



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Transplante de Medula Óssea

MARIANA RIETMANN DA CUNHA MADEIRA

**INCIDÊNCIA DA SÍNDROME DE LIBERAÇÃO DE CITOCINAS NOS
TRANSPLANTES DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTIAS
HAPLOIDÊNTICO: UM ESTUDO RETROSPECTIVO**

Rio de Janeiro

2022

MARIANA RIETMANN DA CUNHA MADEIRA

**INCIDÊNCIA DA SÍNDROME DE LIBERAÇÃO DE CITOCINAS NOS
TRANSPLANTES DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTIAS
HAPLOIDÊNTICO: UM ESTUDO RETROSPECTIVO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Transplante de Medula Óssea.

Orientador(a): Prof. Dra. Simone Cunha
Maradei Pereira

Rio de Janeiro

2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA / NÚCLEO DE BIBLIOTECAS

P667p Madeira, Mariana Rietmann da Cunha.

Incidência da síndrome de liberação de citocinas nos transplantes de células-tronco hematopoéticas haploidêntico: um estudo retrospectivo / Mariana Rietmann da Cunha Madeira. - Rio de Janeiro, 2022.
29f.: il. color.

Monografia (Residência Médica em Transplante de Medula Óssea) – Instituto Nacional de Câncer, 2022.

Orientador: Simone Cunha Maradei Pereira.

1. Síndrome da Liberação de Citocina. 2. Transplante Haploidêntico. 3. Transplante de Medula Óssea. 4. Transplante de Células-tronco Hematopoéticas. I. Pereira, Simone Cunha Maradei (Orient.). II. Instituto Nacional de Câncer. III. A incidência da síndrome de liberação de citocinas nos transplantes de células-tronco hematopoéticas haploidêntico: um estudo retrospectivo.

CDD 616.99449

MARIANA RIETMANN DA CUNHA MADEIRA

Incidência da síndrome de liberação de citocinas nos transplantes de células-tronco hematopoéticas haploidêntico: um estudo retrospectivo

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer
como requisito parcial para a conclusão do
Programa de Residência Médica em Transplante de Medula Óssea.

Aprovado em: 22 de Agosto de 2022.

Banca examinadora:

Simone Cunha Maradei Pereira

Maria Claudia Rodrigues Moreira

Marta Colares Nogueira

Rio de Janeiro
2022

*Dedico este trabalho a todos os
pacientes e funcionários do CEMO/INCA,
com quem muito aprendi e foram
fundamentais para a elaboração do
presente trabalho.*

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar a minha profunda gratidão a todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente na elaboração deste trabalho e que foram fundamentais para o desenvolvimento do mesmo. Destaco aqui em especial a participação de algumas dessas pessoas:

a) A minha orientadora, Dra. Simone Maradei, que muito colaborou na elaboração desse projeto;

b) À Dra. Maria Claudia Moreira, que tanto me ensinou sobre transplante de medula óssea em todas as suas facetas;

c) À Simone Lermontov, cuja ajuda na confecção desse projeto e na busca de dados foram essenciais;

d) Aos staffs da Enfermaria, Pré- e Pós-transplante, que me transmitiram diariamente seus conhecimentos e permitiram meu crescimento profissional;

e) As minhas colegas residentes, que dividiam comigo as alegrias e tristezas dessa etapa;

f) A minha família, esteio de todos esses anos, pela acolhida diária, principalmente nos momentos mais difíceis.

“Somente aqueles que consideram a cura como o objetivo final de seus esforços podem, portanto, ser designados como médicos”

Rudolf Virchow

RESUMO

MADEIRA, Mariana Rietmann da Cunha. **Incidência da síndrome de liberação de citocinas nos transplantes de células-tronco hematopoéticas haploidêntico: um estudo retrospectivo**. Monografia. (Residência Médica em Transplante de Medula Óssea) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2022.

