA.* 21 de janeiro de 2009;301(3):304–8.

48. Amos W, Driscoll E, Hoffman JI. Candidate genes versus genome-wide associations: which are better for detecting genetic susceptibility to infectious disease? *Proc R Soc B Biol Sci.* 22 de abril de 2011;278(1709):1183–8.

49. Dong LM, Potter JD, White E, Ulrich CM, Cardon LR, Peters U. Genetic Susceptibility to Cancer: The Role of Polymorphisms in Candidate Genes. *JAMA.* 28 de maio de 2008;299(20):2423.

50. Bloom M, Maciaszek JL, Clark ME, Pui CH, Nichols KE. Recent advances in genetic predisposition to pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Hematol.* janeiro de 2020;13(1):55–70.

51. Moriyama T, Metzger ML, Wu G, Nishii R, Qian M, Devidas M, et al. Germline genetic variation in ETV6 and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a systematic genetic study. *Lancet Oncol.* dezembro de 2015;16(16):1659–66.

52. Megías-Vericat JE, Montesinos P, Herrero MJ, Bosó V, Martínez-Cuadrón D, Poveda JL, et al. Pharmacogenomics and the treatment of acute myeloid leukemia. *Pharmacogenomics.* julho de 2016;17(11):1245–72.

53. Poi MJ, Li J, Johnson JA, Cho YK, Sborov DW, Phelps MA, et al. A Single Nucleotide Polymorphism in SLC7A5 Was Associated With Clinical Response in Multiple Myeloma Patients. *Anticancer Res.* 1º de janeiro de 2019;39(1):67–72.

54. Larkin T, Kashif R, Elsayed AH, Greer B, Mangrola K, Rafiee R, et al. Polygenic Pharmacogenomic Markers as Predictors of Toxicity Phenotypes in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single-Center Study. *JCO Precis Oncol.* março de 2023;7:e2200580.
55. Evans WE, Johnson JA. Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2001;2:9–39.
56. Megías-Vericat JE, Montesinos P, Herrero MJ, Moscardó F, Bosó V, Martínez-Cuadrón D, et al. Impact of novel polymorphisms related to cytotoxicity of cytarabine in the induction treatment of acute myeloid leukemia. *Pharmacogenet Genomics.* julho de 2017;27(7):270–4.
57. Huang RS, Duan S, Bleibel WK, Kistner EO, Zhang W, Clark TA, et al. A genome-wide approach to identify genetic variants that contribute to etoposide-induced cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 5 de junho de 2007;104(23):9758–63.
58. Dadkhah A, Wicha SG, Kröger N, Müller A, Pfaffendorf C, Riedner M, et al. Population Pharmacokinetics of Busulfan and Its Metabolite Sulfolane in Patients with Myelofibrosis Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Pharmaceutics.* 27 de maio de 2022;14(6):1145.
59. Rocha V, Porcher R, Fernandes JF, Filion A, Bittencourt H, Silva W, et al. Association of drug metabolism gene polymorphisms with toxicities, graft-versus-host disease and survival after HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for patients with leukemia. *Leukemia.* março de 2009;23(3):545–56.
60. Giglia JL, White MJ, Hart AJ, Toro JJ, Freytes CO, Holt CC, et al. A single nucleotide polymorphism in SLC7A5 is associated with gastrointestinal toxicity after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* julho de 2014;20(7):1014–20.
61. Hahn T, Zhelnova E, Sucheston L, Demidova I, Savchenko V, Battiwalla M, et al. A deletion polymorphism in glutathione-S-transferase mu (GSTM1) and/or theta (GSTT1) is associated with an increased risk of toxicity after autologous blood and marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* junho de 2010;16(6):801–8.