O transplante de células-tronco hematopoéticas é uma modalidade de tratamento que consiste na infusão de células precursoras hematopoéticas indiferenciadas (células-tronco) capazes de reconstituir a medula óssea previamente condicionada pela quimioterapia e/ou radioterapia e, posteriormente, normalizar a produção dos elementos do sangue. Esta terapia é utilizada, principalmente, para o tratamento de doenças hematológicas malignas ou benignas. De todas as fontes de células potenciais para o transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas, o doador HLA aparentado totalmente compatível continua contribuindo para as melhores taxas de sobrevida global e livre de progressão. Entretanto, apenas 25-30% dos pacientes apresentam um doador HLA idêntico. Neste sentido que, há algumas décadas, a utilização de um doador aparentado/não aparentado parcialmente compatível (haploidêntico) tornou-se uma forte alternativa e seu uso vem crescendo exponencialmente. Uma das complicações relacionadas a essa terapia é a Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC), que caracteriza-se pela liberação de citocinas inflamatórias geradas por linfócitos ativados e células inatas no contexto da terapia celular. Procurando um melhor entendimento da SLC no contexto do transplante haploidêntico, esse trabalho buscou analisar os fatores predisponentes, além do tratamento instituído e o desfecho desses pacientes, auxiliando na caracterização dessa entidade, ainda pouco estudada. Foi desenvolvido, então, um estudo retrospectivo a partir da análise dos prontuários médicos de todos os pacientes submetidos ao transplante haploidêntico no Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO) do Instituto Nacional de Câncer (INCA) de junho de 2013 a setembro de 2021. Nesse trabalho, analisamos 56 pacientes, com exclusão de 9 deles, por tratar-se de segundo transplante alogênico. Desses observamos que 15 pacientes (31,9%) cursaram com SLC. O gênero masculino foi o mais afetado e a faixa etária mais acometida foi entre 19 e 40 anos. A divergência de tipos sanguíneos, parece influenciar na apresentação mais grave da doença (10,6%) e no follow-up desses pacientes, os 5 casos que apresentaram o escore mais elevado faleceram logo após o transplante, enquanto os que apresentaram um escore baixo estão em remissão (8,5%). A SLC é uma complicação importante no TCTH-Haplo e frequentemente observada nos pacientes que receberam infusão de sangue periférico. Dessa forma, a prevenção da SLC deve ser objeto de futuras investigações em pacientes submetidos ao TCTH-Haplo, buscando um desfecho cada vez mais satisfatório.

Palavras-chave: síndrome da liberação de citocina; transplante haploidêntico; transplante de medula óssea; transplante de células-tronco hematopoéticas.

ABSTRACT

MADEIRA, Mariana Rietmann da Cunha. **Incidence of Cytokine Release Syndrome in Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation: a retrospective study.** Monograph. (Medical Residency in Bone Marrow Transplant) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2022.

Hematopoietic stem cell transplantation is a treatment modality that consists on the infusion of undifferentiated hematopoietic precursor cells (stem cells) capable of reconstituting the bone marrow previously conditioned by chemotherapy and/or radiotherapy and, subsequently, normalizing the production of the elements of the blood. This therapy is mainly used for the treatment of malignant or benign hematological diseases. Of all potential cell sources for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, the fully matched HLA related donor continues to contribute to the best overall and progression-free survival rates. However, only 25-30% of patients have an HLA-identical donor. In this sense, a few decades ago, the use of a partially compatible (haploidentical) related/unrelated donor became a strong alternative and its use has been growing exponentially. One of the complications related to this therapy is the Cytokine Release Syndrome (CLS), which is characterized by the release of inflammatory cytokines generated by activated lymphocytes and innate cells in the context of cell therapy. Looking for a better understanding of CLS in the context of haploidentical transplantation, this study sought to analyze the predisposing factors, in addition to the treatment instituted and the outcome of these patients, helping to characterize this entity, which is still little known. A retrospective study was then developed based on the analysis of the medical records of all patients undergoing haploidentical transplantation at the Bone Marrow Transplant Center (CEMO) of the National Cancer Institute (INCA) from June 2013 to September 2021. In this study, we analyzed 56 patients, excluding 9 of them, as it was a second allogeneic transplant. Of these, we observed that 15 patients (31.9%) had CLS. The male gender was the most affected and the age group most affected was between 19 and 40 years old. The divergence of blood types seems to influence the more severe presentation of the disease (10.6%) and the follow-up of these patients showed that the 5 cases whom presented the highest score of the disease died shortly after the transplant, while those that presented a low score are still in remission (8.5%). CLS is an important complication in Haplo-HSCT and is frequently seen in patients receiving peripheral blood infusion. Thus, the prevention of CLS should be the subject of future investigations in patients undergoing Haplo-HSCT, seeking an increasingly satisfactory outcome.

Keywords: cytokine release syndrome; haploidentical transplantation; bone marrow transplantation; hematopoietic stem cell transplantation.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — ASTCT escore	3
Tabela 2 — NCI CTCAE v5.0	3
Tabela 3 — Características dos pacientes versus escore de SLC	9

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	anemia aplástica severa
ABO/Rh	Tipagem sanguínea
ASTCT	do inglês <i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i>
ATG	imunoglobulina anti-timócitos
BiPAP	pressão positiva nas vias aéreas a dois níveis
Bu	Bussulfano
CAR-T	receptor de antígeno quimérico de células T
CARTOX	escore de toxicidade do CAR
CD34 ⁺	do inglês <i>Cluster of Differentiation</i>
CEMO	Centro de Transplante de Medula Óssea
CMV	Citomegalovírus
CPAP	pressão positiva contínua nas vias aéreas
CSA	Ciclosporina
CTCAE	do inglês <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
Cy	Ciclofosfamida
D0	data de infusão das células-tronco
D+5	5º dia após a infusão das células-tronco
D+15	15º dia após a infusão das células-tronco
D+20	20º dia após a infusão das células-tronco
DECH	doença do enxerto contra o hospedeiro
DN	data de nascimento
DRM	doença residual mínima
Flu	Fludarabina
FK	Tacrolimus
Haplo	haploidêntico
HLA	complexo de histocompatibilidade
HSCT	do inglês <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>
IgG	imunoglobulina G
IL-6	interleucina-6
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LLA	leucemia linfóide aguda

LMA	leucemia mieloide aguda
LMC	leucemia mieloide crônica
Mel	Melfalano
MMF	Micofenolato de Mofetila
MSKCC	do inglês <i>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center</i>
MTX	Metotrexato
NCI	do inglês <i>National Cancer Institute</i>
PTCy	Ciclofosfamida pós-transplante
TBI	irradiação corporal total (do inglês <i>total body irradiation</i>)
TCTH	transplante de células-tronco hematopoéticas
TMO	transplante de medula óssea
SLC	síndrome de liberação de citocinas
SMD	síndromes mielodisplásicas

LISTA DE SÍMBOLOS

\geq	maior ou igual
\leq	menor ou igual
$>$	maior
$<$	menor
$^{\circ}\text{C}$	graus Celsius
L	litro
Kg	quilo
TM	marca registrada (do inglês <i>trademark</i>)
R\$	Reais

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	5
3	METODOLOGIA.....	6
4	RESULTADOS.....	8
5	DISCUSSÃO	11
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	13
	REFERÊNCIAS	14
	Apêndices.....	16

1 INTRODUÇÃO

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico é um tratamento curativo para doenças onco-hematológicas bem como para doenças hematológicas benignas. Dentre todas as potenciais fontes de células-tronco hematopoéticas, aquelas com o complexo de histocompatibilidade (HLA) totalmente compatível são as que apresentam melhor sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Entretanto, esses doadores não estão disponíveis para todos os pacientes candidatos a transplante. Para aqueles pacientes que não possuem um doador com HLA totalmente compatível, ou que necessitam urgentemente do transplante, existem fontes alternativas de células-tronco hematopoéticas, sendo hoje a principal delas o transplante haploidêntico (TCTH-Haplo) (COLUNGA-PEDRAZA *et al.*, 2021).

Doadores haploidênticos, ou seja, aqueles que possuem um HLA parcialmente compatível vêm sendo cada vez mais utilizados nas últimas décadas, especialmente após a observação de desfechos mais favoráveis, em decorrência de novas abordagens na prevenção da Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH) e na rejeição primária do Enxerto. Dentre essas profilaxias podemos citar o uso de Ciclofosfamida pós-transplante e de imunoglobulina anti-timócitos (ATG), na busca pela depleção dos linfócitos T reativos oriundos do doador, os principais mediadores da ativação imune (IMUS *et al.*, 2019; SOLÁN *et al.*, 2020).

Citocinas inflamatórias liberadas por esses linfócitos ativados e células inatas no contexto do transplante alogênico podem gerar diversas manifestações que caracterizam a chamada Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC). A SLC é também chamada de toxicidade associada à citocinas e se caracteriza por uma resposta inflamatória sistêmica de alto grau que pode acontecer em qualquer tipo de transplante alogênico independente da fonte (medula óssea ou sangue periférico), mas ocorre especialmente no haploidêntico de sangue periférico (SOLÁN *et al.*, 2020).

Pacientes que cursam com a SLC geralmente apresentam sinais e sintomas inespecíficos, como febre, vasodilatação e até danos à órgãos-alvo. Sua principal manifestação é a febre alta após a infusão de células-tronco (IMUS *et al.*, 2019). Essa costuma desaparecer após a administração da Ciclofosfamida pós-transplante,

provavelmente pela depleção dos linfócitos T alorreativos infundidos. Em boa parte dos pacientes, a SLC é bem tolerada e somente uma porcentagem pequena dos pacientes necessitam de medidas intensivas.

Em pacientes receptores de TCTH-Haplo, existe uma alta incidência de febre pós-transplante, com níveis de interleucina-6 (IL-6) elevados na ausência de infecção documentada. Sabemos também que a SLC ocorre mais frequentemente em pacientes que receberam células-tronco hematopoéticas de sangue periférico e casos graves foram associados a atraso na pega da medula, aumento da mortalidade relacionada ao transplante e menor sobrevida. Nesse contexto, iniciou-se o uso de anticorpos monoclonais direcionados ao receptor de IL-6, como o Tocilizumabe, para tratar a SLC, o que tem se mostrado bastante eficaz, apesar de não se saber ainda suas potenciais complicações e efeitos adversos nos receptores (ABBOUD *et al.*, 2016).