62. Cho YK, Sborov DW, Lamprecht M, Li J, Wang J, Hade EM, et al. Associations of High-Dose Melphalan Pharmacokinetics and Outcomes in the Setting of a Randomized Cryotherapy Trial. *Clin Pharmacol Ther.* setembro de 2017;102(3):511–9.
63. Cunha R, Zago MA, Querol S, Volt F, Ruggeri A, Sanz G, et al. Impact of CTLA4 genotype and other immune response gene polymorphisms on outcomes after single umbilical cord blood transplantation. *Blood.* 26 de janeiro de 2017;129(4):525–32.
64. Black JL, Litzow MR, Hogan WJ, O’Kane DJ, Walker DL, Lesnick TG, et al. Correlation of CYP2B6, CYP2C19, ABCC4 and SOD2 genotype with outcomes in allogeneic blood and marrow transplant patients. *Leuk Res.* janeiro de 2012;36(1):59–66.
65. Mølle I, Peterslund NA, Thiel S, Steffensen R. MBL2 polymorphism and risk of severe infections in multiple myeloma patients receiving high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* outubro de 2006;38(8):555–60.
66. Nampoothiri RV, Kasudhan KS, Patil AN, Malhotra P, Khadwal A, Prakash G, et al. Impact of frailty, melphalan pharmacokinetics, and pharmacogenetics on outcomes post autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* dezembro de 2019;54(12):2088–95.
67. Shinozuka K, Tang H, Jones RB, Li D, Nieto Y. Impact of Polymorphic Variations of Gemcitabine Metabolism, DNA Damage Repair, and Drug-Resistance Genes on the Effect of High-Dose Chemotherapy for Relapsed or Refractory Lymphoid Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* maio de 2016;22(5):843–9.
68. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 de outubro de 2009;49(8):1211–25.
69. Halpern AB, Lyman GH, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, Walter RB. Primary antifungal prophylaxis during curative-intent therapy for acute myeloid leukemia. *Blood.* 24 de dezembro de 2015;126(26):2790–7.
70. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Hematol Oncol Clin North Am.* fevereiro de 2011;25(1):151–69.

71. Bochud PY, Chien JW, Marr KA, Leisenring WM, Upton A, Janer M, et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and aspergillosis in stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 23 de outubro de 2008;359(17):1766–77.
72. Rocha V, Franco RF, Porcher R, Bittencourt H, Silva WA, Latouche A, et al. Host defense and inflammatory gene polymorphisms are associated with outcomes after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood*. 1º de dezembro de 2002;100(12):3908–18.
73. Carvalho A, Cunha C, Carotti A, Aloisi T, Guarrera O, Ianni MD, et al. Polymorphisms in Toll-like receptor genes and susceptibility to infections in allogeneic stem cell transplantation. *Exp Hematol*. 1º de setembro de 2009;37(9):1022–9.
74. Trigo FMB, Luizon MR, Dutra HS, Maiolino A, Nucci M, Simões BP. Interaction between IL-6 and TNF- α genotypes associated with bacteremia in multiple myeloma patients submitted to autologous stem cell transplantation (ASCT). *Leuk Res Rep*. 2014;3(2):76–8.
75. Mensah NY, Yaa MN, Peterlongo P, Paolo P, Steinherz P, Peter S, et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and risk of gram-negative bacteremia after allogeneic stem cell transplantation. A prospective pilot study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. setembro de 2009;15(9):1130–3.
76. Grube M, Brenmoehl J, Rogler G, Hahn J, Herr W, Holler E. Donor Nucleotide-Binding Oligomerization-Containing Protein 2 (NOD2) Single Nucleotide Polymorphism 13 Is Associated with Septic Shock after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. agosto de 2015;21(8):1399–404.
77. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. *N Engl J Med*. 13 de julho de 2000;343(2):108–17.
78. Delves PJ, Roitt IM. The Immune System. *N Engl J Med*. 6 de julho de 2000;343(1):37–49.
79. Modlin RL, Brightbill HD, Godowski PJ. The Toll of Innate Immunity on Microbial Pathogens. *N Engl J Med*. 10 de junho de 1999;340(23):1834–5.
80. Schröder NWJ, Schumann RR. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious disease. *Lancet Infect Dis*. março

de 2005;5(3):156–64.

81. Skevaki C, Pararas M, Kostelidou K, Tsakris A, Routsias JG. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious diseases. *Clin Exp Immunol*. maio de 2015;180(2):165–77.

82. de Boer MGJ, Jolink H, Halkes CJM, van der Heiden PLJ, Kremer D, Falkenburg JHF, et al. Influence of polymorphisms in innate immunity genes on susceptibility to invasive aspergillosis after stem cell transplantation. *PLoS One*. 4 de abril de 2011;6(4):e18403.

83. Gao J wei, Zhang A qiang, Wang X, Li Z yun, Yang J hua, Zeng L, et al. Association between the TLR2 Arg753Gln polymorphism and the risk of sepsis: a meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 30 de novembro de 2015;19:416.

84. Xiao HW, Luo Y, Lai XY, Shi JM, Tan YM, He JS, et al. Donor TLR9 gene tagSNPs influence susceptibility to aGVHD and CMV reactivation in the allo-HSCT setting without polymorphisms in the TLR4 and NOD2 genes. *Bone Marrow Transplant*. fevereiro de 2014;49(2):241–7.

85. Uchino K, Mizuno S, Sato-Otsubo A, Nannya Y, Mizutani M, Horio T, et al. Toll-like receptor genetic variations in bone marrow transplantation. *Oncotarget*. 21 de abril de 2017;8(28):45670–86.

86. Pena SDJ, Santos FR, Tarazona-Santos E. Genetic admixture in Brazil. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. dezembro de 2020;184(4):928–38.

87. de Oliveira FN, Ferreira SC, Nishiya AS, Mendrone-Junior A, Batista MV, Rocha V, et al. Evaluation of Dengue, Zika virus, and Chikungunya virus transmission by blood components in recipients of haematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Med Oxf Engl*. outubro de 2023;33(5):403–8.

88. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 1º de julho de 2019;95:103208.

89. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 1º de abril de 2009;42(2):377–81.

90. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D,

Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 23 de fevereiro de 2016;315(8):801–10.

91. Wright MO, Decker SG, Allen-Bridson K, Hebden JN, Leaprot D. Healthcare-associated infections studies project: An American Journal of Infection Control and National Healthcare Safety Network data quality collaboration: Location mapping. Am J Infect Control. maio de 2018;46(5):577–8.

92. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 de abril de 2002;34(8):1094–7.

93. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 de junho de 2008;46(12):1813–21.

94. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. [citado 19 de abril de 2018]. Disponível em: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50

95. Wolff SN. Second hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of graft failure, graft rejection or relapse after allogeneic transplantation. Bone Marrow Transplant. abril de 2002;29(7):545–52.

96. Iacobelli S, EBMT Statistical Committee. Suggestions on the use of statistical methodologies in studies of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. março de 2013;48 Suppl 1:S1-37.

97. Ivanova M, Ruiqing J, Matsushita M, Ogawa T, Kawai S, Ochiai N, et al. MBL2 single nucleotide polymorphism diversity among four ethnic groups as revealed by a bead-based liquid array profiling. Hum Immunol. dezembro de 2008;69(12):877–84.

98. Meyer V, Saccone DS, Tugizimana F, Asani FF, Jeffery TJ, Bornman L. Methylation of the Vitamin D Receptor (VDR) Gene, Together with Genetic

Variation, Race, and Environment Influence the Signaling Efficacy of the Toll-Like Receptor 2/1-VDR Pathway. *Front Immunol.* 2017;8:1048.

99. O'Neill V, Asani FF, Jeffery TJ, Saccone DS, Bornman L. Vitamin D Receptor Gene Expression and Function in a South African Population: Ethnicity, Vitamin D and Fokl. *PLoS One.* 2013;8(6):e67663.

100. TD 0996 - O Sistema Classificatório de Cor ou Raça do IBGE [Internet]. [citado 24 de outubro de 2021]. Disponível em: https://www.ipea.gov.br/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=4212

101. Dinardo C I., Kerbauy M n., Santos T c., Lima W m., Dezan M r., Oliveira V b., et al. Duffy null genotype or Fy(a-b-) phenotype are more accurate than self-declared race for diagnosing benign ethnic neutropenia in Brazilian population. *Int J Lab Hematol.* 2017;39(6):e144–6.

102. Parasol N, Reid M, Rios M, Castilho L, Harari I, Kosower NS. A novel mutation in the coding sequence of the FY*B allele of the Duffy chemokine receptor gene is associated with an altered erythrocyte phenotype. *Blood.* 1º de outubro de 1998;92(7):2237–43.