A SLC pode estar presente não somente em TCTH-Haplo, como também após a infusão de terapias com anticorpos monoclonais e do receptor de antígeno quimérico de células T (do inglês, *CAR-T cell*). Além disso, pode vir associada a chamada síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunológicas, que geralmente, ocorre durante ou após a SLC. Seus sintomas neurológicos mais comuns são delirium, encefalopatia, letargia, dificuldade de concentração, agitação psicomotora, tremores, tonturas, cefaleia e raramente, edema cerebral (ABBOUD *et al.*, 2021; CLÉ *et al.*, 2021).

Buscando uma melhor definição de SLC, diferentes grupos formularam diversas classificações, como por exemplo, os critérios de Penn, Lee, CARTOX e MSKCC. Atualmente, convencionou-se dividir a classificação a partir da causa da SLC. Sendo assim, o escore da *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) define a gradação da SLC causada pela terapia com células CAR-T e o escore da *National Cancer Institute*, chamado de *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, o NCI CTCAE v5.0, que é frequentemente utilizado para outras causas imunes como anticorpos monoclonais e o TCTH-Haplo (“Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)”, 2017; LEE *et al.*, 2019).

Nas tabelas 1 e 2 abaixo, podemos observar a diferenciação entre os escores:

Tabela 1 — ASTCT escore

Nível 1	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ sem hipotensão e sem hipóxia
Nível 2	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ com hipotensão, sem necessidade de vasopressores e/ou hipóxia que necessite de cânula nasal (≤ 6 L/minuto)
Nível 3	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ com hipotensão, com necessidade de um vasopressor (com ou sem vasopressina) e/ou hipóxia que necessite de cânula nasal (≥ 6 L/minuto), máscara facial ou de Venturi, sem outra causa associada.
Nível 4	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ com hipotensão, com necessidade de múltiplos vasopressores (excluindo vasopressina) e/ou hipóxia que necessite de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), pressão positiva nas vias aéreas a dois níveis (BiPAP) ou intubação orotraqueal e ventilação mecânica.
Nível 5	Óbito causado por SLC, excluída outra causa.

Adaptado de: [https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791\(18\)31691-4/fulltext](https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791(18)31691-4/fulltext)

Tabela 2 — NCI CTCAE v5.0

Nível 1	Febre com ou sem sintomas constitucionais
Nível 2	Hipotensão responsiva à reposição volêmica e hipóxia responsiva a $< 40\%$ de Oxigênio.
Nível 3	Hipotensão com necessidade de um vasopressor; hipóxia que necessite de $> 40\%$ de Oxigênio.
Nível 4	Consequências ameaçadoras da vida; indicação urgente de intervenção.
Nível 5	Óbito causado por SLC, excluída outra causa.

Adaptado de:

https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf

Mesmo com o auxílio dessas classificações, a confirmação diagnóstica da SLC ainda é bastante complexa, tendo vários diagnósticos diferenciais. Seus sinais e sintomas podem estar presentes em diversos outros quadros, tais como: sepse/infecção, progressão de doença onco-hematológica, falência cardíaca, tromboembolismo pulmonar, síndrome de ativação macrofágica e outros. Essas outras condições possuem causas específicas que eventualmente, podem ser

diferenciadas da SLC por exames clínicos ou laboratoriais. Entretanto, elas podem também estar presentes com a SLC (LEE *et al.*, 2014).

Tendo em vista o impacto da SLC no desfecho de TCTH-Haplo, diversos grupos têm buscado aprofundar seus estudos para melhor caracterização dos fatores que propiciam o evento, seja no doador ou no receptor, bem como da abordagem terapêutica e o desfecho desses pacientes. Nesse trabalho, visamos avaliar a incidência de SLC, os fatores de risco e seus efeitos no prognóstico pós-transplante haploidêmico.

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral:

Analisar a incidência de casos de Síndrome de Liberação de Citocinas nos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas haploidêntico;

2.2. Objetivos Específicos:

- 1) Caracterizar o perfil desses pacientes e seus doadores, avaliando a existência de possíveis fatores predisponentes;
- 2) Definir os critérios diagnósticos e seus diferenciais;
- 3) Descrever o tratamento instituído, correlacionando com a mortalidade desses pacientes.

3 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo de pesquisa aplicada, quantitativa, descritiva e exploratória, a respeito de pacientes submetidos ao transplante haploidêntico que evoluíram com SLC. O estudo seguiu os preceitos éticos da Resolução 466/12 e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer, sob o parecer de número 5178433.