103. Ferreira AM, Moreira F, Guimaraes T, Spadão F, Ramos JF, Batista MV, et al. Epidemiology, risk factors and outcomes of multi-drug-resistant bloodstream infections in haematopoietic stem cell transplant recipients: importance of previous gut colonization. *J Hosp Infect.* 1º de setembro de 2018;100(1):83–91.

104. Anexo 1 - Manual de recomendações da CCIH - São Paulo.pdf.

105. Tecnologia T. GUIA DE UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFECCIOSOS E RECOMENDAÇÕES PARA A PREVENÇÃO DE INFECÇÕES RELACIONADAS A ASSISTÊNCIA À SAÚDE - Editora dos Editores [Internet]. [citado 29 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://www.editoradoseditores.com.br/infectologia/guia-de-utilizacao-de-anti-infecciosos-e-recomendacoes-para-a-prevencao-de-infeccoes-relacionadas-a-assistencia-a-saude>

106. M100Ed31 | Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 31st Edition [Internet]. Clinical & Laboratory Standards Institute. [citado 26 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/>

107. MagNA Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I - Large Volume [catálogo]. Roche; 2010.
108. Malkki M, Petersdorf EW. Genotyping of Single Nucleotide Polymorphisms by 5' Nuclease Allelic Discrimination. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2012;882:10.1007/978-1-61779-842-9_10.
109. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. [Internet]. Vienna, Austria.: R Foundation for Statistical Computing; 2021. Disponível em: <https://www.R-project.org/>.
110. Stata | FAQ: Citing Stata software, documentation, and FAQs [Internet]. [citado 24 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.stata.com/support/faqs/resources/citing-software-documentation-faqs/>
111. Austin PC. A Tutorial on Multilevel Survival Analysis: Methods, Models and Applications. *Int Stat Rev Rev Int Stat*. agosto de 2017;85(2):185–203.
112. Akaike H. Information Theory and an Extension of the Maximum Likelihood Principle. Em: Parzen E, Tanabe K, Kitagawa G, organizadores. *Selected Papers of Hirotugu Akaike* [Internet]. New York, NY: Springer; 1998 [citado 17 de janeiro de 2024]. p. 199–213. (Springer Series in Statistics). Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-4612-1694-0_15
113. 1000 Genomes Project Consortium, Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Garrison EP, Kang HM, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 1º de outubro de 2015;526(7571):68–74.
114. Kim V, Wal T van der, Nishi MY, Montenegro LR, Carrilho FJ, Hoshida Y, et al. Brazilian cohort and genes encoding for drug-metabolizing enzymes and drug transporters. *Pharmacogenomics*. junho de 2020;21(9):575–86.
115. Naslavsky MS, Scliar MO, Yamamoto GL, Wang JYT, Zverinova S, Karp T, et al. Whole-genome sequencing of 1,171 elderly admixed individuals from São Paulo, Brazil. *Nat Commun*. 4 de março de 2022;13(1):1004.
116. Khammissa RAG, Fourie J, Motswaledi MH, Ballyram R, Lemmer J, Feller L. The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. *BioMed Res Int*. 22 de maio de 2018;2018:9276380.
117. Voltan G, Cannito M, Ferrarese M, Ceccato F, Camozzi V. Vitamin D: An

Overview of Gene Regulation, Ranging from Metabolism to Genomic Effects. *Genes*. 25 de agosto de 2023;14(9):1691.

118. Bouillon R, Eelen G, Verlinden L, Mathieu C, Carmeliet G, Verstuyf A. Vitamin D and cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. dezembro de 2006;102(1–5):156–62.

119. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JBJ, Pols HAP, Van Leeuwen JPTM. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*. 1º de setembro de 2004;338(2):143–56.

120. Berretta M, Quagliariello V, Bignucolo A, Facchini S, Maurea N, Di Francia R, et al. The Multiple Effects of Vitamin D against Chronic Diseases: From Reduction of Lipid Peroxidation to Updated Evidence from Clinical Studies. *Antioxid Basel Switz*. 30 de maio de 2022;11(6):1090.