O cálculo amostral foi feito a partir do número de transplantes haploidênticos realizados no período de junho de 2013 a setembro de 2021 no CEMO/INCA, totalizando 56 prontuários médicos a serem revisados. Foram considerados fatores de inclusão todos os pacientes submetidos ao transplante haploidêntico e de exclusão, os submetidos a um transplante alogeneico prévio.

A estimativa da incidência de SLC foi calculada através da porcentagem de pacientes que apresentaram sinais e sintomas compatíveis com a Síndrome, tais como: febre, dispneia, cefaleia, hipotensão, náusea, rash cutâneo, taquicardia, hipóxia, hiperferritinemia e danos à órgãos-alvo, dentro de um contexto de instabilidade hemodinâmica.

As variáveis de análise foram: diagnóstico do paciente, número de transplantes realizados, status da doença, doença residual mínima (DRM), tipo sanguíneo do paciente e do doador, sorologia para citomegalovírus (CMV) do paciente e do doador, presença de anti-HLA, o regime de condicionamento utilizado, a profilaxia de DECH, o dia da pega medular, a fonte do transplante, a celularidade utilizada, além de variáveis relacionadas a SLC tais como, dia de início dos sintomas, a resolução clínica, a classificação da SLC e o follow-up desses pacientes. Utilizamos o escore de NCI CTCAE na versão 5.0, conforme tabela 2.

Após a coleta de dados, a análise estatística foi feita através do programa Epi Info™. Devido à natureza retrospectiva e observacional do estudo, não houve nenhuma forma de intervenção terapêutica ou diagnóstica nos indivíduos incluídos. As informações obtidas foram armazenadas em banco de dados e utilizadas para que se possam identificar fatores relevantes ao estudo. Os dados foram tratados sigilosamente e as eventuais publicações não citarão nominalmente os indivíduos participantes do estudo. Os dados serão publicados de forma agregada. Desta maneira, minimizaremos o risco de perda de confidencialidade.

A população-base hipotética deste estudo pode se beneficiar, no futuro, dos resultados do mesmo caso esses sejam utilizados na tomada de decisão.

4 RESULTADOS

Um total de 47 pacientes foram incluídos no estudo, excluindo-se os que já tinham sido submetidos a um transplante alogênico previamente (9 de 56 selecionados). Todas as características analisadas no estudo estão sumarizadas na Tabela 3.

Desses 47 pacientes, tivemos 15 pacientes (31,9%) no período analisado que cursaram com SLC. Em relação ao gênero, observamos que o sexo masculino foi o mais afetado, tanto em termos de incidência (8,5%), quanto na gravidade do grau da SLC (10,6%). A faixa etária mais acometida foi a de pacientes entre 19 e 40 anos, com graus 2 e 5 do escore (6,3% cada grau), apesar dos pacientes mais jovens (abaixo dos 18 anos) também terem tido um acometimento importante nesses mesmos níveis do escore (4,2% cada).

Quando analisamos a divergência de gênero entre doador e receptor, observamos que não houve efeito negativo na gravidade da SLC. Inclusive a maior porcentagem se apresentou no grau 5, com semelhança entre doador e receptor (8,5%). Semelhante efeito foi observado na análise da doença de base em atividade, em que vimos que a presença de doença residual mínima não promoveu progressão do quadro, pois mesmo na presença de DRM negativa, quadros mais graves se implantaram (6,3%).

O regime de condicionamento utilizado, nesse estudo, pareceu não influenciar na gravidade da sintomatologia. Protocolos mieloablativos, reduzidos ou não-mieloablativos se apresentaram em incidência semelhante nos graus do escore. As profilaxias para DECH, seguiram esse mesmo comportamento.

Não houve divergência de sorologia IgG para CMV entre doador e receptor, na amostra analisada, porém ao verificarmos a disparidade do tipo sanguíneo, pudemos perceber que ele parece influenciar diretamente na apresentação mais grave (10,6%).

A fonte de células-tronco hematopoéticas na vasta maioria dos casos foi a medula óssea com 61,7% dos pacientes, não podendo ser plenamente comparada sua relação com a SLC, frente à infusão de sangue periférico. A dose utilizada de CD34⁺ foi constante em todos os graus, sendo ligeiramente maior no grau 1 (17,0%) e grau 5 (14,8%), não sugerindo ser determinante nessa amostra.

Os pacientes que cursaram com SLC grau 5 parecem ter um leve atraso nos dias de pega medular (4,2%), sendo que a maioria não chegou a alcançar a pega

(6,3%). Da mesma forma, a presença de anti-HLA parece intensificar o grau de apresentação da SLC, como visto em 6,3% dos pacientes.

O diagnóstico da doença de base foi bastante homogêneo na amostra, não demonstrando qualquer relação na incidência ou gravidade da SLC. A doença do enxerto contra o hospedeiro, em pacientes quadro a apresentação aguda, crônica ou ambas também se apresentou igualmente na amostra, porém a ausência de DECH foi bastante significativa na forma mais grave da SLC, em que todos os pacientes com ela, não tiveram sinais de DECH (10,6%).

A incidência de SLC foi semelhante em todos os anos do período analisado e o início da apresentação dos sinais e sintomas que caracterizam o quadro foi mais intenso no primeiros 5 dias após a infusão das células-tronco, em todos os níveis de gravidade.

No follow-up desses pacientes que apresentaram a SLC, os 5 casos que apresentaram grau 5 faleceram em pouco tempo após o transplante. Aqueles que apresentaram nível 2, em sua maioria, estão em remissão até o presente momento (8,5%).

Tabela 3 — Características dos pacientes versus Escore de SLC

Variável Analisada	Nível 0	Nível 1	Nível 2	Nível 3	Nível 4	Nível 5
Total de pacientes, <i>n</i> (%)	32(68)	1(2,1)	5(10,6)	2(4,2)	2(4,2)	5(10,6)
Receptor masculino	22(46,8)	1(2,1)	4(8,5)	1(2,1)	1(2,1)	4(8,5)
Receptor feminino	10(21,2)	0	1(2,1)	1(2,1)	1(2,1)	1(2,1)
Idade ao transplante, <i>n</i> (%)						
Abaixo dos 18 anos	11(23,4)	0	2(4,2)	0	0	2(4,2)
19-40 anos	15(31,9)	1(2,1)	3(6,3)	1(2,1)	0	3(6,3)
41-60 anos	6(12,7)	0	0	1(2,1)	2(4,2)	0
Doador-Receptor, <i>n</i> (%)						
Feminino-Masculino	8(17,0)	1(2,1)	2(4,2)	1(2,1)	0	0
Masculino-Feminino	6(12,7)	0	1(2,1)	1(2,1)	1(2,1)	1(2,1)
Semelhante	18(38,3)	0	2(4,2)	0	1(2,1)	4(8,5)
Doença em Atividade, <i>n</i> (%)						
DRM positiva	7(14,8)	0	2(4,2)	0	0	1(2,1)
DRM negativa	15(31,9)	0	2(4,2)	1(2,1)	2(4,2)	3(6,3)
Não se aplica	10(21,2)	1(2,1)	1(2,1)	1(2,1)	0	1(2,1)
Regime de Condicionamento, <i>n</i> (%)						
FluCyTBI	11(23,4)	1(2,1)	1(2,1)	0	1(2,1)	1(2,1)
FluTBI	10(21,2)	0	1(2,1)	0	0	2(4,2)
FluMelTBI	2(4,2)	0	2(4,2)	1(2,1)	0	0
CyTBI	1(2,1)	0	0	0	0	0
BuFluCy	3(6,3)	0	1(2,1)	0	1(2,1)	1(2,1)
BuFlu	3(6,3)	0	0	1(2,1)	0	1(2,1)
BuFluTBI	2(4,2)	0	0	0	0	0
Fonte de Células-Tronco, <i>n</i> (%)						
Sangue Periférico	3(6,3)	1(2,1)	1(2,1)	0	0	2(4,2)
Medula Óssea	29(61,7)	0	4(8,5)	2(4,2)	2(4,2)	3(6,3)