121. van Etten E, Verlinden L, Giulietti A, Ramos-Lopez E, Branisteanu DD, Ferreira GB, et al. The vitamin D receptor gene FokI polymorphism: functional impact on the immune system. *Eur J Immunol*. fevereiro de 2007;37(2):395–405.

122. Wu M, Li L, Tian L, Liu D, Jian J, Zhou Y, et al. 5A₁, TaqI, FokI, and BsmI polymorphisms and the susceptibility of Behcet's disease: an updated meta-analysis. *Immunol Res*. dezembro de 2022;70(6):781–92.

123. Agliardi C, Guerini FR, Bolognesi E, Zanzottera M, Clerici M. VDR Gene Single Nucleotide Polymorphisms and Autoimmunity: A Narrative Review. *Biology*. 26 de junho de 2023;12(7):916.

124. Gnagnarella P, Raimondi S, Aristarco V, Johansson HA, Bellerba F, Corso F, et al. Vitamin D Receptor Polymorphisms and Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1268:53–114.

125. Zhu YB, Li ZQ, Ding N, Yi HL. The association between vitamin D receptor gene polymorphism and susceptibility to hypertension: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. outubro de 2019;23(20):9066–74.

126. Kishi S, Yang W, Boureau B, Morand S, Das S, Chen P, et al. Effects of prednisone and genetic polymorphisms on etoposide disposition in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1º de janeiro de 2004;103(1):67–72.

127. De Mattia E, Cecchin E, Montico M, Labriet A, Guillemette C, Dreussi E, et al. Association of STAT-3 rs1053004 and VDR rs11574077 With FOLFIRI-Related Gastrointestinal Toxicity in Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Front*

Pharmacol. 2018;9:367.

128. Bakke D, Sun J. Ancient Nuclear Receptor VDR With New Functions: Microbiome and Inflammation. *Inflamm Bowel Dis.* 18 de maio de 2018;24(6):1149–54.

129. Fang A, Zhao Y, Yang P, Zhang X, Giovannucci EL. Vitamin D and human health: evidence from Mendelian randomization studies. *Eur J Epidemiol.* 12 de janeiro de 2024.

130. Liu D, Meng X, Tian Q, Cao W, Fan X, Wu L, et al. Vitamin D and Multiple Health Outcomes: An Umbrella Review of Observational Studies, Randomized Controlled Trials, and Mendelian Randomization Studies. *Adv Nutr Bethesda Md.* 1º de agosto de 2022;13(4):1044–62.

131. Gleba JJ, Kłopotowska D, Banach J, Turlej E, Mielko KA, Gębura K, et al. Polymorphism of VDR Gene and the Sensitivity of Human Leukemia and Lymphoma Cells to Active Forms of Vitamin D. *Cancers.* 13 de janeiro de 2022;14(2):387.

132. Soto JR, Anthias C, Madrigal A, Snowden JA. Insights Into the Role of Vitamin D as a Biomarker in Stem Cell Transplantation. *Front Immunol.* 2020;11:966.

133. Carrillo-Cruz E, García-Lozano JR, Márquez-Malaver FJ, Sánchez-Guijo FM, Montero Cuadrado I, Ferra I Coll C, et al. Vitamin D Modifies the Incidence of Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Stem Cell Transplantation Depending on the Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphisms. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1º de agosto de 2019;25(15):4616–23.

134. Eicher F, Mansouri Taleghani B, Schild C, Bacher U, Pabst T. Reduced survival after autologous stem cell transplantation in myeloma and lymphoma patients with low vitamin D serum levels. *Hematol Oncol.* outubro de 2020;38(4):523–30.

135. Barry EL, Rees JR, Peacock JL, Mott LA, Amos CI, Bostick RM, et al. Genetic variants in CYP2R1, CYP24A1, and VDR modify the efficacy of vitamin D3 supplementation for increasing serum 25-hydroxyvitamin D levels in a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* outubro de 2014;99(10):E2133-2137.

136. Waszczuk-Gajda A, Drozd-Sokołowska J, Basak GW, Piekarska A, Mensah-

Glanowska P, Sadowska-Klasa A, et al. Infectious Complications in Patients With Multiple Myeloma After High-Dose Chemotherapy Followed by Autologous Stem Cell Transplant: Nationwide Study of the Infectious Complications Study Group of the Polish Adult Leukemia Group. *Transplant Proc.* setembro de 2020;52(7):2178–85.

137. Ardura MI, Bibart MJ, Mayer LC, Guinipero T, Stanek J, Olshefski RS, et al. Impact of a Best Practice Prevention Bundle on Central Line-associated Bloodstream Infection (CLABSI) Rates and Outcomes in Pediatric Hematology, Oncology, and Hematopoietic Cell Transplantation Patients in Inpatient and Ambulatory Settings. *J Pediatr Hematol Oncol.* janeiro de 2021;43(1):e64–72.

138. Bae S, Kim Y, Chang HH, Kim S, Kim HJ, Jeon H, et al. The effect of the multimodal intervention including an automatic notification of catheter days on reducing central line-related bloodstream infection: a retrospective, observational, quasi-experimental study. *BMC Infect Dis.* 8 de julho de 2022;22(1):604.

139. Guimarães T, Borges IC, Spadão F de S, Mariano L, Nascimento M de M, Higashino H, et al. Impact of Discontinuing Levofloxacin Prophylaxis on Bloodstream Infections in Neutropenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients. *Antibiot Basel Switz.* 19 de setembro de 2022;11(9):1269.

140. Girmenia C, Bertaina A, Piciocchi A, Perruccio K, Algarotti A, Busca A, et al. Incidence, Risk Factors and Outcome of Pre-engraftment Gram-Negative Bacteremia After Allogeneic and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Italian Prospective Multicenter Survey. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 13 de novembro de 2017;65(11):1884–96.

141. Yang X, Xiao Z, Liu F, Chen S, Tang W, Zhang D, et al. Enterotoxigenic *Escherichia coli* infection alters intestinal immunity in mice. *Mol Med Rep.* julho de 2016;14(1):825–30.

142. Legoff J, Michonneau D, Socie G. The virome in hematology-Stem cell transplantation and beyond. *Semin Hematol.* janeiro de 2020;57(1):19–25.

143. El Jurdi N, Filali-Mouhim A, Salem I, Retuerto M, Dambrosio NM, Baer L, et al. Gastrointestinal Microbiome and Mycobiome Changes during Autologous Transplantation for Multiple Myeloma: Results of a Prospective Pilot Study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* agosto de 2019;25(8):1511–9.

144. Hakki M, Humphries RM, Hemarajata P, Tallman GB, Shields RK, Mettus RT, et al. Fluoroquinolone Prophylaxis Selects for Meropenem-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* in Patients With Hematologic Malignancies and Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 30 de maio de 2019;68(12):2045–52.
145. Christopeit M, Schmidt-Hieber M, Sprute R, Buchheidt D, Hentrich M, Karthaus M, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. fevereiro de 2021;100(2):321–36.
146. Horowitz JG, Gawrys GW, Lee GC, Ramirez BA, Elledge CM, Shaughnessy PJ. Early antimicrobial prophylaxis in autologous stem cell transplant recipients: Conventional versus an absolute neutrophil count-driven approach. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. agosto de 2021;23(4):e13689.
147. O’Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. maio de 2011;52(9):e162-193.
148. Massoud R, Assi R, Fares E, Haffar B, Charafeddine M, Kreidieh N, et al. Cytomegalovirus reactivation in lymphoma and myeloma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. outubro de 2017;95:36–41.
149. Moret F, Marschall J, Atkinson A, Farag S, Zimmerli S, Pabst T, et al. Characteristics of respiratory virus infections in autologous hematopoietic stem cell transplantation patients, a prospective study, Bern, Switzerland, 2015-2017. *Infect Dis Lond Engl*. abril de 2021;53(4):274–80.
150. Carlsten M, Jädersten M, Hellström A, Littmann K, Melén CM, Junlén HR, et al. The Karolinska experience of autologous stem-cell transplantation for lymphoma: a population-based study of all 433 patients 1994–2016. *Exp Hematol Oncol*. 18 de março de 2019;8(1):7.
151. Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? *Blood*. 5 de maio de 2022;139(18):2737–46.