Profilaxia para DECH, <i>n</i> (%)						
FK/MMF/PTCy	16(34,0)	1(2,1)	3(6,3)	1(2,1)	2(4,2)	3(6,3)
CSA/MMF/ PTCy	15(31,9)	0	2(4,2)	1(2,1)	0	2(4,2)
CSA/MTX/PTCy	1(2,1)	0	0	0	0	0
Divergência CMV Doador-Receptor, <i>n</i> (%)						
Doador CMV positivo	32(68,0)	1(2,1)	5(10,6)	2(4,2)	2(4,2)	5(10,6)
Receptor CMV positivo	30(63,8)	1(2,1)	5(10,6)	2(4,2)	2(4,2)	5(10,6)
Divergência Tipo Sanguíneo Doador-Receptor, <i>n</i> (%)						
Sim	9(19,1)	1(2,1)	3(6,3)	1(2,1)	1(2,1)	5(10,6)
Não	23(48,9)	0	2(4,2)	1(2,1)	1(2,1)	0
Dose CD34+ por 10 ⁶ /Kg, (média)	6(12,7)	8(17,)	5(10,6)	5(10,6)	5(10,6)	7(14,8)
Dia da Pega Medular, <i>n</i> (%)						
Antes do D+15	4(8,5)	0	1(2,1)	0	0	0
D+15 a D+20	17(36,1)	0	3(6,3)	1(2,1)	1(2,1)	2(4,2)
Após o D+20	8(17,0)	0	1(2,1)	1(2,1)	0	0
Não houve Pega	3(6,3)	1(2,1)	0	0	1(2,1)	3(6,3)
Presença de anti-HLA, <i>n</i> (%)						
Sim	8(17,0)	1(2,1)	1(2,1)	1(2,1)	2(4,2)	3(6,3)
Não	24(51,0)	0	4(8,5)	1(2,1)	0	2(4,2)
Diagnóstico, <i>n</i> (%)						
LMA	6(12,7)	0	3(6,3)	1(2,1)	1(2,1)	2(4,2)
LLA	14(29,7)	0	1(2,1)	0	1(2,1)	2(4,2)
AAS	8(17,0)	1(2,1)	1(2,1)	0	0	0
SMD	2(4,2)	0	0	0	0	1(2,1)
LMC	2(4,2)	0	0	0	0	0
Micose Fungoide	0	0	0	1(2,1)	0	0
DECH, <i>n</i> (%)						
Aguda	11(23,4)	0	1(2,1)	1(2,1)	1(2,1)	0
Crônica	5(10,6)	0	3(6,3)	1(2,1)	0	0
Ambas	7(14,8)	1(2,1)	0	0	1(2,1)	0
Não houve	15(31,9)	0	1(2,1)	0	0	5(10,6)
Ano de Transplante, <i>n</i> (%)						
2014-2015	0	0	2(4,2)	0	0	1(2,1)
2016-2017	12(25,5)	0	1(2,1)	0	0	1(2,1)
2018-2019	8(17,0)	0	0	2(4,2)	1(2,1)	1(2,1)
2020-2021	10(21,2)	1(2,1)	2(4,2)	0	1(2,1)	2(4,2)
Data início de sintomas da SLC, <i>n</i> (%)						
D0 a D+5	0	0	3(6,3)	2(4,2)	2(4,2)	5(10,6)
Após D+5	0	1(2,1)	2(4,2)	0	0	0
Follow-up, <i>n</i> (%)						
Óbito no evento	0	0	0	0	0	5(10,6)
Óbito após 6 meses	0	1(2,1)	0	0	0	0
Remissão	0	0	4(8,5)	1(2,1)	2(4,2)	0
Recaída	0	0	1(2,1)	1(2,1)	0	0

5 DISCUSSÃO

Nesse estudo observacional e retrospectivo de uma coorte de 47 pacientes submetidos ao TCTH-Haplo em um período de 7 anos de análise, buscamos analisar os fatores de risco e o impacto da SLC nesse perfil de pacientes.

Primeiramente, observamos que quadros mais brandos de SLC, influenciam diretamente em uma maior sobrevida global, quando comparado à níveis 5. Em segundo lugar, a divergência de tipos sanguíneos entre doador e receptor parece levar diretamente à quadros mais graves.

Diversos trabalhos demonstraram uma associação importante entre a infusão de sangue periférico e a presença de SLC grau 5, quando comparada à medula óssea (ABBOUD *et al.*, 2016; IMUS *et al.*, 2019). Entretanto, nossa casuística em sua grande maioria é composta por pacientes que receberam infusão de medula óssea, não sendo possível uma análise completa desse parâmetro. Faz-se necessário a complementação com um número maior de pacientes que receberam sangue periférico.

Outro ponto importante a ser analisado é a presença de doença ativa no momento do TCTH-Haplo. Múltiplos grupos reportaram que esse parece ser um fator de risco para SLC (MARIOTTI *et al.*, 2020; RAJ *et al.*, 2018; TEACHEY; GRUPP, 2016). Contudo, em nossa amostra, a DRM negativa não foi impedimento para a apresentação mais grave. Outros fatores de risco também identificados na literatura, parecem ser a presença de anti-HLA, o status sorológico para CMV, além de radioterapia e transplante prévios.

Não existiu divergência de status sorológico para CMV entre doador e receptor analisados, mas a presença de anti-HLA de fato se mostrou um fator de risco para SLC e também sua gravidade (MARIOTTI *et al.*, 2020). Pacientes que apresentaram SLC evoluíram com atraso na pega medular e 100% dos pacientes, no grau mais avançado, não atingiram recuperação medular, mostrando uma relação causal importante.

Estudos mais recentes sugerem que graus brandos de SLC podem levar à menor chance de recaída e consequente aumento da sobrevida global. A justificativa estaria na presença de algumas células T aloreativas que causam a SLC e que seriam capazes de gerar um potente efeito enxerto versus tumor. Essa análise acaba por levantar a possibilidade da SLC atuar como um fator preditivo da dissociação entre a

doença do enxerto contra o hospedeiro e do enxerto versus o tumor, visto que pacientes com quadros leves da SLC apresentam baixos níveis de recaída, sem aumento da incidência e intensidade da DECH aguda ou crônica (ABBOUD *et al.*, 2021; ABID *et al.*, 2020).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SLC é uma complicação complexa no contexto do TCTH-Haplo e frequentemente observada, de forma mais intensa, nos pacientes que receberam infusão de sangue periférico, influenciando em recaídas e óbitos, quando em sua forma mais grave. Por outro lado, sabe-se hoje que sua forma mais branda, parece diminuir a incidência de recaídas e aumentar a sobrevida global.

Dessa forma, a prevenção das formas mais graves e a identificação de qualquer potencial risco imunológico ou déficit funcional que permanecer após a SLC devem ser objeto de futuras investigações em pacientes submetidos ao TCTH-Haplo, buscando um desfecho cada vez mais satisfatório.

Igualmente, faz-se necessário um melhor entendimento no mecanismo fisiopatológico que envolve a presença de quadros brandos da SLC em menores quadros de recaídas e melhor sobrevida desses pacientes.

Por último, reconhecemos as limitações do trabalho com relação ao número amostral e particularidades do centro transplantador, como por exemplo, a preferência pela coleta de células oriundas da medula óssea, em sua maioria, mas sabemos da importância de se aprofundar em um tema como esse, principalmente, para melhor caracterizar nosso grupo de pacientes, buscando melhorar os protocolos e a terapêutica frente ao TCTH-Haplo.

REFERÊNCIAS

ABBOUD, R. *et al.* Severe Cytokine-Release Syndrome after T Cell-Replete Peripheral Blood Haploidentical Donor Transplantation Is Associated with Poor Survival and Anti-IL-6 Therapy Is Safe and Well Tolerated. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 22, n. 10, p. 1851–1860, out. 2016.

ABBOUD, R. *et al.* Cytokine release syndrome after haploidentical hematopoietic cell transplantation: an international multicenter analysis. **Bone Marrow Transplantation**, v. 56, n. 11, p. 2763–2770, nov. 2021.

ABID, M. B. *et al.* Severity of Cytokine Release Syndrome and Its Association with Infections after T Cell-Replete Haploidentical Related Donor Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 26, n. 9, p. 1670–1678, set. 2020.

CARRERAS, E. *et al.* (EDS.). **The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies**. Cham: Springer International Publishing, 2019.

CIUREA, S. O. *et al.* The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Consensus Guidelines for the Detection and Treatment of Donor-specific Anti-HLA Antibodies (DSA) in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v. 53, n. 5, p. 521–534, maio 2018.

CLÉ, D. V. *et al.* CONSENSO DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR SOBRE CÉLULAS GENETICAMENTE MODIFICADAS. p. 10, 2021.

COLUNGA-PEDRAZA, P. R. *et al.* Outpatient Haploidentical Stem Cell Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide Is Safe and Feasible. **Transplantation and Cellular Therapy**, v. 27, n. 3, p. 259.e1-259.e6, mar. 2021.

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). p. 147, 2017.

IMUS, P. H. *et al.* Severe Cytokine Release Syndrome after Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 25, n. 12, p. 2431–2437, dez. 2019.

LEE, D. W. *et al.* Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. **Blood**, v. 124, n. 2, p. 188–195, 10 jul. 2014.

LEE, D. W. *et al.* ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 25, n. 4, p. 625–638, abr. 2019.

MARIOTTI, J. *et al.* Pretransplant active disease status and HLA class II mismatching are associated with increased incidence and severity of cytokine release syndrome after haploidentical transplantation with posttransplant cyclophosphamide. **Cancer Medicine**, v. 9, n. 1, p. 52–61, jan. 2020.

RAJ, R. V. *et al.* Peripheral Blood Grafts for T Cell–Replete Haploidentical Transplantation Increase the Incidence and Severity of Cytokine Release Syndrome. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 24, n. 8, p. 1664–1670, ago. 2018.

SOLÁN, L. *et al.* Cytokine release syndrome after allogeneic stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide. **Hematological Oncology**, v. 38, n. 4, p. 597–603, out. 2020.

TEACHEY, D. T.; GRUPP, S. A. Cytokine Release Syndrome after Haploidentical Stem Cell Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 22, n. 10, p. 1736–1737, out. 2016.

APÊNDICES

APÊNDICE A — Ficha Clínica

ID/Código no estudo:

DN:

Diagnóstico:

TMO: TCTH haploidêntico

Quantos TMOs:

Status da doença:

DRM:

ABO/Rh:

CMV:

Doador:

Gênero:

Idade:

ABO/Rh:

CMV:

Anti-HLA:

Regime de condicionamento:

Profilaxia de DECH:

Dia da pega:

Fonte:

Celularidade:

Dia de início dos sintomas:

SLC S/N

DATA:

Resolução:

Classificação (grau):

Follow-up: