



Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer  
Coordenação de Ensino  
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva e Controle do Câncer (PPGCan)

**DÉCIO LERNER**

**IMPACTO DA PANDEMIA DO VÍRUS SARS-CoV-2 EM UMA  
UNIDADE DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA:  
ELABORAÇÃO DE UM PLANO ESTRATÉGICO ASSISTENCIAL COM  
RECOMENDAÇÕES PARA O MANEJO DOS PACIENTES COM COVID-19  
E OUTROS PATÓGENOS RESPIRATÓRIOS**

Rio de Janeiro  
2024

**DÉCIO LERNER**

**Impacto da pandemia do vírus SARS-CoV-2 em uma  
unidade de transplante de medula óssea:**

Elaboração de um plano estratégico assistencial com recomendações para o  
manejo dos pacientes com COVID-19 e outros patógenos respiratórios

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Instituto Nacional de Câncer como requisito parcial  
para a obtenção de título de Mestre em Saúde Coletiva  
e Controle do Câncer (PPGCan)

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Susanne Crocamo Ventilari  
da Costa

Rio de Janeiro  
2024

**DÉCIO LERNER**

**Impacto da pandemia do vírus SARS-CoV-2 em uma  
unidade de transplante de medula óssea:**

Elaboração de um plano estratégico assistencial com recomendações para o  
manejo dos pacientes com COVID-19 e outros patógenos respiratórios

Dissertação de mestrado apresentada ao  
Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em  
Saúde Coletiva e Controle do Câncer do  
Instituto Nacional de Câncer, como requisito  
parcial para obtenção do grau de Mestre em  
Oncologia.

Aprovado em: 20/03/2024.

Banca examinadora:

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Susanne Crocamo Ventilari da Costa  
Docente PPGCan - Instituto Nacional de Câncer - INCA

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup> Anke Bergmann  
Docente PPGCan - Instituto Nacional de Câncer - INCA

---

Prof. Dr. Gelcio Luiz Quintella Mendes  
Instituto Nacional de Câncer - INCA

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Karen de Souza Abraão  
Hospital da Unimed-Rio

Rio de Janeiro  
2024

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho à Professora Dr<sup>a</sup>. Susanne Crocamo Ventilari da Costa pela sua atenção ao longo de todo o projeto da minha dissertação.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos os funcionários do CEMO-INCA, em especial aos funcionários do Núcleo de Informação, Ensino e Pesquisa (NIEP) que me orientaram com dicas importantes nessa dissertação.

À minha orientadora Dra. Susanne Crocamo Ventilari da Costa e a Dra. Anke Bergmann que estavam sempre disponíveis para esclarecer dúvidas sobre a dissertação.

Aos meus colegas Leonardo Javier Arcure e Elias Hallack Atta por todo apoio e contribuição nesse estudo.

Aos pacientes do CEMO-INCA, minha gratidão e respeito. O maior objetivo desse trabalho é contribuir para um atendimento cada vez mais eficiente e de qualidade.

## RESUMO

**LERNER, Décio. Impacto da pandemia do vírus SARS-CoV-2 em uma unidade de transplante de medula óssea:** Elaboração de um plano estratégico assistencial com recomendações para o manejo dos pacientes com COVID-19 e outros patógenos respiratórios. Susanne Crocamo Ventilari da Costa. 2024. 110 f. Dissertação (Mestrado) - Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2024.

**INTRODUÇÃO:** A doença do coronavírus 19 (COVID-19) causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) causou milhões de mortes em todo o mundo. O transplante de medula óssea (TMO) é um procedimento que utiliza altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia, com o objetivo de eliminar as células doentes da medula óssea e preparar o paciente para receber células-tronco hematopoiéticas saudáveis. Infecções são importantes causas de morbidade e mortalidade. **OBJETIVO:** Descrever o impacto da infecção pelo SARS-CoV-2 no centro de transplante de medula óssea e elaborar um manual com recomendações de manejo frente a pandemia da COVID-19 e a possíveis outros patógenos de disseminação respiratória. **METODOLOGIA:** Ele foi dividido em duas etapas: 1ª, um estudo retrospectivo, observacional, no qual foram incluídos todos os pacientes encaminhados ao CEMO-Instituto Nacional de Câncer (INCA), no período de abril de 2020-março de 2022. Foram coletados dados demográficos, clínicos e patológicos. Razões de risco (HRs), com intervalos de confiança (ICs) de 95%, foram calculadas para as sobrevidas. A 2ª etapa visou a elaboração do manual com recomendações de manejo de pacientes frente a infecção pelo SARS-CoV-2/outros vírus respiratórios. Para a sua construção, foram utilizados os dados do estudo e avaliados em modelo da escala de *Likert*. **RESULTADOS:** Foram incluídos 178 pacientes, 49 (27,5%) positivos para o SARS-CoV-2 (11 realizaram TMO antes da pandemia e 37 no período da pandemia) e 129 negativos. Um paciente faleceu da COVID-19 antes do transplante. Do grupo de pacientes transplantados; 31 (64,5%) foram submetidos ao transplante alogênico. A maioria era do sexo masculino (64,6%). Em 26 (54,1%) pacientes, o diagnóstico da COVID-19 foi posterior a realização do TMO e a maioria foi de gravidade leve/assintomático (79,2%). Nove pacientes (18,8%) eram crianças e/ou adolescentes. Ocorreu atraso pela COVID-19 na realização do TMO em 40,5% dos casos. A taxa de mortalidade em 1 ano foi de 24% no grupo dos COVID-19 positivos (n=48) e de 10% no grupo dos COVID-19 negativos (n=129). Análise do subgrupo de pacientes transplantados durante a pandemia evidenciou menor SLD nos pacientes com COVID-19 positivos (IC 95% 54-84; p=0,03). A Sobrevida Global foi superior no grupo COVID negativo (IC 95% 63-92; p=0,06) mas sem diferença estatística. **DISCUSSÃO:** Mesmo em um serviço altamente especializado, onde os cuidados com contaminantes externos é extremamente controlado, o impacto da COVID-19 teve importância clínica significativa devido aos atrasos na realização dos TMOs, menor SLD e maior taxa de mortalidade para os pacientes COVID-19 positivos, apontando para a magnitude da necessidade de introdução de medidas extensivas para se evitar a contaminação com SARS-CoV-2. A elaboração do manual com medidas padrão de enfrentamento de pandemias/epidemias respiratórias é estratégia importante de contribuição para contenção da disseminação desse tipo de infecção. **CONCLUSÃO:** O impacto do COVID-19 foi substancial no transplante de medula óssea.

**Palavras-chave:** Transplante de Medula Óssea; COVID-19; SARS-CoV-2; Pandemias; Infecções; Sobrevida.

## ABSTRACT

**LERNER, Décio. Impact of the SARS-CoV-2 virus pandemic on a bone marrow transplant unit:** Preparation of a strategic care plan with recommendations for the management of patients with COVID-19 and other pathogens. Susanne Crocamo Ventilari da Costa. 2024. 110 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-Graduação em Saúde Coletiva e Controle do Câncer) - Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2024.

**INTRODUCTION:** Coronavirus disease 19 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has caused millions of deaths worldwide. Bone marrow transplant (BMT) is a procedure that uses high doses of chemotherapy and/or radiotherapy, with the aim of eliminating diseased cells from the bone marrow and preparing the patient to receive healthy hematopoietic stem cells. Infections are important causes of morbidity and mortality. **OBJECTIVE:** To describe the impact of SARS-CoV-2 infection on the bone marrow transplant center and develop a manual with management recommendations in response to the COVID-19 pandemic and possible other respiratory-disseminating pathogens. **METHODOLOGY:** It was divided into two stages: 1st, a retrospective, observational study, in which all patients referred to CEMO-Instituto Nacional de Câncer (INCA) were included, in the period April 2020-March 2022. Data were collected demographic, clinical and pathological. Hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs) were calculated for survivals. The 2nd stage aimed to prepare the manual with recommendations for managing patients when infected with SARS-CoV-2/other respiratory viruses. For its construction, study data was used and evaluated using a Likert scale model. **RESULTS:** 178 patients were included, 49 (27.5%) positive for SARS-CoV-2 (11 underwent BMT before the pandemic and 37 during the pandemic period) and 129 negatives. One patient died from COVID-19 before transplantation. From the group of transplant patients; 31 (64.5%) underwent allogeneic transplantation. The majority were male (64.6%). In 26 (54.1%) patients, the diagnosis of COVID-19 was made after BMT and the majority were mild/asymptomatic (79.2%). Nine patients (18.8%) were children and/or adolescents. There was a delay due to COVID-19 in carrying out the BMT in 40.5% of cases. The 1-year mortality rate was 24% in the COVID-19 positive group (n=48) and 10% in the COVID-19 negative group (n=129). Analysis of the subgroup of patients transplanted during the pandemic showed lower DFS in patients with positive COVID-19 (95% CI 54-84; p=0.03). Overall Survival was higher in the COVID-negative group (95% CI 63-92; p=0.06) but without statistical difference. **DISCUSSION:** Even in a highly specialized service, where care with external contaminants is extremely controlled, the impact of COVID-19 had significant clinical importance due to delays in performing BMTs, lower DFS and higher mortality rate for COVID-19 patients positive, pointing to the magnitude of the need to introduce extensive measures to avoid contamination with SARS-CoV-2. The development of the manual with standard measures to combat pandemics/respiratory epidemics is an important strategy to contribute to containing the spread of this type of infection. **CONCLUSION:** The impact of COVID-19 has been substantial on bone marrow transplantation.

**Keywords:** BMT; COVID-19; SARS-CoV-2; Pandemics; Infections; Survival.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Classificação internacional do índice de massa corporal (IMC) .....	48
Quadro 2	Critérios de inclusão e exclusão para funcionários do CEMO-INCA .....	52
Quadro 3	Critérios de inclusão e exclusão para o comitê de especialista INCA .....	52
Figura 1	Fluxograma do desenvolvimento do manual de recomendações para pacientes de TMO frente a COVID-19 .....	53
Figura 2	Fluxograma dos pacientes no estudo .....	54
Figura 3	Curva de sobrevida de todos os pacientes do estudo após TMO de acordo com a infecção por COVID-19: (a) Sobrevida livre de doença. (b) Taxa de recaída da doença .....	62
Figura 4	Curva de mortalidade dos pacientes com e sem a COVID-19 transplantados durante a pandemia .....	62
Figura 5	Curva de sobrevida global de pacientes com e sem a COVID-19 transplantados durante a pandemia .....	63
Quadro 4	Sugestões de mudanças no manual e decisões tomadas pelo comitê de especialistas para pacientes candidatos ao TMO .....	64



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Esquema de classificação de nível de evidência e grau de recomendação ....	41
Tabela 2	Características clínicas dos pacientes que realizaram TMO, de acordo com a COVID-19 .....	55
Tabela 3	Características prognósticas e clínicas da população transplantada COVID-19 positivo .....	57
Tabela 4	Características dos pacientes que foram a óbito pela COVID-19 incluindo o paciente que veio a óbito antes do transplante .....	58
Tabela 5	Causas de óbito dos pacientes COVID-19 positivos que realizaram TMO ...	59
Tabela 6	Tempo mediano para o óbito em 24 meses de segmento dos todos os pacientes transplantados com COVID-19 em relação as suas características clínicas .....	60
Tabela 7	Índice de validade de Conteúdo do manual .....	64

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTO	Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos
ACE2	Proteína que facilita entrada do SARS-CoV-2 no organismo
ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization</i>
CEMO	Centro de Transplante de Medula Óssea
CMV	Citomegalovírus
COVID-19	<i>Corona Virus Disease 19</i>
CTH	Células-Tronco Hematopoiéticas
DECH	Doença Enxerto Contra o Hospedeiro
EBMT	The European Society for Blood and marrow Transplantation
G-CSF	Fator estimulador de colônias de granulócitos
GM-CSF	Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos
GVT	Enxerto Contra Tumor
HEPA	<i>High Efficiency Particulate Air</i>
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
HR	Razão de Risco
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
IVC	Índice de Validade de Conteúdo
LMC	Leucemia Mieloide Crônica
MO	Medula óssea
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
REDOME	Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea
SARS-CoV-2	Coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave
SG	Sobrevida Global
SLD	Sobrevida Livre de Doença
SOS	Síndrome de obstrução sinusoidal
TBI	Irradiação corpórea total
TCH	Transplante de Células Hematopoiéticas
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCTH	Transplante de células Tronco Hematopoiética
TCTSP	Transplante de Células-Tronco do Sangue Periférico
TMO	Transplante de Medula Óssea

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	13
2	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	15
2.1	<b>Transplante de medula óssea</b> .....	15
2.1.1	Histórico do transplante .....	16
2.1.2	Fonte de células para o transplante .....	16
2.1.3	O processo do transplante .....	17
2.1.4	Indicações para TMO .....	18
2.2	<b>Fontes de doadores e sistema antígenos leucocitários humanos</b> .....	18
2.3	<b>Tipos de transplante e fonte de células tronco hematopoiéticas</b> .....	19
2.3.1	Transplante autólogo .....	19
2.3.2	Transplante singênico .....	20
2.3.3	Transplante alogênico .....	20
2.3.4	Sangue periférico versus medula óssea como fonte de células progenitoras ...	21
2.4	<b>Aquisição das células tronco hematopoiéticas</b> .....	21
2.4.1	Medula óssea .....	21
2.4.2	Sangue periférico .....	22
2.4.3	Mobilização de células-tronco .....	23
2.5	<b>Regimes de condicionamento para o transplante</b> .....	24
2.6	<b>Infusão das células progenitoras</b> .....	24
2.7	<b>Complicações do transplante de células tronco hematopoiéticas</b> .....	25
2.7.1	Complicações agudas .....	25
2.7.2	Complicações tardias .....	26
2.8	<b>Vacinação pós transplante</b> .....	26
2.9	<b>O SARS-CoV-2</b> .....	27
2.9.1	Epidemiologia .....	29
2.9.2	Fisiopatologia .....	29
2.9.3	Diagnóstico .....	30
2.9.4	Ensaio Sorológicos e Imunológicos .....	31
2.9.5	As defesas do hospedeiro contra o SARS-CoV-2 .....	31
2.9.6	Transmissão da infecção do SARS-CoV-2 .....	32
2.9.7	Apresentação clínica .....	34

2.9.8	Manejo Terapêutico de Adultos com COVID-19 .....	36
2.9.9	COVID-19 em pacientes com câncer, submetidos a transplante de órgãos e imunossuprimidos .....	38
2.9.10	Tratamento da COVID-19 em pacientes com câncer, imunossuprimidos e receptores de transplantes .....	40
2.9.11	Avaliação de doadores .....	41
2.9.12	Vacinação contra a COVID-19 .....	41
2.9.13	Sintomas persistentes, novos ou recorrentes mais de 4 semanas após a infecção por SARS-CoV-2 (LONGO COVID) .....	43
2.9.14	Variantes do SARS-CoV-2 .....	44
3	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	45
4	<b>OBJETIVOS</b> .....	46
4.1	<b>Objetivo geral</b> .....	46
4.2	<b>Objetivos específicos</b> .....	46
5	<b>METODOLOGIA</b> .....	47
5.1	<b>Primeira Etapa - estudo observacional retrospectivo</b> .....	47
5.1.1	Critérios de inclusão .....	47
5.1.2	Critérios de exclusão .....	47
5.1.3	Teste positivo para o SARS-COV-2 .....	48
5.1.4	Variáveis coletadas .....	48
5.1.5	Tamanho amostral .....	49
5.1.6	Análise estatística .....	49
5.1.7	Riscos, benefícios e questões éticos .....	50
5.2	<b>Segunda Etapa - Elaboração de um plano estratégico assistencial com recomendações para o manejo dos pacientes com COVID-19 e outros patógenos respiratórios</b> .....	51
5.2.1	Confecção do questionário em escala <i>Likert</i> .....	51
5.2.2	Critérios de inclusão e exclusão para funcionários CEMO-INCA e comitê de especialistas INCA .....	52
5.2.3	Aplicação do questionário em escala de <i>Likert</i> aos funcionários do CEMO-INCA .....	52
5.2.4	Formação do comitê de especialista INCA .....	53
6	<b>RESULTADOS</b> .....	54
6.1	<b>Primeira Etapa - estudo observacional retrospectivo</b> .....	54
6.1.1	População total estudada .....	54

6.1.2	Características dos pacientes que realizaram TMO .....	55
6.1.3	Características relacionadas a infecção pelo SARS-CoV-2 dos pacientes submetidos a TMO .....	56
6.1.4	Características dos pacientes que foram a óbito pela COVID-19 independente da época em que realizaram o TMO .....	58
6.1.5	Causas do óbito dos pacientes com a COVID-19 .....	59
6.1.6	Perfil dos tipos de transplantes realizados no período do estudo, fonte de células e criopreservação das CTH .....	59
6.1.7	Tempo mediano até o óbito de todos os pacientes transplantados com COVID-19 positivo, em relação as suas características clínicas .....	60
6.1.8	Avaliação da sobrevida e mortalidade dos pacientes submetidos a TMO .....	61
6.2	<b>Resultados da Segunda etapa - Desenvolvimento do manual de recomendações para pacientes de TMO frente a COVID-19 e outras viroses respiratórias</b> .....	63
6.2.1	Resultados da avaliação do Índice de validade de Conteúdo do manual .....	63
6.2.2	Avaliação das questões em discordância pelo comitê de especialistas .....	64
6.2.3	Modelo final do produto de editoração .....	65
7	<b>DISCUSSÃO</b> .....	73
8	<b>CONCLUSÕES</b> .....	78
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	79
	<b>APÊNDICE A - Questionário em formato de escala de Likert</b> .....	93
	<b>APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Funcionários)</b> .....	97
	<b>APÊNDICE C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Comitê de Especialistas)</b> .....	99
	<b>APÊNDICE D - Questões endereçadas ao Comitê de especialistas</b> .....	101
	<b>ANEXO A - Aprovação do CEP do INCA</b> .....	103

## 1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na República Popular da China, após um surto de pneumonia foi identificada uma nova cepa de coronavírus, que não havia sido identificada antes em seres humanos. Este novo coronavírus é o responsável pela doença COVID-19 que rapidamente se disseminou por todo o mundo (ARDURA et al., 2020; GUAN et al., 2020; WANG et al., 2020). Todos os grupos etários foram suscetíveis a este vírus, que pode causar desde sintomas gripais leves, ou mesmo casos assintomáticos, sendo que 6 a 14% podem evoluir para pneumonias graves, requerendo internação em unidade de cuidados intensivos, com insuficiência respiratória e óbito (GANDHI; LYNCH; DEL RIO, 2020; RICHARDSON et al., 2020). Pacientes idosos, com comorbidades ou imunossuprimidos, especialmente pacientes submetidos ao transplante de medula óssea (TMO), são considerados de alto risco e podem ter infecções mais graves (GUAN et al., 2020; LJUNGMAN et al., 2021).

O TMO, também conhecido como transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) tem sido utilizado com frequência crescente como uma opção de tratamento curativa para uma grande variedade de neoplasias hematológicas e alguns tumores sólidos. Entretanto, os receptores de TMO são mais vulneráveis às infecções virais devido a neutropenia, tratamentos com imunossuppressores, doença enxerto contra hospedeiro (DECH) e reconstituição imunológica incompleta ocorrendo no período pós transplante. Alguns estudos mostram uma maior mortalidade nestes pacientes, variando de 20 a 39%, mais alta que na população em geral (LJUNGMAN et al., 2021; PASSAMONTI et al., 2020; SHARMA et al., 2021; VARMA et al., 2020). Idade avançada, presença de doença enxerto contra hospedeiro ativa e um intervalo curto entre o TMO e o diagnóstico da COVID-19 foram identificadas como fatores de mau prognóstico (PIÑANA et al., 2020; SHARMA et al., 2021). Embora esses dados pudessem ser desencorajantes para o médico indicar o TMO, é amplamente reconhecido que o atraso na realização de um TMO pode causar prejuízo aos pacientes, reduzindo a chance de cura. Portanto era importante avaliar o risco de exposição ao SARS-CoV-2 com a gravidade da doença hematológica, priorizando os casos mais urgentes (ALGWAIZ et al., 2020; GARNICA et al., 2020; MALEK et al., 2021; SHAH et al., 2020; SHARMA et al., 2021).

Diante desse cenário, o presente estudo pretende descrever a apresentação clínica e a evolução dos pacientes em uma unidade de TMO, exclusivamente SUS, bem como o impacto causado pela infecção do SARS-CoV-2 na unidade e elaborar um manual com recomendações

para o manejo destes pacientes e seus doadores, que servirá de modelo para estabelecimento de um plano estratégico para essa população em casos da COVID-19 e outros agentes respiratórios com possíveis novas pandemias.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Transplante de Medula Óssea

O transplante de medula óssea (TMO) é um tratamento médico que substitui a medula óssea doente por células saudáveis, podendo ser do próprio organismo ou de um doador. Células-tronco hematopoiéticas (CTH) são células que tem a capacidade de fazer cópias delas próprias e se transformar em vários tipos de células do sangue. O TMO envolve a infusão venosa de células-tronco hematopoiéticas para restabelecer a produção de células sanguíneas em pacientes cuja medula óssea ou sistema imunológico está doente ou danificado. O TMO pode ser usado para substituir uma medula óssea doente ou não funcionante, como no caso de uma anemia aplástica ou leucemia, bem como regenerar um novo sistema imunológico que combaterá células residuais ou existentes de uma leucemia ou outros tipos de câncer não destruídos pela quimioterapia/radioterapia do transplante. Além disso, pode substituir e restaurar a função normal da medula óssea após altas doses de quimioterapia e ou radioterapia que são dadas para tratar a malignidade (HOROWITZ, 2015).

O transplante consiste em destruir a medula doente com quimioterapia e ou radioterapia e transferir células progenitoras normais para o indivíduo doente. Essa transferência visa reconstituir todo o sistema hematopoiético. Assim, a medula implantada passará a assumir a produção das células sanguíneas e estará envolvida também com a destruição citotóxica de células doentes, remanescentes, do receptor. A medula óssea tem a função de hematopoiese, ou seja, a formação de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas, onde as “células-mãe” se autorrenovam ou se diferenciam e passam por diversos estágios de maturação antes de passarem para o sangue. Ao longo das últimas décadas esta técnica tem sido usada com frequência crescente para tratar inúmeras doenças malignas e não malignas e da medula óssea, doenças autoimunes, imunodeficiências e hemoglobinopatias (AIUTI; SCALA; CHABANNON, 2019).

Em todo o mundo são realizados aproximadamente 90.000 transplantes por ano, de acordo com dados da Rede Mundial de Transplantes de Sangue e Medula, e cerca de 4000 transplantes no Brasil, de acordo com a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO) (ABTO, 2023; NIEDERWIESER et al., 2022).

Uma barreira importante para a realização do TMO tem sido a dificuldade de encontrar um doador adequado. Com a criação de bancos de medulas internacionais e o Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME), além da



possibilidade recente de transplantes com doadores familiares parcialmente idênticos (haplo transplantes), praticamente todos os pacientes têm a chance de um transplante (ALJURF et al., 2019).

De uma maneira geral, o TMO consiste em 3 partes: o regime de condicionamento, a infusão das células tronco hematopoiéticas (CTH), e, nos casos de transplante alogênico, medicamentos para profilaxia da doença enxerto contra hospedeiro e rejeição (COPELAN, 2006).

### 2.1.1 Histórico do transplante

Na década de 1960, após os estudos iniciais com animais, realizados pela equipe Dr Donnell Thomas de Seattle, Estados Unidos, o primeiro TMO bem-sucedido ocorreu em 1960, usando medula óssea de um gêmeo idêntico. O primeiro transplante bem-sucedido usando a medula de um irmão que não era gêmeo idêntico ocorreu em 1968. Este tipo de transplante é chamado de transplante alogênico. Posteriormente, em março de 1969, E. Donnell Thomas e seu grupo realizaram em Seattle, no mesmo país, o TMO com a utilização de radioterapia como condicionamento em um paciente portador de leucemia, que recebeu doses altas de irradiação corpórea total (TBI), seguido da infusão de medula óssea de seu irmão (THOMAS et al., 1975; THOMAS; BLUME, 1999).

### 2.1.2 Fonte de células para o transplante

As células para o TMO podem ser obtidas do próprio paciente (transplante autólogo) ou de outra pessoa, como um irmão (transplante alogênico) ou de doador não aparentado ou mesmo de um irmão gêmeo idêntico. A fonte das células pode ser a medula óssea, sangue periférico ou cordão umbilical. Cada uma dessas fontes apresenta vantagens e desvantagens com diversas implicações clínicas. O sangue periférico tem sido utilizado cada vez mais frequentemente como fonte das células progenitoras através da mobilização da medula óssea com citocinas e coletadas por aférese (SIRINOGLU DEMIRIZ; TEKGUNDUZ; ALTUNTAS, 2012).

### 2.1.3 O processo do transplante

Podemos dividir o processo do transplante em etapas que incluem o condicionamento, a infusão das células-tronco hematopoiéticas, o período de neutropenia que dura em média 14 a 21 dias. Durante o período da neutropenia, a suscetibilidade a infecções é maior, principalmente infecções bacterianas e fúngicas. Após essa fase, ocorre o período da “pega” da medula, ou do enxerto, como é chamado, onde a medula óssea começa a fabricar gradualmente novas células sanguíneas. Após essa fase, temos o período pós “pega” (COPELAN, 2006).

O condicionamento leva em torno de 7 a 14 dias e o objetivo é infundir a quimioterapia e/ou radioterapia para eliminar a malignidade, prevenir a rejeição e criar espaço para as novas células. O condicionamento pode ser mais ou menos intenso, dependendo da doença de base do paciente e idade (NAGLER; SHIMONI, 2019).

A infusão das células progenitoras, seja da medula óssea ou do sangue periférico, é um processo relativamente simples, realizado à beira do leito. Após a infusão, as células infundidas circulam pelo sangue, se instalam no interior dos ossos, dentro da medula óssea do paciente. Depois de um período variável, que pode durar de 14 a 21 dias, ocorre a “pega” da medula, quando as células do doador (em caso de transplante alogênico) começam a se multiplicar, produzindo as células do sangue. No caso de transplantes alogênicos o paciente recebe drogas imunossupressoras para prevenir a rejeição e a doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) (GORIN, 2019).

Durante a fase de neutropenia (2 a 4 semanas) o paciente está sujeito a infecções, e mucosites, sendo necessário o suporte adequado com antibióticos. Durante a fase de recuperação medular, começa a recuperação da mucosite, a febre e as infecções vão se resolvendo. Nesta fase, que dura várias semanas, os maiores desafios incluem o manejo da DECH e a prevenção e tratamento de infecções virais, especialmente o citomegalovírus (CARRERAS et al., 2019).

A característica do período pós recuperação (pós “pega”), que leva meses a anos, inclui o desenvolvimento gradual de tolerância, redução e suspensão da imunossupressão. Nesta fase pode ocorrer (nos transplantes alogênicos) a DECH crônica, que pode levar a uma morbimortalidade elevada em alguns pacientes. Também nesta fase as células herdadas da nova medula (nos transplantes alogênicos) exercem um papel importante na prevenção da recidiva da doença (COPELAN, 2006; KUBALL; BOELEN, 2019).

#### 2.1.4 Indicações para TMO

A lista de doenças para o qual o TMO vem sendo usado tem aumentado rapidamente e passa de 70 indicações. Em relação ao transplante autólogo, mais da metade dos transplantes são realizados para mieloma múltiplo e linfomas e a grande maioria dos transplantes alogênicos é realizada para cânceres hematológicos e linfoides (SNOWDEN et al., 2022).

O TMO é usado com parte de uma terapia para eliminar um processo infiltrativo na medula óssea, como na leucemia ou para corrigir imunodeficiências congênitas graves (transplante alogênico). Também é usado para permitir que pacientes com câncer recebam doses mais altas de quimioterapia para destruir o tumor além daquelas que a medula óssea toleraria (transplante autólogo) (SNOWDEN et al., 2022).

- Indicações para transplante alogênico:

Leucemia Linfoide Aguda, Leucemia Mieloide Aguda, Leucemia Mieloide Crônica, Doenças Mielo Proliferativas, Linfomas, Mielomas, Anemia Aplástica, Mielodisplasias, Talassemias, Anemia Falciforme, Imunodeficiências e erros inatos do metabolismo (SNOWDEN et al., 2022).

- Indicações para transplante autólogo:

Mieloma múltiplo, Linfoma Hodgkin e Não-Hodgkin, Leucemia Mieloide Aguda, Neuroblastoma, Tumores Germinativos e doenças autoimunes (SNOWDEN et al., 2022).

## 2.2 Fontes de doadores e sistema antígenos leucocitários humanos

A identificação e compreensão do sistema de histocompatibilidade humano contribuiu de forma decisiva para o sucesso dos transplantes. A histocompatibilidade é a compatibilidade ou equivalência entre células, tecidos e órgãos. Nos seres humanos, este complexo recebe o nome de Antígenos Leucocitários Humanos (HLA) e é expresso em várias células, principalmente leucócitos (PETERSDORF, 2016).

Em caso de transplantes alogênicos, o doador que apresenta a melhor compatibilidade resulta em menores complicações. A busca do doador familiar normalmente se inicia em irmãos (PETERSDORF, 2016).

O HLA é herdado de uma parte da mãe a outra do pai. A identidade HLA é composta por vários genes agrupados na mesma região no cromossomo 6. Cada gene possui uma diversidade muito grande de alelos. Existem os genes da classe I: HLA-A, B e C. E os genes

da classe II: HLA-DR, DQ e DP. E em cada um desses grupos existem muitos alelos específicos e diferentes. Sabe-se que mais de 11 mil alelos já foram identificados em todo o mundo. Por isso, é muito raro que dois indivíduos tenham o mesmo grupo de genes. E para o TMO, a compatibilidade tem que ser a mais exata possível para a obtenção dos melhores resultados (PETERSDORF, 2016).

Em caso de transplante singênico, quando o doador é um gêmeo idêntico, a combinação de compatibilidade é perfeita, embora para doenças malignas fica ausente o efeito enxerto contra malignidade, fundamental em se tratando de doença malignas (PETERSDORF, 2016).

### **2.3 Tipos de transplante e fonte de células-tronco hematopoiéticas**

O tipo de doador a ser utilizado é classificado como autólogo, singênico (gêmeo idêntico) e alogênico, este último ainda podendo ser aparentado, não aparentado ou haploidêntico, que é um doador aparentado, mas com incompatibilidades. A fonte de células hematopoiéticas pode ser derivada da medula óssea, do sangue periférico ou do cordão umbilical (SIRINOGLU DEMIRIZ; TEKGUNDUZ; ALTUNTAS, 2012).

#### **2.3.1 Transplante autólogo**

Nesta indicação, o doador é o próprio paciente. As células hematopoiéticas são retiradas do próprio paciente tanto pela medula óssea ou pelo procedimento conhecido como aférese (coleta de células-tronco hematopoiéticas pelo sangue periférico) na grande maioria das vezes. Neste procedimento não deve haver contaminação da medula óssea ou sangue pela doença de base. As complicações e mortalidade são mais baixas em relação aos transplantes alogênicos, já que são usadas as próprias células do paciente previamente coletadas, não havendo necessidade de imunossupressão, uma vez que o sistema imunológico reconstituído é do próprio paciente. Como não há o efeito imunológico das células do doador (efeito enxerto contra tumor), há uma maior chance de recaída. Esta técnica é usada em tumores hematopoiéticos quimio sensíveis e em tumores sólidos. O efeito se baseia na dose alta de quimioterapia no condicionamento (ANNIE et al., 2020).

### 2.3.2 Transplante singênico

O doador e o receptor são gêmeos idênticos. As vantagens incluem ausência de DECH e ausência de falha do enxerto. No entanto, apenas um pequeno número de pacientes transplantados tem um gêmeo idêntico para transplante. Além disso, esse tipo de doador, como já mencionado, tem a desvantagem de não oferecer o efeito enxerto contra tumor (GVT), fundamental em algumas doenças malignas (ANNIE et al., 2020).

### 2.3.3 Transplante alogênico

Este termo se refere ao uso de células hematopoiéticas de um doador que não o paciente. O doador compartilha o mesmo tipo genético no sistema HLA. É usado em muitas doenças malignas e não malignas para substituir uma medula óssea ou sistema imunológico doente. O grau de concordância HLA entre paciente e doador é talvez o fator mais importante para o sucesso, reduzindo risco de rejeição e da DECH (SANDMAIER; STORB, 2016).

Doadores familiares ou aparentados são geralmente irmãos, com uma chance de 25% de compartilhar os mesmos genes HLA. Quando não há um doador compatível na família, é buscado em registros nacionais e internacionais um doador geneticamente compatível não aparentado ou não relacionado (SANDMAIER; STORB, 2016).

Dentro dos transplantes alogênicos ainda há a opção do transplante conhecido como haploidêntico que vem sendo cada vez mais utilizado quando não há doador familiar totalmente compatível. Trata-se de transplante em que o doador é familiar, mas somente há concordância genética em metade dos genes, podendo o doador ser o pai, a mãe ou um irmão, ampliando as chances de achar um doador (KHADDOUR; HANA; MEWAWALLA, 2024).

Dentre as fontes de células hematopoiéticas para o transplante, o cordão umbilical é uma alternativa para o transplante alogênico. Esta fonte de células hematopoiéticas é armazenada em bancos de cordão umbilical. Contém algumas vantagens: já que são imunologicamente imaturas, apresentam menor risco de DECH e são permitidas maior disparidade HLA. A maior limitação está no pequeno volume coletado do cordão umbilical, normalmente restringindo estes transplantes a pacientes pediátricos, atraso na recuperação hematopoiética, além do custo da manutenção dos bancos de cordões (SANDMAIER; STORB, 2016).

Atualmente esta fonte vem sendo cada vez menos utilizada após o advento dos

transplantes haploidênticos (RAFII et al., 2021). As decisões do transplante e tipo de doador derivam não somente da experiência científicas, mas também da expertise do centro, prioridades e custo do transplante.

#### 2.3.4 Sangue periférico *versus* medula óssea como fonte de células progenitoras

A medula óssea tem sido a fonte tradicional de células-tronco hematopoiéticas para uso em transplantes autólogos e alogênico, sendo coletado na crista ilíaca posterior com anestesia geral ou regional. No entanto, o sangue periférico substituiu a medula óssea como fonte dessas células para a grande maioria dos transplantes autólogos e uma proporção significativa dos transplantes alogênicos, embora a medula óssea seja ainda a principal fonte para transplantes alogênicos pediátricos (HOLTICK et al., 2014; SHIMOSATO et al., 2020).

As vantagens do transplante de células-tronco do sangue periférico (TCTSP) incluem a não necessidade de coleta em centro cirúrgico e o número muito maior de células-tronco que podem ser coletadas com aférese (fator extremamente importante quando há uma diferença grande de peso entre paciente e doador), recuperação hematológica mais rápida e alta mais precoce. Além disso, o sangue periférico contendo um número maior de células T, está associada a um maior efeito GVT e taxas de recaída reduzidas (CONFER; MILLER; CHELL, 2016).

A desvantagem com TCTSP é o aumento da incidência de DECH, devido a uma maior carga de células T nas células-tronco do sangue periférico em comparação com as células-tronco da medula óssea. A medula óssea é considerada superior às células hematopoiéticas do sangue periférico para condições não malignas (hemoglobinopatias, aplasia de medula óssea), nas quais o efeito enxerto *versus* tumor não é necessário e também há menor incidência de DECH (HOLTICK et al., 2014).

### 2.4 Aquisição das células-tronco hematopoiéticas

#### 2.4.1 Medula óssea

A medula óssea (MO) ou células-tronco hematopoiéticas (CTH) são coletadas no mesmo dia do transplante com a intenção de infundir dentro 24h da coleta. Eventualmente,

por questões logísticas, muitas vezes as CTHs são coletadas previamente, congeladas e reinfundidas posteriormente. Durante a pandemia todos os transplantes de doadores não familiares e também de alguns doadores familiares eram realizados dessa maneira, ou seja, coletando as células previamente e criopreservando as mesmas, já que existia o risco de o doador contrair a COVID-19 próximo ou no dia da coleta (ALLAN et al., 2022; PARMAR et al., 2023). Em caso de transplante de sangue de cordão umbilical, o cordão é enviado para o centro de transplante antes do início do regime de condicionamento.

A coleta da MO se tornou um procedimento de rotina. A MO é aspirada da crista ílica posterior enquanto o doador está sob anestesia geral ou regional. Somente uma pequena porcentagem da medula óssea é removida durante o procedimento de coleta, não havendo queda significativa dos leucócitos ou plaquetas do sangue periférico. A MO é um órgão altamente vascular, entretanto a coleta pode resultar em grande perda sanguínea, dependendo do volume a ser coletado. Muitas vezes, algumas semanas antes do procedimento, o doador faz um auto coleta de concentrado de hemácias para ser reinfundido após a aspiração de medula (FARHADFAR et al., 2020). Há um valor de quantidade de medula a ser aspirado, estabelecido internacionalmente, devendo-se respeitar o limite de coleta de 15 ml/kg de peso do doador (GORIN, 2019).

Uma dose mínima de 1 a 2 x 10<sup>8</sup> de células mononucleares/kg é necessária para restabelecer a hematopoiese em transplantes autólogos e alogênicos, respectivamente (PROKOPISHYN et al., 2019).

Complicações relacionadas a coleta de medula são raras e envolvem complicações anestésicas, infecciosas e sangramento. Complicações de lesão na raiz nervosa sacral são extremamente raras (NAM et al., 2019).

#### 2.4.2 Sangue periférico

As CTH circulam no sangue, embora em concentrações muito baixas. A administração de fatores de crescimento hematopoiéticos recombinantes (isto é, as citocinas como o fator estimulador de colônias de granulócitos [G-CSF] e o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos [GM-CSF]) a pacientes ou doadores diminui a regulação das moléculas de adesão nessas células, de modo que são liberadas no sangue periférico. As células podem então ser coletadas por aférese e podem ser identificadas e quantificadas por citometria de fluxo (as CTHs expressam o antígeno CD34). A eficácia da mobilização de

células-tronco da medula óssea por citocinas levou à ampla adoção do sangue periférico como fonte celular para o TMO (ANASETTI et al., 2012; KÖRBLING; FREIREICH, 2011).

#### 2.4.3 Mobilização de células-tronco

O tratamento com citocinas para mobilização é iniciado pelo menos 4 dias antes da aférese. A dose de G-CSF utilizada para mobilização é de 10 mcg/kg/dia. No entanto, em doadores autólogos que são intensamente pré-tratados, podem ser administradas doses de até 40 mcg/kg/dia. Ensaios clínicos demonstraram que a mobilização com G-CSF é melhor do que com GM-CSF (HOPMAN; DIPERSIO, 2014; LUO et al., 2022).

Os efeitos adversos comuns do G-CSF incluem dor óssea, mal-estar, dores de cabeça, calafrios, e eventualmente, febre. O filgrastim induz um estado de hipercoagulabilidade e, em casos raros, causa trombose vascular. Além disso, o G-CSF pode exacerbar a doença autoimune, e alguns casos de eventos oftalmológicos foram relatados em doadores saudáveis. Até agora, no entanto, não houve nenhuma evidência ligando o desenvolvimento de mielodisplasia ou malignidades com a administração de G-CSF (PAHNKE et al., 2022).

Instrumentos de aférese, semelhantes aos usados para coletar concentrados de plaquetas de doadores voluntários para transplante, são usados em ambiente ambulatorial para coletar células-tronco CD34+. Para um doador típico, aproximadamente 24 L de sangue total podem ser processados em 2 dias para coletar aproximadamente 500 milhões de células CD34+, uma população de células progenitoras enriquecidas para células-tronco hematopoiéticas. A mobilização de células-tronco pode ser aumentada em aproximadamente 10 vezes para pacientes com câncer que recebem quimioterapia (por exemplo, ciclofosfamida) junto com fatores de crescimento hematopoiéticos (por exemplo, G-CSF), em comparação com a mobilização com G-CSF sozinho (LUO et al., 2022).

A dose mínima necessária para o enxerto é de  $1-2 \times 10^6$  células CD34+/kg de peso corporal para transplantes autólogos e alogênicos. Doses mais altas resultariam em melhor enxerto, mas doses na faixa de  $8 \times 10^6$  estão associadas a risco aumentado de DECH extensa em transplante alogênico (ANASETTI et al., 2012).



## 2.5 Regimes de condicionamento para o transplante

O regime de condicionamento é crítico para o sucesso do transplante. O objetivo é fornecer citorredução e imunoblação suficientes para prevenir a rejeição e erradicar a doença de base (BACIGALUPO et al., 2009). Regimes de condicionamento de altas doses administradas antes do TMO são projetados principalmente para a erradicação do tumor, mas também fornecem imunossupressão, garantindo o enxerto de células-tronco alogênicas. A maioria dos regimes foi desenvolvida empiricamente usando ensaios de fase I para identificar as doses mais altas de Irradiação Corporal Total (TBI) e quimioterapia que podem ser toleradas para maximizar a morte do tumor sem toxicidade inaceitável (BACIGALUPO et al., 2009).

As abordagens iniciais baseavam-se na intensidade do condicionamento com a premissa de que a quimiorradioterapia em altas doses eliminaria a malignidade subjacente e a reinfusão da medula iria restabelecer a hematopoiese. Observações clínicas subsequentes confirmaram que o próprio aloenxerto tinha efeitos de GVT. O uso de regimes de intensidade reduzida resultou em recuperação apropriada das células hematopoiéticas do doador e desenvolvimento de efeitos GVT no cenário de doenças malignas subjacentes. Os regimes têm sido relativamente não tóxicos em pacientes idosos e têm sido aplicados com sucesso a pacientes mais jovens com comorbidades que os excluiriam de altas doses de TMO (SANDMAIER; STORB, 2016).

## 2.6 Infusão das células progenitoras

A infusão das células hematopoiéticas é um processo relativamente simples realizado a beira do leito, através de um cateter venoso central, onde o paciente é pré-medicado com paracetamol e difenidramina. Nos transplantes alogênicos, as células são infundidas preferencialmente logo após a coleta e o processamento, num processo que dura algumas horas (COPELAN, 2006).

No caso de transplante autólogo quase sempre as células são criopreservadas, havendo o descongelamento a beira do leito e infundidas em alguns minutos. As células hematopoiéticas migram para a medula óssea por um mecanismo complexo e ainda não totalmente esclarecido. Incompatibilidades ABO podem causar reações hemolíticas e requerem atenção. Durante a pandemia todos os transplantes alogênicos não aparentados eram

crio preservados previamente (COPELAN, 2006).

Os pacientes são mantidos em quartos com filtro de pressão positiva - *High Efficiency Particulate Air* (HEPA) que reduzem a incidência de infecções fúngicas, especialmente aspergilose pulmonar, principalmente nos casos de transplantes alogênicos, e rígida higiene das mãos é necessária. Profilaxia antifúngica, antiherpes e anticitomegalovírus (CMV) são administrados aos pacientes, além de profilaxia de *Pneumocystis Jirovecii* após a recuperação da medula e até um ano após o transplante, ou em tempo adicional se mantida imunossupressão em casos de doença enxerto crônica (COPELAN, 2006).

## 2.7 Complicações do transplante de células-tronco hematopoiéticas

As complicações após o TMO podem ser divididas em agudas e crônicas. Vários fatores podem afetar a ocorrência desses eventos adversos, incluindo a idade do paciente, performance status de base, a fonte do transplante de células-tronco, o tipo e a intensidade do regime preparatório (HOLLER; GREINIX; ZEISER, 2019).

### 2.7.1 Complicações agudas

Complicações agudas podem ocorrer nos primeiros 90 dias e incluem mielossupressão com neutropenia, anemia, trombocitopenia, síndrome de obstrução sinusoidal (SOS), mucosite, DECH agudo, infecções por germes gram-positivas/gram-negativas, infecções virais, especialmente herpes vírus e citomegalovírus, bem como fungos, principalmente *Cândida* e *Aspergillus* (COPELAN, 2006), além da rejeição (VALCÁRCEL; SUREDA, 2019).

A DECH acontece quando células imunocompetentes do doador reconhecem antígenos do paciente como estranhas e desencadeiam uma reação que pode ser grave e fatal, a despeito da imunossupressão. A DECH aguda ocorre nos primeiros 100 dias do transplante, podendo acometer fígado, trato digestivo e pele, sendo a principal causa de óbito. O grau de disparidade HLA entre paciente e doador é um fator de risco para a DECH. O tratamento inclui doses altas de corticoides, aumentando o risco de infecções secundárias (HOLLER; GREINIX; ZEISER, 2019).

A rejeição ou falha do enxerto é uma complicação grave após o transplante alogênico.

Essa rejeição pode ser causada por células T residuais do receptor ou anticorpos, baixo número de células progenitoras infundidas e infecções. Há uma maior incidência de rejeição em transplantes com incompatibilidade HLA, transplantes não aparentados e haploidênticos e, também, nos condicionamentos de intensidade reduzida (VALCÁRCEL; SUREDA, 2019).

### 2.7.2 Complicações tardias

Complicações tardias estão relacionada a toxicidade em órgãos e tecidos resultantes das doses altas de quimio e radioterapia e incluem: problemas oculares como catarata, infecções, alterações endócrinas, infertilidade, complicações pulmonares, problemas músculo esqueléticos como osteopenia e osteoporose, déficits cognitivos, especialmente quando o condicionamento inclui TBI (DIETZ et al., 2017).

A DECH crônica é uma complicação comum após o transplante alogênico podendo se desenvolver 3 a 12 meses após o transplante com graus variáveis de gravidade, podendo envolver mais comumente pele, olhos, boca, fígado, fâscias ou mesmo qualquer outro órgão. A DECH pode ser uma causa de grande morbidade e piora na qualidade de vida. Ela pode ser uma continuação da DECH aguda ou uma disfunção imunológica após o transplante. Na maioria das doenças malignas a presença de DECH crônica está relacionada com menor chance de recidiva da doença. Imunossuppressores, especialmente corticoides, é a base do tratamento. A maior causa de óbito na DECH crônica é infecção, causada pela severa imunodeficiência associada com a doença (KHADDOUR; HANA; MEWAWALLA, 2024).

## 2.8 Vacinação pós transplante

Receptores de TMO podem permanecer imunocomprometidos muito além de 2 anos após o transplante, especialmente indivíduos com DECH. Portanto, os pacientes pós-transplante devem ser rotineiramente revacinados após o transplante até que recuperem a competência imunológica (TOMBLYN et al., 2009).

O esquema de vacinação é baseado em diretrizes de consenso internacional para prevenir complicações infecciosas entre todos os receptores de transplante e é recomendado para receptores de transplante autólogo e alogênico (RUBIN et al., 2014). Após o TMO, os pacientes não apresentam respostas humorais ou mediadas por células T.

Pacientes submetidos ao TMO devem ser imunizados contra vários patógenos, como pneumococo, hemofílus e tétano, a partir do momento que o organismo é capaz de montar uma resposta imunológica, normalmente 6 a 12 meses após o transplante. Vacinas de vírus vivos devem ser evitadas nos primeiros 2 anos após o TMO ou se os pacientes estiverem recebendo imunossupressão ou tenham DECH ativa. Seis meses após o TMO há um risco maior de infecções por germes encapsulados, sendo esse risco maior nos transplantes alogênicos, estando indicada a vacinação antipneumocócica 3 a 6 meses após o TMO., enquanto a vacina anti *haemophilus* está indicada 6 a 12 meses após o TMO. Em relação à influenza, a vacinação está indicada 6 meses após o TMO ou 4 meses se houver algum surto de influenza. Já, em relação a hepatite B, a vacinação está indicada 1 ano após o TMO (RUBIN et al., 2014).

Em relação a vacinação contra o coronavírus, a recomendação do ACIP (*Advisory Committee on Immunization*) que compreende especialistas médicos e de saúde pública que desenvolvem recomendações sobre o uso de vacinas na população civil dos Estados Unidos é, que todos os pacientes candidatos ao transplante sejam vacinados antes ou 3 meses após (NARANBHAI et al., 2022).

Algumas vacinas são contraindicadas por preocupações quanto a segurança, como a vacina contra tuberculose, poliovírus cólera e febre tifoide (RUBIN et al., 2014).

## 2.9 O SARS-CoV-2

A pneumonia causada por coronavírus foi relatada na cidade chinesa de Wuhan em dezembro de 2019. O vírus foi então identificado e denominado como coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2). COVID-19 é um acrônimo que significa doença de coronavírus de 2019 e é dado pela Organização Mundial da Saúde (OMS). O Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) sugeriu que esse novo coronavírus fosse denominado SARS-CoV-2 devido à análise filogenética e taxonômica desse novo coronavírus. A infecção pelo SARS-CoV-2 foi rapidamente designada como uma pandemia global pela OMS (CHILAMAKURI; AGARWAL, 2021).

Antes do século 21, os coronavírus (CoVs) eram considerados patógenos de grande relevância na medicina veterinária, mas com impacto reduzido na saúde humana (DECARO et al., 2020). Três de sete coronaviroses que epidemicamente provocam surtos em humanos incluem a SARS-CoV identificada em 2002 (síndrome da angústia respiratória aguda severa

ou SARS, MERS-CoV em 2012 (síndrome respiratória do oriente médio ou MERS) e o SARS-CoV-2 (2020), identificado como um novo COVs e agente etiológico da infecção da COVID-19, no final de 2019, na cidade de Wuhan na China (ARABI et al., 2017; DA COSTA; MORELI; SAIVISH, 2020; LUO; McHENRY; LETTERIO, 2020). Em contraste com os outros coronavírus, a infecção da COVID-19 tem uma taxa de letalidade de apenas 2,13%. Portanto, no século 21, vimos um total de três surtos de diferentes membros da família dos CoVs. Apesar de suas inúmeras semelhanças, eles têm pequenas distinções que os tornam distintos um do outro. Os casos de SARS em 2003 e de MERS em 2013 tiveram uma taxa de letalidade muito alta: 9,5 e 34,4% respectivamente.

As outras 4 cepas de coronavírus humanos, tais como 229E, NL63, OC43 e HKU1, também podem infectar humanos. Uma ampla distribuição, transição humana-animal e frequente recombinações de material genético do coronavírus são causas prováveis do frequente e periódico ressurgimento em humanos (ZAKI et al., 2012; WANG et al., 2020; WIERSINGA et al., 2020). Embora os dois primeiros surtos não tenham resultado em uma pandemia, o último surto de Síndrome Respiratória Aguda pelo SARS-CoV-2 culminou na pandemia da COVID-19. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) até o dia 2 agosto 2023 foram confirmados 768.983.095 de COVID-19 em todo o mundo, com 6.953.743 óbitos. No Brasil, 37.717.062 casos confirmados com 704.488 óbitos (OMS, 2023).

Todas as idades são suscetíveis à infecção por SARS-CoV-2. O mapa mundial de infecções e mortes mediadas pela COVID-19 mostrou que nenhum país, raça, etnia ou religião foi poupado desse vírus. *Coronavirus Resource Center* (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY & MEDICINE, 2023).

A doença pelo coronavírus 2 (COVID-19) causou um aumento significativo de hospitalizações por pneumonia com comprometimento de vários órgãos. No começo da pandemia a EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*) em parceria com a ASBMT (*American Society of Transplantation and Cellular Therapy*) publicaram recomendações para os centros de transplante de medula óssea, receptores de TMO, doadores e equipes multidisciplinares (LJUNGMAN, et al., 2020).

A infecção pelo SARS-CoV-2 pode ser assintomática ou pode causar um grande espectro de sintomas, desde sintomas leves do trato respiratório superior até insuficiência respiratória e falência de múltiplos órgãos. O SARS-Cov-2 se espalha principalmente por gotículas respiratórias durante contato próximo. A infecção pode se espalhar tanto por pessoas sintomáticas como por assintomáticos ou pré-sintomáticos. A média de tempo desde a exposição até os primeiros sintomas é de 5 dias, e 97,5% dos pacientes que desenvolvem

sintomas o fazem em até 11 dias (REKHA et al., 2022; WIERSINGA et al., 2020).

### 2.9.1 Epidemiologia

Indivíduos de todas as idades correm o risco de infecção por SARS-CoV-2 e doença grave. No entanto, a probabilidade de COVID-19 grave é maior em pessoas com idade  $\geq 65$  anos, que vivem em lares de idosos ou instituição de cuidados prolongados, aqueles que não são vacinados contra COVID-19 e pessoas com condições médicas crônicas. Dados sobre condições de saúde comórbidas entre pacientes com COVID-19 indicam que pacientes com doença cardiovascular, doença renal crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes com complicações, distúrbios neurocognitivos, e obesidade correm maior risco da COVID-19 grave. O risco parece ser maior em pacientes com múltiplas comorbidades. Outras condições que podem levar a um alto risco de COVID-19 grave incluem câncer, fibrose cística, condições imunocomprometidas, doença hepática (especialmente em pacientes com cirrose), gravidez e doença falciforme. Receptores de transplantes e pessoas que estão recebendo medicamentos imunossupressores também podem ter um risco maior de COVID-19 grave (NIH, 2023).

### 2.9.2 Fisiopatologia

Os coronavírus são vírus de RNA grandes, envelopados e de fita simples encontrados em humanos e outros mamíferos, como cães, gatos, galinhas, bovinos, suínos e aves. Os coronavírus causam doenças respiratórias, gastrointestinais e neurológicas. Os coronavírus mais comuns na prática clínica são: 229E, OC43, NL63 e HKU1 que tipicamente causam sintomas gripais leves em indivíduos imunocompetentes (ZHU et al., 2020).

Os SARS-CoV tem um diâmetro de 60nm a 140nm e distintos espinhos, dando uma aparência de coroa solar (GOLDSMITH et al., 2004). Através de recombinações genéticas e variações, o coronavírus pode se adaptar e infectar novos hospedeiros. Acredita-se que os morcegos são reservatórios naturais para o SARS-CoV-2, mas também se acredita que os seres humanos possam se infectar com o SAR-CoV-2 via um hospedeiro, como pangolin, um mamífero semelhante ao tatu e presente na África e Ásia (LAN et al., 2020; LU et al., 2020).

### 2.9.3 Diagnóstico

A detecção do vírus na nasofaringe e orofaringe pelo método reação em cadeia da polimerase por transcrição quantitativa (RT-qPCR) é o método padrão para o diagnóstico da COVID-19. O método PCR foi autorizado para uso desde fevereiro 2020. É um teste molecular que detecta material genético de um organismo específico, como um vírus. O teste analisa amostras do trato respiratório superior, procurando material genético (ácido ribonucleico ou RNA) do SARS-CoV-2, o vírus que causa a COVID-19. O teste também pode detectar fragmentos do vírus mesmo depois que o paciente não estiver mais infectado (UDUGAMA et al., 2020).

O teste PCR tem sido o padrão ouro para diagnosticar a COVID-19, sendo preciso e confiável, embora, por ser um método mais complexo, necessitando de profissionais treinados, laboratórios especializados, além de não fornecer resultado imediato, seu uso vem sendo substituído pelo teste rápido de antígeno. Os testes rápidos de antígeno são mais precisos quando usados em pessoas com sinais ou sintomas da COVID-19, especialmente durante a primeira semana da doença. Pessoas com teste negativo ainda podem estar infectadas. Os testes rápidos de antígeno são consideravelmente menos precisos quando usados em pessoas sem sinais ou sintomas de infecção, mas têm melhor desempenho em pessoas que estiveram em contato com alguém com COVID-19 confirmado (UDUGAMA et al., 2020).

Testes de diagnóstico rápido e precisos para infecção por SARS-CoV-2 foram uma ferramenta útil para ajudar a gerenciar a pandemia da COVID-19. As estratégias que usaram testes rápidos de antígeno para detectar a infecção pelo SARS-CoV-2, tiveram o potencial de aumentar o acesso ao método, quando decisões imediatas sobre o atendimento ao paciente deviam ser tomadas ou quando o RT-PCR não pode ser realizado em tempo hábil, acelerando a detecção da infecção e ajudando na tomada de decisões clínicas e de gerenciamento de saúde pública para reduzir a transmissão (UDUGAMA et al., 2020).

Permanecem dúvidas sobre o uso de estratégias de teste de repetição baseadas em teste de antígeno. Mais pesquisas são necessárias para avaliar a eficácia dos programas de triagem na redução da transmissão da infecção, seja triagem em massa ou abordagens direcionadas, incluindo escolas, estabelecimentos de saúde e triagem de viajantes (DINNES et al., 2022).

#### 2.9.4 Ensaios Sorológicos e Imunológicos

Vários testes de diagnóstico para detectar aqueles que estão atualmente infectados ou que foram previamente infectados com SARS-CoV-2 foram desenvolvidos com base em amostra de sangue que detecta a presença de anticorpos IgM e IgG (LI et al., 2020). Os anticorpos IgM primeiro se tornam detectáveis no soro durante as primeiras semanas após a infecção, e então o isotipo muda para IgG. Portanto, IgM fornece uma indicação de infecção em estágio inicial, enquanto IgG indica uma infecção atual ou anterior. Este teste desempenha um papel importante na epidemiologia e no desenvolvimento de vacinas para SARS-CoV-2 e fornece resposta de anticorpos de curto e longo prazo, abundância de anticorpos e diversidade. Esses testes são fáceis de executar, fornecem uma resposta rápida e, portanto, são um método de alto rendimento, mas são contraindicados para infecção aguda pelo SARS-CoV-2 (JACOFISKY; JACOFISKY; JACOFISKY, 2020; NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 2023).

#### 2.9.5 As defesas do hospedeiro contra o SARS-CoV-2

No início da infecção, o SARS-CoV-2 atinge células alvo, como células epiteliais nasais e brônquicas e pneumócitos, através da estrutura proteica viral em espinho (S) que se liga à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2). A protease serina transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), presente na célula hospedeira, promove a captação viral pela clivagem do ACE2 e ativação da proteína SARS-CoV-2, que media a entrada do coronavírus nas células hospedeiras (HOFFMANN et al., 2020). ACE2 e TMPRSS2 são expressos no interior das células-alvo, particularmente células alveolares epiteliais do tipo II (HCA LUNG BIOLOGICAL NETWORK et al., 2020). Semelhantes a outras doenças virais respiratórias, como gripe, a linfopenia severa pode ocorrer em indivíduos com COVID-19 quando o SARS-CoV-2 infecta e mata linfócitos T. Além disso, a resposta inflamatória viral, que consiste tanto na resposta imune inata quanto na adaptativa (compreendendo imunidade humoral e mediada por células), prejudica a linfopoiese e aumenta a apoptose dos linfócitos. Devido a regulação positiva dos receptores de ACE2 e de medicações bloqueadoras de receptores de angiotensina, foi levantada a hipótese de maior suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2, mas grandes coortes observacionais não encontraram uma associação entre o uso desses medicamentos e risco de infecção ou mortalidade hospitalar devido a COVID-19 (FOSBØL et al., 2020).



Em estágios posteriores da infecção, quando a replicação viral acelera, a integridade da barreira epitelial-endotelial é comprometida. Além das células epiteliais, o SARS-CoV-2 infecta células endoteliais capilares pulmonares, acentuando a resposta inflamatória e desencadeando um fluxo de monócitos e neutrófilos. Estudos de autópsia mostraram espessamento difuso da parede alveolar com células mononucleares e macrófagos infiltrando espaços aéreos além de endotelial. Infiltrados inflamatórios intersticiais mononucleares e edema se desenvolvem e aparecem como opacidades em vidro fosco na tomografia computadorizada. Segue-se um edema pulmonar preenchendo os espaços alveolares com formação de membrana hialina, compatível com síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) (XU et al., 2020).

De uma maneira geral, a ruptura da barreira endotelial, a transmissão disfuncional alvéolo-capilar de oxigênio e a capacidade de difusão de oxigênio prejudicada são características da COVID-19. Na COVID-19 grave, ocorre ativação severa da coagulação e consumo de fatores de coagulação (TANG et al., 2020; THACHIL et al., 2020). Um relato de Wuhan, China, indicou que 71% de 183 indivíduos que morreram com a COVID-19 preencheram os critérios para coagulação intravascular disseminada (TANG et al., 2020). Tecidos pulmonares com inflamação e células endoteliais pulmonares podem resultar na formação de micro trombos e contribuir para a alta incidência de complicações trombóticas, como trombose venosa, embolia pulmonar e complicações arteriais trombóticas como, por exemplo, isquemia de membro, acidente vascular cerebral isquêmico, infarto do miocárdio em pacientes críticos (KLOK et al., 2020). O desenvolvimento de sepse viral, definida como uma disfunção orgânica com risco de vida causada por uma desregulação da resposta do hospedeiro à infecção pode contribuir ainda mais para a falência de múltiplos órgãos.

#### 2.9.6 Transmissão da infecção do SARS-CoV-2

Dados epidemiológicos demonstraram que gotículas expelidas durante exposição face a face, como numa conversa, tosse ou espirros são a maneira mais comum de transmissão. Exposição prolongada a um indivíduo infectado (estando entre 1 e 2 metros) ou breves exposições a indivíduos sintomáticos estão associadas com maior risco de transmissão, enquanto exposições breves a indivíduos assintomáticos são menos prováveis de resultar em transmissão (CHU et al., 2020). A propagação da superfície de contato (tocar uma superfície com vírus) é outro modo possível de transmissão. A transmissão também pode ocorrer por

aerossóis (gotículas menores que ficam suspensas no ar), mas não está claro se isso é uma fonte significativa de infecção em humanos fora de um laboratório (BOUROUIBA, 2020; LEWIS, 2020).

Acredita-se que a COVID-19 materna esteja associada a baixo risco de transmissão vertical. Não há evidência que a COVID-19 possa ser mais grave durante a gravidez em comparação com a mulher não grávida, embora haja um risco maior de nascimento prematuro e natimorto, mas em relação aos neonatos o curso clínico costuma ser favorável (CHEN et al., 2020; DASHRAATH et al., 2020; ZENG et al., 2020).

O significado clínico da transmissão de SARS-CoV-2 de superfícies inanimadas é difícil de interpretar sem conhecer o mínimo de dose de partículas virais que podem iniciar a infecção. A carga viral parece persistir em níveis mais altos em superfícies impermeáveis, como aço inoxidável e plástico, do que superfícies permeáveis, como papelão. Contaminação viral generalizada de quartos de hospital foi documentada. No entanto, acredita-se que a quantidade de vírus detectado em superfícies decaia rapidamente dentro de 48 a 72 horas (VAN DOREMALEN et al., 2020).

A carga viral no trato respiratório superior parece atingir o pico em torno do começo dos sintomas e a disseminação viral começa aproximadamente 2 a 3 dias antes do início dos sintomas. Portadores assintomáticos e pré-sintomáticos podem transmitir SARS-CoV-2 (BAI et al., 2020; HE et al., 2020; WEI et al., 2020).

Embora o ácido nucleico viral possa ser detectado em *swabs* da garganta por até 6 semanas após o início da doença, vários estudos sugerem que as culturas virais são geralmente negativas para SARS-CoV-2 8 dias após o início dos sintomas (HE et al., 2020; SUN et al., 2020; WÖLFEL et al., 2020). Isso é apoiado por estudos epidemiológicos que mostraram que a transmissão não ocorreu em contatos cuja exposição ao caso índice começou mais de 5 dias após o início dos sintomas no caso índice (CHENG et al., 2020). Isso sugere que os indivíduos podem ser liberados do isolamento com base na melhora clínica. Os centros de Controle e Prevenção de Doença recomendavam isolamento por pelo menos 10 dias após início dos sintomas e 3 dias após a melhora dos sintomas (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2020). No entanto, ainda há incerteza sobre a necessidade de testes seriado para subgrupos específicos, como pacientes imunossuprimidos ou em estado crítico.

### 2.9.7 Apresentação clínica

O período mediano de incubação (tempo desde a exposição ao começo dos sintomas) é de aproximadamente 5 dias (2-7) (LAUER et al., 2020). Estes dados se aplicam à variante Delta. Já em relação a Ômega e suas variantes o período de incubação é menor, de cerca de 3 dias, com maior transmissibilidade, mas menor potencial patogênico, com sintomas mais relacionados ao trato respiratório superior, ao invés do trato respiratório inferior, mais comum na variante Delta (BACKER et al., 2022).

Considerando a variante Delta, a COVID-19 tem várias manifestações clínicas, que foram responsáveis pela morte de milhões de pessoas ao redor do mundo, sendo mais de 700 mil no Brasil. Essas manifestações são leves na maioria dos pacientes e incluem febre, boca seca, mialgias, cefaleia, diarreia, fraqueza e rinorreia (HUANG et al., 2020). Pacientes também podem apresentar sintomas olfatórios ou gustativos, podendo, em alguns casos, ser a única apresentação (GRASSELLI et al., 2020; HELMS et al., 2020; LECHIEN et al., 2020). Em cerca de 15% dos casos, durante a fase mais crítica da pandemia, houve manifestações mais severas com necessidade de hospitalização e 17% necessitando internação em unidades intensivas por insuficiência respiratória (GRASSELLI et al., 2020; KLOK et al., 2020; MIDDELDORP et al., 2020). A replicação rápida de SARS-CoV-2 nos pulmões pode desencadear uma forte reação do sistema imunológico, conhecida como síndrome de liberação de citocinas ou síndrome da tempestade de citocinas, podendo levar a síndrome do desconforto respiratório agudo e insuficiência respiratória aguda, que é considerada a principal causa de morte em pacientes com COVID-19 (PASRIJA; NAIME, 2021; ZANZA et al., 2022).

Sessenta a noventa por cento dos pacientes hospitalizados apresentam comorbidades tais como hipertensão, diabete, doença cardiovascular, doença pulmonar crônica, malignidade e doença hepática crônica (DOCHERTY et al., 2020; GUAN et al., 2020; RICHARDSON et al., 2020). Doenças vasculares cerebrais agudas e encefalites podem ser observadas em casos de doenças severas (HELMS et al., 2020). Eventos trombóticos arteriais e venosos podem ocorrer em 31 a 50% dos pacientes internados em unidades de tratamento intensivo (KLOK et al., 2020; MIDDELDORP et al., 2020).

A principal causa de morte em pacientes com COVID-19 é a insuficiência respiratória devido à hipoxemia causada pela síndrome do desconforto respiratório agudo (SARS). O dano alveolar difuso é o padrão histopatológico comumente descrito em todas as séries post mortem. Análises histopatológicas mostram lesão alveolar difusa bilateral, formação de

membrana hialina, descamação de pneumócitos e depósitos de fibrina nos pulmões de pacientes com COVID-19 (ANGELES MONTERO-FERNANDEZ; PARDO-GARCIA, 2021).

Em geral, os adultos com infecção por SARS-CoV-2 podem ser agrupados nas categorias de gravidade da doença; no entanto, os critérios para cada categoria podem se sobrepor ou variar em diretrizes clínicas e ensaios clínicos, e o estado clínico de um paciente pode mudar ao longo do tempo (CHESLEY et al., 2022; VALBUENA et al., 2022; WONG et al., 2021).

- Infecção assintomática ou pré-sintomática: indivíduos com teste positivo para SARS-CoV-2 usando um teste virológico (ou seja, um teste de amplificação de ácido nucleico (PCR) ou um teste de antígeno), mas não tem sintomas consistentes com COVID-19.

- Doença leve: Indivíduos que apresentam algum dos vários sinais e sintomas da COVID-19 (por exemplo, febre, tosse, dor de garganta, mal-estar, dor de cabeça, dores musculares, náuseas, vômitos, diarreia, perda de paladar e olfato), mas não apresentam falta de ar, dispneia ou imagem anormal do tórax.

- Doença moderada: Indivíduos que mostram evidência de doença respiratória inferior durante avaliação ou imagem e que têm uma saturação de oxigênio medida por oximetria de pulso ( $SpO_2$ )  $> 94\%$  no ar ambiente ao nível do mar.

- Doença grave: Indivíduos com  $SpO_2 < 94\%$  em ar ambiente ao nível do mar, frequência respiratória  $> 30$  respirações/min ou infiltrados pulmonares  $> 50\%$ .

- Doença crítica: Indivíduos com insuficiência respiratória, choque séptico e/ou disfunção de múltiplos órgãos.

A saturação de oxigênio é um parâmetro chave para definir as categorias de doença listadas acima. No entanto, a oximetria de pulso apresenta algumas limitações, podendo não detectar com precisão a hipoxemia sob certas circunstâncias como pigmentação, espessura ou temperatura da pele. Má circulação sanguínea pelo uso do esmalte de unha também pode afetar os resultados (CHESLEY et al., 2022; VALBUENA et al., 2022; WONG et al., 2021).

Pacientes com idade  $\geq 50$  anos têm maior risco de evoluir para COVID-19 grave. Outras condições associadas a um maior risco da COVID-19 grave incluem asma, câncer, problemas cardiovasculares, doença renal crônica, doença hepática crônica, doença pulmonar crônica, diabetes descontrolada ou infecção por HIV não tratada, gravidez, tabagismo e ser receptor de terapia imunossupressora ou um transplante de órgãos (CHESLEY et al., 2022; VALBUENA et al., 2022; WONG et al., 2021).

Os profissionais de saúde devem monitorar de perto os pacientes com essas condições

até atingirem a recuperação clínica (MAJOOR; VORSELAARS, 2023). A avaliação inicial para pacientes pode incluir imagem do tórax (por exemplo, raio-X, tomografia computadorizada, preferencialmente) e um eletrocardiograma. Os testes laboratoriais incluíam um hemograma completo com perfil diferencial e metabólico, incluindo testes de função hepática e renal. Embora marcadores inflamatórios como proteína C reativa (PCR), dímero D e ferritina não são medidos rotineiramente como parte de tratamento padrão, os resultados de tais medições podem ter valor prognóstico (NIH, 2023; TAN et al., 2020).

Em crianças com COVID-19, anormalidades radiográficas são comuns e, na maioria das vezes, não devem ser o único critério usado para determinar a gravidade da doença. Os valores normais da frequência respiratória também variam com a idade em crianças; portanto, a hipoxemia deve ser o principal critério usado para definir a COVID-19, especialmente em crianças mais novas.

Em um pequeno subconjunto de crianças e adultos jovens, a infecção pelo SARS-CoV-2 pode ser seguida por uma condição inflamatória grave, síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (RIPHAGEN et al., 2020; VERDONI et al., 2020).

#### 2.9.8 Manejo Terapêutico de Adultos com COVID-19

Durante a pandemia da COVID-19, além do manejo com medidas de suporte, não havia nenhum medicamento eficaz capaz de evitar a progressão para casos graves ou o tratamento destes casos. A COVID-19 tinha alta morbidade e mortalidade devido à destruição autoimune dos pulmões decorrente da liberação de uma tempestade de citocinas pró-inflamatórias. A defesa contra esse vírus requer células T ativadas e anticorpos específicos. Em vez disso, as citocinas liberadas são responsáveis pelas graves sequelas da COVID-19 que danificam os pulmões (THE RECOVERY COLLABORATIVE GROUP, 2021; THEOHARIDES, 2020).

Vários estudos randomizados com pacientes hospitalizados com COVID-19, mostraram que o uso de dexametasona resultou em menor mortalidade em 28 dias entre aqueles que receberam pacientes hospitalizados com COVID-19 que necessitam de oxigênio suplementar ou ventilação mecânica invasiva, presumivelmente atenuando a resposta inflamatória sistêmica induzida pelo SARS-CoV-2, que pode levar a lesões e disfunções orgânicas multissistêmicas. A dexametasona é um corticosteroide sintético usado como imunossupressor de amplo espectro e é cerca de 30 vezes mais ativo e com maior duração de

ação (2-3 dias) que a cortisona (THE RECOVERY COLLABORATIVE GROUP, 2021; THEOHARIDES, 2020).

Em contraste, em pacientes hospitalizados com COVID-19 que não necessitam de oxigênio suplementar, o uso de corticosteroides sistêmicos não tem mostrado benefícios e pode ser deletério (THE RECOVERY COLLABORATIVE GROUP, 2021; THEOHARIDES, 2020). Durante a pandemia, medicamentos como ivermectina e cloroquina ou hidroxicloroquina foram utilizados, mas se mostrarem ineficazes em estudos controlados (BELTRAN GONZALEZ et al., 2022). Atualmente, para adultos com alto risco de progressão para doença grave, como pacientes mais idosos, imunossuprimidos e pacientes com doenças neurológicas ou cardiovasculares subjacentes, antivirais como \*Paxlovid (Nirmatrevir/Ritonavir) se mostrou altamente eficaz em reduzir o risco da COVID-19 severa e mortalidade (AMANI; AMANI, 2023; NAJJAR-DEBBINY et al., 2023; WEN et al., 2022).

O plasma de doadores que se recuperaram da COVID-19 (plasma convalescente), independentemente do estado de vacinação, pode conter anticorpos para SARS-CoV-2 que podem ajudar a suprimir a replicação viral. O plasma convalescente pode melhorar os resultados da COVID-19 em pacientes com câncer incapazes de gerar intrinsecamente uma resposta imune adequada, embora os estudos sejam insuficientes e controversos. Em agosto de 2020, a *Food and Drug Administration* (FDA) emitiu uma autorização de uso de emergência do plasma convalescente para o tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19. Nos Estados Unidos era permitida a utilização do plasma convalescente (PC) que continham altos níveis de anticorpos anti-SARS-CoV-2 (ou seja, produtos de alto título) para o tratamento de pacientes ambulatoriais ou internados com COVID-19 que tenham doença imunossupressora ou que estavam recebendo tratamento imunossupressor, embora não houvesse evidências suficientes para recomendar a favor ou contra o uso de PC de alto título para o tratamento da COVID-19 em pacientes hospitalizados ou não hospitalizados que são imunocomprometidos. Atualmente com os novos antivirais e anticorpos liberados para o tratamento da COVID-19, o plasma convalescente não é mais utilizado (DENKINGER et al., 2022; LACOMBE et al., 2022; WRITING COMMITTEE FOR THE REMAP-CAP INVESTIGATORS et al., 2021).

### 2.9.9 COVID-19 em pacientes com câncer, submetidos a transplante de órgãos e imunossuprimidos

Pacientes em tratamento para o câncer, incluindo tumores sólidos, neoplasias hematológicas e receptores de transplantes de órgãos, principalmente transplantes alogênicos de medula óssea ou que está recebendo terapia imunossupressora podem ter um risco maior de hospitalização, complicações ou morte pela COVID-19 devido à imunossupressão (AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, 2022; SHARMA et al., 2021).

Também são considerados imunossuprimidos: pacientes que receberam terapia com células T do receptor de antígeno quimérico (células CAR T); pacientes com imunodeficiência primária moderada ou grave (por exemplo, imunodeficiência combinada grave, síndrome de DiGeorge, síndrome de Wiskott-Aldrich, doença de imunodeficiência comum variável); infecção por HIV avançada ou não tratada (definida como pessoas com HIV e linfócitos T CD4 com contagens de células CD 4 <200 células/mm<sup>3</sup> (AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, 2022; SHARMA et al., 2021).

Pacientes com neoplasias hematológicas são particularmente suscetíveis à infecção, e os receptores de TMO correm um risco ainda maior (BUSCA et al., 2023; CHRISTOPEIT et al., 2021; LJUNGMAN et al., 2021; PASSAMONTI et al., 2020; WANG et al., 2020). Um estudo relatou uma taxa de casos semelhante de infecções por SARS-Cov-2, mas uma taxa de mortalidade mais alta em pacientes hospitalizados com malignidades hematológicas (SHAH et al., 2020). Outro estudo relatou uma taxa de casos mais alta, mas uma taxa de letalidade baixa em pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC) (GARNICA et al., 2020).

Recentemente, dados do *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* indicaram que 40% dos 423 pacientes com neoplasias foram hospitalizados por doenças infecciosas pelo SARS-CoV-2, 20% desenvolveram doenças respiratórias graves, incluindo 9% que necessitaram de ventilação mecânica (MALEK et al., 2021). Dados da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea também mostraram uma mortalidade elevada nos pacientes submetidos ao TMO (DAUDT et al., 2022). No geral, a COVID-19 está associada a taxas mais altas de hospitalização e desfechos graves em pacientes com câncer (CORSO et al., 2021). Fatores que aumentam o risco de COVID-19 grave na população em geral, como idade avançada, doença renal crônica, doença cardiovascular e outras comorbidades, são fatores significativos de risco em pessoas imunocomprometidas (MENG et al., 2020).

De forma similar, certas classes de medicamentos, como agentes depletos ou supressores de células T (por exemplo, agentes antitimócitos, inibidores de calcineurina,

micofenolato de mofetil, belatacept, rituximabe, ocrelizumabe, obinutuzumabe), foram associados a resultados mais graves da COVID-19 (KANTAUSKAITE et al., 2022). A eliminação prolongada de SARS-CoV-2 foi relatada em pacientes imunocomprometidos. Uma revisão sistemática mostrou que o vírus competente para replicação pode ser detectado por uma média de 20 dias nesses pacientes, em comparação com 11 dias na população em geral (TARHINI et al., 2021).

Além disso, relatos de casos sugerem que infecções prolongadas podem criar pressão evolutiva para o surgimento de variantes que podem resistir a terapias ou fugir da imunidade induzida por vacina (BERNO et al., 2022; LORENTE-GONZÁLEZ; SUAREZ-ORTIZ; LANDETE, 2022).

O risco de transmissão de SARS-CoV-2 de doadores para receptores de transplante é desconhecido. A probabilidade de um doador ou receptor ter infecção por SARS-CoV-2 pode ser estimada considerando o risco epidemiológico, obtendo um histórico clínico e testando com técnicas moleculares. Nenhuma estratégia de teste atual é suficientemente sensível ou específica para excluir totalmente a infecção ativa (AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, 2022).

Se a infecção pelo SARS-CoV-2 for detectada ou fortemente suspeita num paciente candidato ao TMO, o transplante deve ser adiado, se possível (nível de evidência BIII). O intervalo livre de doença ideal antes do transplante ou imunoterapia não é conhecido. Nesta situação, decisões sobre o momento apropriado para transplante ou imunoterapia celular devem ser tomadas caso a caso. Os médicos devem considerar tanto o risco de transmissão viral quanto os riscos de atrasar ou alterar a terapia, o que pode incluir progressão da doença subjacente ou morte (AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, 2022).

Como os agentes imunossupressores modulam vários aspectos da resposta imune, a gravidade da COVID-19 pode ser potencialmente afetada pelo tipo e intensidade do efeito imunossupressor do agente, bem como por combinações específicas de agentes imunossupressores, tais como globulina antitimocítico, inibidores de calcineurina, micofenolato mofetil, belatacept, rituximabe, ocrelizumabe e obinutuzumabe (ROBILOTTI et al., 2020).

Alguns receptores de transplante têm comorbidades médicas associadas a casos mais graves da COVID-19 e maior risco de mortalidade, o que pode dificultar a avaliação do impacto do transplante na gravidade da doença (ROBILOTTI et al., 2020).

A eliminação prolongada de SARS-CoV-2 foi relatada em pacientes imunocomprometidos (TARHINI et al., 2021). Além disso, relatos de casos sugerem que



infecções prolongadas podem criar pressão evolutiva para o surgimento de variantes que podem resistir a terapias ou fugir da imunidade induzida por vacina (BERNO et al., 2022; LORENTE-GONZÁLEZ; SUAREZ-ORTIZ; LANDETE, 2022).

#### 2.9.10 Tratamento da COVID-19 em pacientes com câncer, imunossuprimidos e receptores de transplantes

Tratar a COVID-19 em transplante de órgãos sólidos, receptores de TMO e receptores de imunoterapia celular pode ser desafiador devido à presença de condições médicas coexistentes, ao potencial de citopenias relacionadas ao transplante e à necessidade de terapia imunossupressora crônica para prevenir o enxerto rejeição e doença do enxerto contra o hospedeiro. Nos transplantes alogênicos, ocorre a perda funcional e numérica de diferentes subtipos de linfócitos T e B, promovendo um comprometimento da memória imunológica acumulada, além do dano provocado nas barreiras mucocutâneas. Assim, os receptores de TMO são uma população altamente suscetível a infecções oportunistas, especialmente virais. Complicações infecciosas podem ocorrer em até 92% dos pacientes submetido ao TMO, sendo que a infecção respiratória viral comunitária ocorre em cerca de metade dos mesmos (BÖLL et al., 2021; GIL; STYCZYNSKI; KOMARNICKI, 2007).

Os receptores de transplante também podem ter um risco maior de exposição ao SARS-CoV-2, devido ao contato frequente com o sistema de saúde. Alguns receptores de transplante têm comorbidades médicas associadas a casos mais graves da COVID-19 e maior risco de mortalidade, o que pode dificultar a avaliação do impacto do transplante na gravidade da doença (ROBILOTTI et al., 2020). Estes pacientes de maior risco podem se beneficiar de terapêuticas antivirais nas doses e durações recomendadas para a população em geral. Em relação aos antivirais, estudos randomizados demonstraram benefício dos mesmos em pacientes de alto risco, quando iniciados até 5 a 7 dias do início dos sintomas (NAJJAR-DEBBINY et al., 2023).

Em relação à interrupção ou redução das doses de drogas imunossupressoras em pacientes com a COVID-19, a orientação é que devem ser considerados fatores como a doença subjacente, os imunossupressores específicos em uso, o potencial para interações medicamentosas, e a gravidade da COVID-19 (recomendação BIII, Tabela 1) (AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, 2022; DIOVERTI et al., 2022).

Tabela 1 - Esquema de classificação de nível de evidência e grau de recomendação

<b>Grau da Recomendação</b>	<b>Nível de Evidência</b>
<b>A:</b> Forte recomendação para a afirmação <b>B:</b> Recomendação moderada para a afirmação <b>C:</b> Recomendação fraca para a afirmação	<b>I:</b> Evidência de alta qualidade: 1 ou mais ensaios randomizados sem grandes limitações, análises de subgrupo bem fundamentadas de tais ensaios ou meta-análises sem grandes limitações <b>IIa:</b> Qualidade moderada da evidência: Ensaios randomizados e análises de subgrupos de ensaios randomizados que não atendem aos critérios para classificação nível I <b>IIb:</b> Qualidade moderada da evidência: Estudos observacionais sem grandes limitações <b>III:</b> Opinião de especialistas

Fonte: NIH (2023).

### 2.9.11 Avaliação de doadores

O risco de transmissão de SARS-CoV-2 de doadores para candidatos a transplante é desconhecido. A probabilidade de um doador ou candidato a transplante ter infecção por SARS-CoV-2 pode ser estimada considerando o risco epidemiológico, obtendo um histórico clínico e testando com técnicas moleculares. Nenhuma estratégia de teste atual é suficientemente sensível específica para excluir totalmente infecção ativa (NIH, 2023). Recomenda-se a realização de testes moleculares de diagnóstico para SARS-CoV-2 e avaliação de sintomas de COVID-19 em todos os possíveis transplantes de órgãos sólidos e doadores de HCT antes da doação (nível de recomendação AIII, Tabela 1).

### 2.9.12 Vacinação contra a COVID-19

Os ensaios clínicos que avaliaram a segurança e eficácia das vacinas contra a COVID-19 excluíram pacientes gravemente imunocomprometidos. Atualmente elas são autorizadas ou aprovadas com vírus vivos; portanto, elas podem ser administradas com segurança a pessoas imunocomprometidas (NARANBHAI et al., 2022; SALVINI et al, 2022). A vacinação continua sendo a maneira mais eficaz de prevenir a infecção por SARS-CoV-2 e deve ser considerada a primeira linha de prevenção. Dada a eficácia das vacinas contra a COVID-19 na população em geral e o risco aumentado de evoluções mais graves da COVID-19 em candidatos e receptores de transplante e terapia celular, recomenda-se a vacinação contra a COVID-19 para esses pacientes (nível de evidência AIII, Tabela 1).

Dados observacionais sugerem que as respostas sorológicas às vacinas podem ser atenuadas em pacientes imunocomprometidos, principalmente pacientes submetidos a transplante de medula óssea e terapia com células CAR-T. No entanto, considerando -se a segurança das vacinas e sua eficácia na população em geral, vacinação ainda é recomendada para esses pacientes mesmo oferecendo uma proteção parcial. Além disso, também se recomenda a vacinação juntamente com seus cuidadores, familiares e contatos domésticos. (AGHA et al., 2021; CLÉMENCEAU et al., 2022; LEE et al., 2022).

Atualmente, não há literatura relatada sobre o benefício da vacinação contra a COVID-19 antes do TMO ou terapia celular na prevenção da COVID-19 grave em receptores de TMO ou células CAR-T. Da mesma maneira, não há estudos que demonstrem a transferência adotiva de imunidade de doadores vacinados com COVID-19 para receptores de terapias com células CAR-T ou TMO. A vacinação de doadores de medula óssea da coleta não demonstrou beneficiar de forma consistente os receptores de TMO em estudos anteriores (AGHA et al., 2021; AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, 2022).

Com o desenvolvimento em tempo recorde das vacinas altamente eficazes contra a COVID-19, o curso da pandemia foi alterado, salvando dezenas de milhões de vidas em todo o mundo (WATSON et al., 2022). Com isso, as taxas de mortalidade diminuíram e a pressão sobre os sistemas de saúde, antes sobrecarregados, diminuiu. “Esta tendência permitiu que a maioria dos países voltasse à vida como a conhecíamos”, afirmou Tedros Adhanom, diretor geral da OMS. Mais de 5,5 bilhões de pessoas no mundo inteiro receberam pelo menos uma dose da vacina contra a COVID-19, equivalente a 72% da população mundial. Depois dessa data os países não mais notificaram regularmente as vacinações. No Brasil 90% da população recebeu pelo menos uma dose e 83% receberam pelo menos 2 doses (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY & MEDICINE, 2023; OUR WORLD IN DATA, 2023). Em 05 de maio de 2023 a OMS declara fim da COVID-19 como emergência de saúde global, sublinhando que isso não significa que a doença deixe de ser uma ameaça global.

A COVID-19 continua a ser uma ameaça, especialmente para os idosos e adultos com problemas de saúde subjacentes. Segundo o Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização (SAGE) da OMS, atualizado em março de 2023, são descritos três grupos para a vacinação contra a COVID-19, com prioridade alta, média e baixa. Pacientes imunossuprimidos graves, como receptores de TMO estão incluídos no grupo de alta prioridade. Para pacientes submetidos ao TMO, a recomendação atual é de que recebam três doses da vacina de mRNA ou uma dose única da vacina com vetor de adenovírus seguido por uma dose da vacina de mRNA seguido de reforços (HILL et al., 2023).

O melhor momento para vacinação contra o SARS-CoV-2 no primeiro ano após o transplante ainda é controversa, mas a recomendação é iniciar entre 3 e 4 meses após o transplante, independente do uso de imunossupressores ou DECH (HILL et al., 2023). A resposta imunogênica nos pacientes transplantados é variável, normalmente há uma menor eficácia da vacina medida por título de anticorpos neutralizantes e através da resposta de linfócitos (AGHA et al., 2021; LEE et al., 2022; STRASFELD, 2022). Alguns estudos indicam que quatro injeções de vacina de mRNA atingiriam um nível satisfatório de proteção imunológica tanto humoral quanto celular nos pacientes submetidos ao TMO alogênico, preferencialmente utilizando uma dose da vacina bivalente (CLÉMENCEAU et al., 2022).

#### 2.9.13 Sintomas persistentes, novos ou recorrentes mais de 4 semanas após a infecção por SARS-CoV-2 (LONGO COVID)

A infecção por SARS-CoV-2 está associada a sintomas persistentes, recidivantes, novos ou outros efeitos na saúde que ocorrem após infecção aguda, denominadas sequelas pós-agudas da infecção por SARS-CoV-2 também conhecidas como COVID longo (DAVIS et al., 2021; THAWEETHAI et al., 2023) ocorrendo em ao menos 10% dos casos da COVID-19. Ao menos 65 milhões de indivíduos no mundo inteiro são estimados como tendo longo COVID-19, com uma significativa proporção de pacientes incapazes de retornar ao trabalho.

Alguns pacientes relatam sintomas e condições persistentes, novos ou recorrentes como alterações cardiovasculares, trombóticas, doença cerebrovascular, diabetes tipo 2, síndrome da fadiga crônica, comprometimento neurocognitivo, alterações de paladar e sabor, dor no peito, tosse crônica, disfunções sexuais, confusão mental e distúrbios digestivos (DAVIS et al., 2023; MELAMED et al., 2023).

Várias hipóteses para essas patogêneses têm sido sugeridas, incluindo reservatórios persistentes do SARS-CoV-2 nos tecidos e desregulação imune. Não há até o momento nenhum tratamento efetivo validado (KLEIN et al., 2022; LECHIEN et al., 2020; MITCHELL et al., 2023; PROAL; VANELZAKKER, 2021).

#### 2.9.14 Variantes do SARS-CoV-2

Várias ondas de infecções pelo SARS-CoV-2 com mutações adaptativas e variantes tem se espalhado por diversos países, com variações genéticas em relação a cepa original descrita em Wuhan. Alterações na epidemiologia da doença, evolução clínica menos severa, mas muito mais infecciosa vem ocorrendo. A última variante foi causada pela Omicron, nome dado pela OMS em 26/11/2021, sendo a variante dominante circulante, já com várias subvariantes (BACKER et al., 2022). Essas mutações têm maior facilidade de escapar do sistema imunológico, tanto conferido pela infecção natural causada pelo SAR-CoV-2 como pela vacinação e tem maior transmissibilidade, apesar de menor severidade e letalidade que as do tipo alfa e delta, variantes iniciais da pandemia. Mas devido a essa alta transmissibilidade, ainda podem causar doença severa, principalmente em pacientes idosos e imunossuprimidos (LORENTE-GONZÁLEZ; SUAREZ-ORTIZ; LANDETE, 2022).

Monitorizar a circulação do SARS-CoV-2 a nível mundial é fundamental, além de determinar a sua propagação em populações de animais e de indivíduos cronicamente infectados. Em março de 2023, a OMS atualizou o seu sistema de rastreamento e definições de trabalho para VOI, VUC e VUM. Numa atualização em 17 de agosto de 2023, a OMS redefiniu os conceitos de variantes do SARS-CoV-2 e as ações necessárias para monitoramento das mesmas (BERNO et al., 2022; COREY et al., 2021; KONINGS et al., 2021; WHO TEAM; TECHNICAL ADVISORY GROUP ON SARS-COV-2 VIRUS EVOLUTION, [s.d.]).

O risco de surgimento de novas variantes está relacionado ao número de casos no mundo, pois cada indivíduo infectado representa uma nova oportunidade de evolução viral. Os reforços de vacinas podem oferecer alguma proteção contra novas variantes, mas não proteção total (AKKIZ, 2022; RAMESH et al., 2021).

As descobertas que pacientes imunocomprometidos com infecção persistente por SARS-CoV-2 podem gerar variantes mais transmissíveis ou mais patogênicas tem várias implicações médicas e de saúde pública (MISHRA et al., 2022).

### 3 JUSTIFICATIVA

O impacto da pandemia da COVID-19 numa grande unidade de transplante de medula óssea ainda foi pouco descrito no Brasil.

A pandemia da COVID-19 impactou o atendimento de pacientes oncológicos, levando à redução do número de cirurgias, quimioterapias e atendimento ambulatorial. Para o TMO esse cenário foi ainda mais desafiador, já que o TMO é um procedimento de alta complexidade, que leva a um grau de imunossupressão mais elevado e, portanto, com maior risco de morbidade e mortalidade (SHARMA et al., 2021).

O Centro de Transplante de Medula Óssea do Instituto Nacional de Câncer (CEMO/INCA) atualmente é o único centro transplantador pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em plena atividade no Estado do Rio de Janeiro a realizar todos os tipos de TMO (autólogos e alogênicos aparentado, não-aparentado e haploidêntico), incluindo adultos e crianças. Em 2019, o CEMO realizou 102 transplantes, ficando entre as três maiores unidades públicas transplantadoras do país. Em 2020, apesar do impacto causado pela pandemia em todos os setores da saúde e, sobretudo, na saúde pública e coletiva, o CEMO-INCA manteve seu compromisso com a política nacional de controle do câncer e promoção de assistência especializada. Visando minimizar o prejuízo ao atendimento de seus pacientes, as atividades de rotina foram adaptadas, seguindo os protocolos sanitários vigentes no país, o que permitiu a realização de 79 transplantes neste ano, colocando o Serviço como o segundo maior centro transplantador pelo SUS no Brasil no ano mais crítico da pandemia.

Diante desse cenário ainda incerto, com mais de 20 milhões de pessoas contaminadas pelo SARS-CoV-2 no Brasil e mais de 700 mil óbitos registrados (ICICT, 2023; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023), é imperativo descrever e avaliar o impacto dessa infecção nos usuários desse Serviço constituído de pacientes altamente imunossuprimidos. Com base nesta avaliação e na experiência vivenciada por esse Centro, esse projeto tem como produto final de editoração, um plano estratégico de enfrentamento de possíveis novas ondas da COVID-19 e diversos patógenos respiratórios, especialmente virais.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo geral

Descrever o impacto da COVID-19 numa unidade de transplante de medula óssea e elaboração de um plano estratégico assistencial com recomendações para o manejo dos pacientes com COVID-19 e outros patógenos respiratórias

### 4.2 Objetivos específicos

- Descrever o perfil demográfico, clínico, patológico e a terapêutica específica realizada dos pacientes encaminhados para TMO com e sem a COVID-19;
- Descrever a evolução dos pacientes submetidos ao TMO, autólogo e alogênico, que tenham contraído a COVID-19.
- Avaliar atrasos e cancelamentos do TMO causados pelo coronavírus.
- Avaliar a sobrevida global, livre de recaída e mortalidade dos pacientes que tiveram e que não tiveram a COVID-19.
- Elaborar um manual com um plano estratégico assistencial com recomendações para o manejo dos pacientes com COVID-19 e outros patógenos respiratórios, fundamentado no diagnóstico situacional dos pacientes do estudo, encaminhados para TMO com a COVID-19.

## 5 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo desenvolvido em duas etapas para avaliar o impacto da pandemia da COVID-19 no período de 10 de abril de 2020 a 30 de março de 2022, em uma unidade de transplante de medula óssea referência do SUS e propor um plano estratégico assistencial com recomendações para o manejo dos pacientes com COVID-19 e outros patógenos respiratórios.

### 5.1 Primeira Etapa - estudo observacional retrospectivo

Etapa quantitativa que consiste em um estudo observacional retrospectivo, onde foram incluídos pacientes encaminhados para a realização do TMO ou que já tenham realizado o TMO e adquiriram a COVID-19 no período de 10 de abril 2020 (logo após o início da pandemia e início da testagem no INCA) até 30 de março de 2022, quando a pandemia já havia mostrado sinais de melhora e a vacinação já estava disponível.

#### 5.1.1 Critérios de inclusão

Pacientes adultos e pediátricos encaminhados para realização do TMO ou que já tenham realizado TMO e adquiriram a COVID-19 de período de 10 abril 2020 a 31 de março de 2022 ou que tenham testado positivo até 3 meses antes do TMO, desde o início da testagem, em 10 de abril de 2020. Estes pacientes foram acompanhados por um período de 2 anos. Pacientes que permaneceram COVID-19 negativos neste mesmo período também foram incluídos.

#### 5.1.2 Critérios de exclusão

Pacientes submetidos ao transplante autólogo de medula óssea, positivos para o SARS-CoV-2, que tenham mais de um ano da data do transplante autólogo. Pacientes submetidos ao transplante alogênico, mesmo que transplantados há mais de 1 ano do período do estudo, foram incluídos por ainda estarem em imunossupressão e considerados



imunossuprimidos.

### 5.1.3 Teste positivo para o SARS-COV-2

Foi utilizado os testes da reação em cadeia da polimerase (PCR) ou quantificação do antígeno para a determinação de positividade ao SARS-CoV-2, de acordo com a disponibilidade do teste na unidade de transplante.

### 5.1.4 Variáveis coletadas

Os dados abaixo dos participantes foram coletados dos prontuários e de planilha própria da Gerência de Risco da Unidade.

- Idade: Foi considerada a idade em anos completos no momento do transplante;
- Sexo: Foi considerado conforme relato em prontuário (Pelo paciente);
- Índice De Massa Corporal (IMC): com o cálculo de peso em quilograma dividido por altura em metros ao quadrado e classificado de acordo com quadro 1.

Quadro 1 - Classificação internacional do índice de massa corporal (IMC)

<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Classificação</b>
Abaixo de 18,5	Baixo peso
18,5 a 24,9	Peso normal
≥25	Sobrepeso
25 a 29,9	Pré-obeso
30 a 34,9	Obesidade grau I
35 a 39,9	Obesidade grau II
≥40	Obesidade grau III

Fonte: OMS (2014).

- Doença de base: de acordo com laudo histopatológico/mielograma e ou imunofenotipagem;
- Fonte das células do transplante (sangue periférico mobilizado ou medula óssea);
- Tipo de transplante: autólogo, alogênico aparentado e não aparentado e haplo transplante;
- Realização de radioterapia corpórea total no condicionamento (TBI);

- Realização de radioterapia em mediastino no pré ou pós-transplante;
- Condicionamento: mieloablativo ou intensidade reduzida;
- Atraso no TMO: foi considerado o período maior que 15 dias da data inicialmente programada;
- História de doença pulmonar anterior ao diagnóstico da COVID-19;
- Momento do diagnóstico de COVID-19 em relação ao TMO;
- Necessidade de tratamento específico para a COVID-19;
- Graduação da COVID-19 em assintomática, leve, moderada e grave de acordo com COVID-19 *Treatment Guidelines Panel* (AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, 2022);
- Óbito: Data do óbito no prontuário ou pelo portal extrajudicial - consultas de nascimentos e óbitos (PODER JUDICIÁRIO RJ, 2023).
- Necessidade de suporte ventilatório invasivo e não invasivo;
- DECH
- Necessidade de criopreservação de células-tronco hematopoiéticas devido à infecção pelo COVID-19: avaliação de custos adicionais.

#### 5.1.5 Tamanho amostral

O tamanho mínimo da amostra, considerando uma mortalidade de 30%, com um intervalo de confiança de 95% e poder de estudo de 80%, seria de 42 pacientes, sendo que foram incluídos 49 pacientes com teste positivo para o vírus SARS-COV-2.

#### 5.1.6 Análise estatística

Os dados foram compilados no Microsoft Excel (versão 2010). As variáveis contínuas foram descritas em média e desvio padrão ou em mediana e as categóricas em frequência absoluta e relativa. As medidas de associação entre as variáveis foram realizadas pelo teste qui-quadrado de Pearson, as correlações foram medidas pelo teste de *Spearman*. As análises de sobrevida foram realizadas através de modelos de tempo para evento, utilizando método de Kaplan Meier, comparadas por testes de *log rank*.

Para este estudo, a Sobrevida Global (SG) foi calculada em duas circunstâncias: I) Comparando o grupo COVID-19 positivo (COVID+) *versus* COVID-19 negativo (COVID-);

II) Dentro do grupo COVID+ comparando a influências das variáveis clínicas na mortalidade de pacientes. Para as análises de sobrevida dos pacientes COVID-19 positivo *versus* COVID-19 negativo foram considerados somente os pacientes que realizaram transplantes no período de 10 de abril de 2020 a 30 março de 2022 (n=166). Foram excluídos dessa análise onze pacientes por terem realizado transplante fora do período do estudo e um por ter ido a óbito antes do transplante, para evitar viés de seleção.

Por outro lado, para as análises de sobrevida em relação as características clínicas dos pacientes que testaram positivo para COVID-19, foram considerados todos os pacientes independentes do período do transplante (n=48). Os pacientes que transplantaram no período anterior a pandemia foram incluídos, porém, a data de diagnóstico da COVID-19 foi utilizada para mensurar o tempo de seguimento. Para os pacientes que realizaram o transplante no período da pandemia foi considerada a data do transplante para calcular o tempo de seguimento e sobrevida. Não houve perdas de seguimento.

Foi realizada análise exploratória com seguimento de 2 anos da sobrevida livre de doença (SLD) e da sobrevida global (SG) do grupo COVID-19 positivo. Os grupos de acordo com o momento do diagnóstico da COVID-19 foram comparados usando o teste de log-rank. Para as análises de sobrevida foram considerados os pacientes com e sem COVID-19, sendo excluído o paciente (n=1) que não realizou o transplante já que o tempo de seguimento foi a partir da data de transplante. Para as análises de sobrevida foi utilizado o programa estatístico R *studio* versão 4. 2. Para as demais análises, foi utilizado o programa SPSS versão 23.

#### 5.1.7 Riscos, benefícios e questões éticos

Não existem riscos físicos diretos adicionais para os participantes nesta pesquisa. Os dados serão armazenados em planilha eletrônica protegida por senha. Desta forma, minimizaremos o risco de perda de confidencialidade. Avaliar o impacto da pandemia da COVID-19 no centro de transplante de medula óssea e as repercussões para pacientes contribuindo direta e indiretamente para a padronização de condutas que amplie a segurança dos pacientes submetidos a TMO, para que medidas de segurança sejam estabelecidas mais precocemente.

Em obediência à Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, esta pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa do INCA e aprovada (CAE 50955321.3.0000.5274) (ANEXO A). Seguindo os preceitos desta resolução, foi solicitado a

dispensa do uso de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), por ser um estudo observacional, descritivo e retrospectivo, que empregou apenas informações de prontuários médicos, sistemas de informação institucionais e/ou demais fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição sem a previsão de utilização de material biológico.

## **5.2 Segunda Etapa - Elaboração de um plano estratégico assistencial com recomendações para o manejo dos pacientes com COVID-19 e outros patógenos respiratórios**

Etapa qualitativa que consiste no desenvolvimento de um manual de recomendações para pacientes de TMO frente a pandemia da COVID-19 e outras viroses respiratórias.

### **5.2.1 Confecção do questionário em escala *Likert***

Com os dados avaliados do nosso estudo foi construído um questionário em formato de escala de *Likert* (APÊNDICE A) que, após assinatura do TCLE específico (APÊNDICE B), foi respondido por 15 funcionários do CEMO-INCA, incluindo recepcionistas, técnicos de enfermagem, enfermeiros, fisioterapeutas e médicos que especificaram seu nível de concordância com as questões propostas. Nesse questionário, o indivíduo responde de acordo com o grau de concordância que melhor reflete sua opinião. A escala é composta por respostas de um extremo ao outro e a posição central deve refletir um valor médio do atributo não dando margem à dupla interpretação (MONTEIRO, 2013). O profissional responsável pela pesquisa estava disponível ao funcionário para sanar eventuais dúvidas referentes ao questionário. A aplicação dos questionários aos funcionários foi feita de modo impressa.

As questões em que houve respostas em discordância foram reavaliadas por um comitê de especialista, após assinatura do TCLE específico (APÊNDICE C), acrescido de dados de Sociedades de Transplante de Medula Óssea nacionais e internacionais. Esse manual servirá de modelo para estabelecimento de um plano estratégico para pacientes e doadores frente à COVID-19 e viroses respiratórias.

Para analisar a validade de conteúdo foi utilizado o Índice de Validade de Conteúdo (IVC) para medir a proporção de profissionais em concordância sobre cada aspecto do manual. Para a escala *Likert*, o cálculo é feito usando o número de respostas equivalentes e absolutamente equivalentes divididos pelo número total de repostas. O índice de concordância

aceitável dever ser de no mínimo 0,80 (preferencialmente maior que 0,90) (ALEXANDRE; COLUCI, 2011).

Para análise crítica das respostas discordâncias, um grupo contendo 3 especialistas em TMO e CCIH com experiência superior a 10 anos fez a análise crítica das discordâncias e sugestões e fez as adaptações do material para que o manual seja instrumento facilitador na assistência. O manual foi apresentado ao grupo bem como os resultados do questionário aplicado. A partir daí, foi seguido um roteiro estruturado para discussão sobre os itens do material e principalmente as discordâncias encontradas no questionário. O grupo de especialistas poderia modificar os itens e desenvolver novos, se fosse necessário.

### 5.2.2 Critérios de inclusão e exclusão para funcionários CEMO-INCA e comitê de especialistas INCA

Para funcionários do CEMO (Quadro 2) e para formação do comitê de especialista (Quadro 3).

Quadro 2 - Critérios de inclusão e exclusão para funcionários do CEMO-INCA

<b>Critérios de inclusão</b>	<b>Critério de Exclusão</b>
Ter assinado o TCLE	Estar licenciado no período da pandemia
Ter mais de 2 anos de experiência de trabalho no CEMO	
Ter trabalhado durante a pandemia	
Ser funcionário público	

Quadro 3 - Critérios de inclusão e exclusão para o comitê de especialista INCA

<b>Critérios de inclusão</b>	<b>Critério de Exclusão</b>
Ter assinado o TCLE	Estar licenciado no período da pandemia
Ter mais de 5 anos de experiência de trabalho	
Ter trabalhado durante a pandemia	
Ser funcionário público	

### 5.2.3 Aplicação do questionário em escala de *Likert* aos funcionários do CEMO-INCA

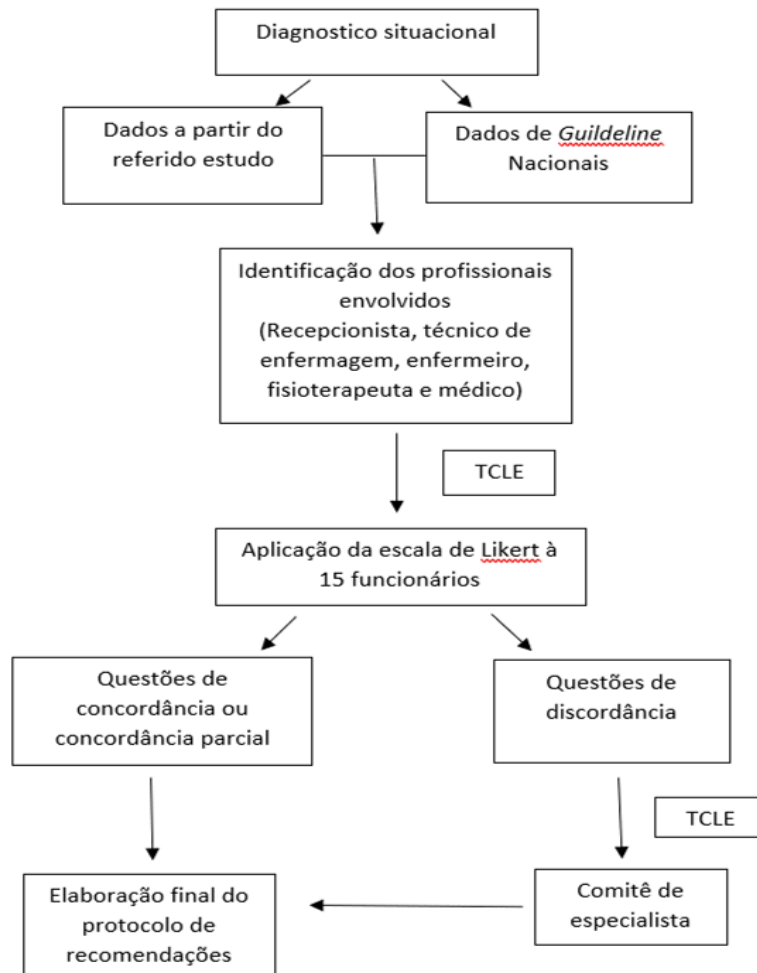
Trata-se de um questionário de pesquisa de opinião, no qual o respondente especifica seu grau de concordância com a afirmação ou pergunta solicitada; em quatro opções: concordar plenamente, concordar parcialmente, discordar parcialmente ou discordar totalmente. Este questionário foi construído e enviado para 15 funcionários servidores públicos que trabalham no CEMO-INCA (Figura 1), que concordaram em participar e

assinaram o TCLE específico (APÊNDICE B).

#### 5.2.4 Formação do comitê de especialista INCA

As questões das quais tiveram algum grau de respostas discordantes foram encaminhadas a um Comitê de especialistas formado por 3 funcionários (Figura 1) incluindo o chefe da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), após a assinatura de TCLE específico (APÊNDICE C).

Figura 1 - Fluxograma do desenvolvimento do manual de recomendações para pacientes de TMO frente a COVID-19



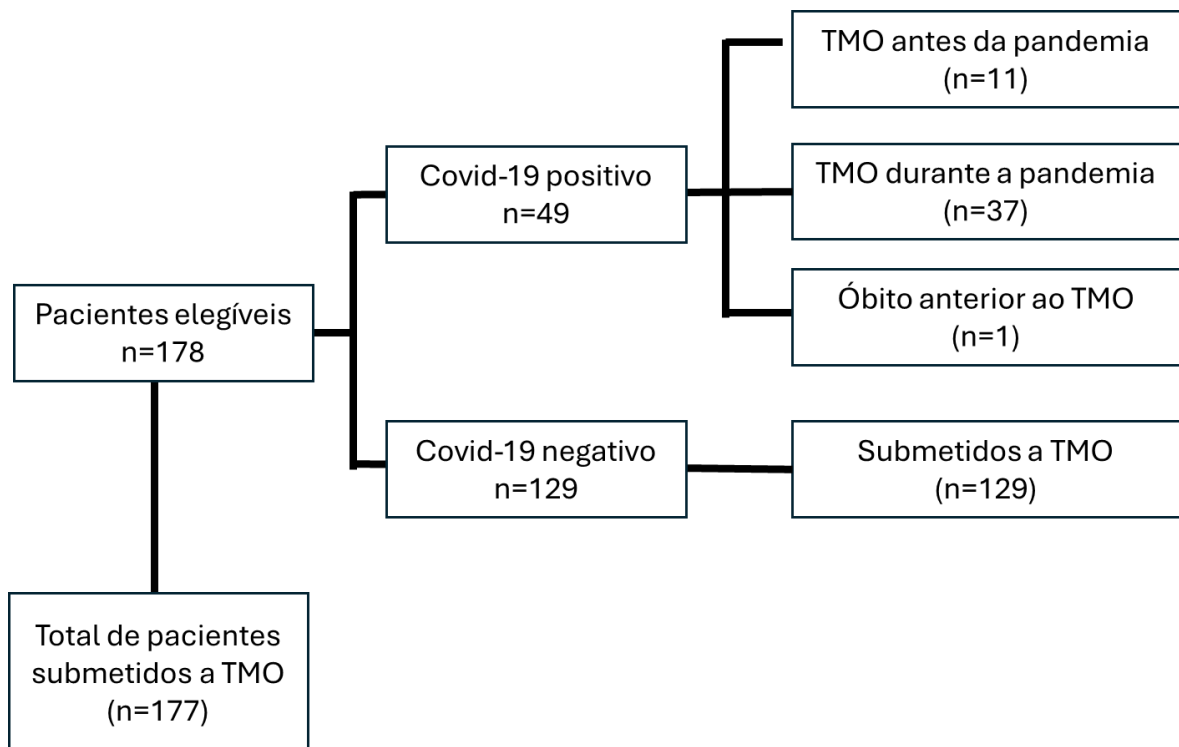
## 6 RESULTADOS

### 6.1 Primeira Etapa - estudo observacional retrospectivo

#### 6.1.1 População total estudada

Um total de 178 pacientes foram incluídos no período de 10 abril 2020 a 30 março 2022 sendo 49 que testaram positivo para COVID-19 e 129 que testaram negativos. Um paciente contraiu COVID-19 imediatamente antes do TMO e faleceu após progressão da doença, não realizando o transplante, portanto 177 pacientes realizaram o TMO (Figura 2). O período de acompanhamento foi de 1,8 ano no grupo COVID-19 positivo e de 1,9 ano no grupo COVID-19 negativo. Nos pacientes que transplantaram antes da pandemia o tempo de seguimento foi de 7,3 anos, considerando a data a partir da realização do transplante.

Figura 2 - Fluxograma dos pacientes no estudo



### 6.1.2 Características dos pacientes que realizaram TMO

As características dos pacientes transplantados de acordo com a infecção por COVID-19 (n=177) encontram-se descritas na tabela 2.

A maioria da população era do sexo masculino (56,5%) com média de idade de 37,7 anos ( $\pm 19,1$ ), sendo 34 (19,2%) crianças ou adolescentes e 143 (80,8%) adultos. Entre os pacientes transplantados, 84 (47,5%) foram submetidos a transplante autólogo e 93 (52,5%) a transplante alogênico, tendo como fonte preponderante o sangue periférico (67,8%).

O mieloma múltiplo foi a o diagnóstico mais frequente entre todos os diagnósticos (24,2% dos casos). No grupo COVID-19 positivo, a leucemia linfóide aguda foi a patologia mais frequente, enquanto no grupo COVID-19 negativo, o mieloma múltiplo foi a mais frequente, mas sem diferença estatística entre eles.

Um maior número de pacientes recebeu TBI naqueles com COVID-19 positivo em comparação aqueles negativos, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos (37,5% versus 17,8%;  $p=0,006$ ) (Tabela 2).

No período de seguimento, foi observada a ocorrência de 37 óbitos, sendo 14 (29,1%) no grupo COVID positivo e 23 (17,8%) no grupo COVID negativo ( $p=0,174$ ). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as demais características clínicas de acordo com a infecção por COVID-19 (Tabela 2).

Tabela 2 - Características clínicas dos pacientes que realizaram TMO, de acordo com a COVID-19

Características	COVID+ (N = 48)	COVID- (N = 129)	Total (N=177)	p valor <sup>b</sup>
<b>Idade (contínua)</b>				
Mediana (dp)	38,4 (16,9)	37,5 (19,9)	37,7 (19,1)	0,773 <sup>b</sup>
<b>Faixa etária</b>				
Adultos (18)	39 (81,3%)	104 (80,6%)	143 (80,8%)	0,925 <sup>a</sup>
Crianças e adolescentes	9 (18,8%)	25 (19,4%)	34 (19,2%)	
<b>Sexo</b>				
Masculino	31 (64,6%)	69 (53,5%)	100 (56,5%)	0,186 <sup>a</sup>
Feminino	17 (35,4%)	60 (46,5%)	77 (43,5%)	
<b>Diagnóstico</b>				
Anemia Aplástica Severa	6 (12,5%)	13 (10,0%)	19 (10,7%)	0,387 <sup>a</sup>
Linfoma de Hodgkin	7 (14,5%)	18 (13,9%)	25 (14,1%)	
Leucemia Linfóide Aguda	9 (18,7%)	16 (12,4%)	25 (14,1%)	
Leucemia Mieloide Aguda	6 (12,5%)	17 (13,2%)	23 (12,9%)	
Leucemia Mieloide Crônica	4 (8,3%)	3 (2,3%)	7 (3,9%)	
Linfoma Não Hodgkin	6 (12,5%)	18 (13,9%)	24 (13,5%)	
Mieloma múltiplo	6 (12,2%)	37(28,7%)	43 (24,2%)	
Síndrome Mielodisplásica	3 (6,1%)	5 (3,8%)	8 (4,4%)	
Tumor Germinativo	1 (4,1%)	1 (0,8%)	2 (1,1%)	
Mielofibrose/SMP	0	1 (0,8%)	1 (0,5%)	



<b>Características</b>	<b>COVID+ (N = 48)</b>	<b>COVID- (N = 129)</b>	<b>Total (N=177)</b>	<b>p valor<sup>b</sup></b>
<b>Tipo de TMO</b>				
Alogênico AP	19 (39,6%)	27 (20,9%)	46 (25,4%)	0,078 <sup>a</sup>
Alogênico não AP	5 (10,4%)	16 (12,4%)	21 (11,9%)	
Autólogo	17(35,4%)	67 (51,9%)	84(47,5%)	
Haplo	7 (14,6%)	19 (15,5%)	26 (14,7%)	
<b>Fonte</b>				
Medula óssea	18 (37,5%)	39 (30,2%)	57 (32,2%)	0,358 <sup>a</sup>
Sangue periférico	30 (62,5%)	90 (69,8%)	120 (67,8%)	
<b>Condicionamento</b>				
MAC	39 (81,3%)	108 (83,7%)	147 (83,0%)	0,697 <sup>a</sup>
RIC	9 (18,7%)	21 (16,2%)	30 (16,9%)	
<b>TBI</b>				
Não	30 (62,5%)	106 (82,2%)	136 (76,8%)	0,006 <sup>a</sup>
Sim	18 (37,5%)	23 (17,8%)	41 (23,2%)	
<b>RT pré TMO mediastinal</b>				
Não	45 (93,8%)	118 (91,5%)	163 (92,1%)	0,618 <sup>a</sup>
Sim	3 (6,3%)	11 (8,5%)	14 (7,9%)	
<b>RT pós TMO mediastinal</b>				
Não	46 (95,8%)	122 (96,1%)	168 (94,9%)	0,734 <sup>a</sup>
Sim	2 (4,2%)	7 (3,8%)	9 (8,9%)	
<b>Óbito</b>				
Não	34 (70,8%)	106 (82,2%)	140 (79,0%)	0,174
Sim	14 (29,1%)	23 (17,8%)	37 (20,9%)	

Legenda: TMO = Transplante de Medula Óssea; AP = Aparentado; TBI = Irradiação Corpórea Total MAC = Condicionamento Mieloablativo; RIC = Condicionamento de Intensidade Reduzida; RT = Radioterapia; a = Qui-quadrado de Pearson; b = Teste t

### 6.1.3 Características relacionadas a infecção pelo SARS-CoV-2 dos pacientes submetidos a TMO

No grupo dos pacientes com COVID-19 positivos, ressaltamos que existem 2 subgrupos: os pacientes que receberam o transplante e o diagnóstico da COVID-19 durante o período de 10 abril 2020 a 30 março de 2022 (n=37) e os que, apesar de terem recebido o diagnóstico da COVID-19 durante o período do estudo, realizaram o transplante previamente a pandemia e, como estavam sob imunossupressão (nos casos dos transplantes alogênicos) ou tinham menos de 1 ano de transplante (nos transplantes autólogos), foram analisados no mesmo grupo em relação aos desfechos da COVID-19 (n=11).

As características prognósticas e clínicas foram avaliadas nos 48 pacientes transplantados com COVID-19 positivos e estão descritas na tabela 3. O diagnóstico de COVID-19 foi confirmado por RT-PCR em 81,2% dos casos ou por teste do antígeno (18,8%). A maioria foi assintomática (37,5%) ou com sintomas leves (41,7%), porém houve casos moderados (8,3%) ou graves (12,5%). A grande maioria não recebeu qualquer tratamento para a COVID-19, exceto suporte clínico. Em relação a doença pulmonar, 8,3% tinham doença prévia e 10,4% DECH pulmonar. Com um tempo de acompanhamento

mediano de 21 meses, foram constatados 11 casos de recidiva após a TMO (22,9%) e 14 óbitos (28,5%). Em 26 pacientes (54,1%) o diagnóstico de COVID-19 foi posterior a realização do TMO com uma mediana de 111 dias (intervalo: 11-483) do TMO ao diagnóstico da COVID-19.

Tabela 3 - Características prognósticas e clínicas da população transplantada COVID-19 positivo

<b>Características</b>	<b>n=48 (100%)</b>
<b>Momento do diagnóstico da COVID-19</b>	
Anterior ao TMO	22 (45,8)
Após a TMO	26 (54,2)
<b>Exame COVID-19</b>	
Antígeno	9 (18,8)
PCR	39 (81,2)
<b>Tratamento para o COVID-19</b>	
Não	35 (72,9)
Corticoide	11 (22,9)
Outros tratamentos	2 (4,2)
<b>Gravidade COVID-19</b>	
Assintomático	18 (37,5)
Leve	20 (41,7)
Moderado	4 (8,3)
Grave	6 (12,5)
<b>Doença pulmonar prévia</b>	
Não	39 (81,3)
Sim – outras doenças	4 (8,3)
Sim – DECH pulmonar	5 (10,4)
<b>DECHa (n=29)<sup>a</sup></b>	
Não	15 (31,2)
Sim	14 (29,2)
Não avaliável	2(6,6)
<b>DECHc<sup>b</sup> (n=26)</b>	
Não	12 (25,0)
Sim	14 (29,2)
<b>Recidiva pós TMO</b>	
Não	37 (77,1)
Sim	11 (22,9)
<b>Óbito</b>	
Não	34 (70,8)
Sim	14 (29,2)

Legenda: TMO = Transplante de Medula Óssea; DECHa = Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro Aguda; DECHc = Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro Crônica.

<sup>a e b</sup> Excluindo 17 casos de transplantes autólogos e 2 pacientes que faleceram precocemente.

Com intuito de eliminar o viés do tempo longo entre a realização do transplante e a infecção pelo SARS-CoV-2, foi também realizado uma avaliação só dos pacientes que realizaram transplante e tiveram a COVID-19 no período do estudo (n=37). Desses, 12 pacientes (32,4%) tiveram o transplante adiado por terem testado positivo para COVID-19 imediatamente antes do TMO. O período de adiamento mediano foi de 40 dias (intervalo: 7-

50). Outros 3 pacientes também tiveram o transplante adiado devido ao doador testar positivo, totalizando adiamento em 15 pacientes (40,5%). Todos os pacientes que testaram positivo para COVID-19 imediatamente antes do transplante, mesmo assintomáticos, tiveram a sua internação adiada e realizaram um novo teste PCR em 15 a 30 dias, a depender da urgência do caso.

Além disso, dois doadores do REDOME que doariam no INCA para pacientes de outras instituições também testaram positivo, adiando a coleta das células progenitoras para outros centros e não contabilizado nos dados apresentados. Uma paciente diagnosticada com Linfoma de Hodgkin, embora assintomática, permaneceu com teste PCR positivo por quase 2 meses antes do TMO, adiando o transplante até a negatificação do exame. Neste caso específico, a paciente fez o transplante e permanece em remissão da doença em última avaliação de agosto de 2023.

#### 6.1.4 Características dos pacientes que foram a óbito pela COVID-19 independente da época em que realizaram o TMO

Sete pacientes faleceram devido a COVID-19 (Tabela 4). Um paciente com tumor de testículo faleceu por progressão de doença e pneumonia por COVID-19 antes de ser submetido ao transplante. Dos 6 pacientes que faleceram após o transplante, dois foram após transplante alogênico aparentado, dois após transplantes haploidêntico e dois após autotransplante. Dois pacientes tinham DECH crônica, um deles com DECH pulmonar. Dois pacientes submetidos a transplante autólogo faleceram pela COVID-19 e progressão da doença de base. Todos tinham imagens típicas COVID-19 (Tabela 4).

Tabela 4 - Características dos pacientes que foram a óbito pela COVID-19 incluindo o paciente que veio a óbito antes do transplante

Características	n=7 (100%)
<b>Diagnóstico</b>	
Tumor germinativo	1 (14,3)
Leucemia linfóide aguda	1 (14,3)
Anemia Aplástica Severa	1 (14,3)
Linfoma linfoblástico	1 (14,3)
Linfoma Não Hodgkin	1 (14,3)
Leucemia Mieloide Aguda	1 (14,3)
Linfoma de Hodgkin	1 (14,3)
<b>Tipo de transplante</b>	
Autólogo	2 (28,6)
Alogênico aparentado	2 (28,6)
Alogênico não aparentado	0 (0)
Haploidêntico	2 (28,6)
Não transplantou	1 (14,3)

Características	n=7 (100%)
<b>Status da doença de base no momento do diagnóstico da COVID-19</b>	
Doença progressiva	3 (42,8)
Remissão	4 (57,1)
<b>Evidência de imagem típica da COVID-19 na tomografia de tórax</b>	
Sim	7 (100)
Não	0 (0)
<b>Mediana em dias entre a realização do TMO e a positividade exame COVID-19</b>	103 (7-548)
<b>Mediana em dias entre a confirmação da COVID-19 e o óbito</b>	13 (3-54)
<b>Tratamento realizado para a COVID-19</b>	
Plasma+ivermectina+Corticoide	1 (14,3)
Plasma+ivermectina+corticoide+cloroquina	1 (14,3)
Corticoide	3 (42,8)
Nenhum	2 (28,6)
<b>Fatores de risco*</b>	
Obesidade	2 (28,6)
Radioterapia (TBI/mediastino)	4 (57,1)
Uso imunossupressão	2 (28,8)
Diabete	1 (14,3)
DECH pulmonar	1 (14,3)

Legenda: DECH = doença enxerto contra hospedeiro, TMO = Transplante de células-tronco hematopoiéticas, TBI = Irradiação corporal total.

\* o mesmo paciente poderia ter mais de um fator de risco.

### 6.1.5 Causas do óbito dos pacientes com a COVID-19

Considerando todo o grupo de pacientes transplantados e que tiveram COVID-19 positivo (n=48), 14 pacientes (29,2%) foram à óbito em um *follow up* de 24 meses. A principal causa de óbito foi em consequência direta da COVID-19 (42,9%) (Tabela 5).

Tabela 5 - Causas de óbito dos pacientes COVID-19 positivos que realizaram TMO

CAUSAS	n=14 (100%)
COVID-19	6 (42,9)
Recaída doença	5 (35,8)
Infecção	1 (7,1)
Toxicidade	1 (7,1)
Rejeição	1 (7,1)

### 6.1.6 Perfil dos tipos de transplantes realizados no período do estudo, fonte de células e criopreservação das CTH

Em relação ao número de transplantes, foram realizados durante a pandemia, considerando o período de abril 2018 a março de 2022, 177 transplantes, sendo 93 transplantes alogênicos, 84 transplantes autólogos, incluindo 21 transplantes não aparentados e 26 haplotransplantes. Em relação à criopreservação, no mesmo período, período, 30

pacientes tiveram suas CTH criopreservadas. A fonte de CTH foi a o sangue periférico em 67% dos casos.

#### 6.1.7 Tempo mediano até o óbito de todos os pacientes transplantados com COVID-19 positivo, em relação as suas características clínicas

Na tabela 6 são apresentados a sobrevida mediana global dos pacientes que testaram positivo para a COVID-19 (N=49) com seguimento de 24 meses e o impacto das suas características clínicas. Em relação as variáveis idade, sexo, radioterapia mediastinal, obesidade, tipo de TMO, doença pulmonar prévia e DECH, não houve diferença na sobrevida global que fosse estatisticamente significativa. Por outro lado, as características gravidade da COVID, TBI e recidiva da doença tiveram impacto na sobrevida dos pacientes diagnosticados com COVID. O tempo médio para óbito no grupo de pacientes "assintomáticos-leve" foi de 21,2 (19,0-23,3) meses quando comparado aos 8,3 (2,6-14,0) meses do grupo de pacientes "moderado-grave" ( $p < 0,001$ ). Da mesma forma, os pacientes com recidiva da doença tiveram um tempo mediano para óbito de 12,9 (8,2-17,7) meses quando comparado ao grupo que não teve recidiva com 20,9 (18,3-23,4) meses ( $p < 0,001$ ). Por fim, o tempo mediano para óbito no grupo de pacientes que realizaram TBI foi de 15,3 (10,9-19,7) quando comparado aos 20,4 (17,6-23,3) meses do grupo de pacientes que não realizaram TBI ( $p = 0,036$ ).

Tabela 6 - Tempo mediano para o óbito em 24 meses de segmento dos todos os pacientes transplantados com COVID-19 em relação as suas características clínicas

CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES	ÓBITO		TEMPO MÉDIO PARA ÓBITO MESES (IC 95%)	p VALOR <sup>a</sup>
	SIM n=14 (100%)	NÃO n=34 (100%)		
<b>Idade</b>				
<18 anos (pediátrico)	2(15,4)	7 (20,0)	21,6 (18,1-25,0)	
Adulto	11 (84,6)	28 (80,0)	18,9 (16,1-21,7)	0,701
<b>Sexo</b>				
Masculino	8 (61,5)	22 (62,9)	20,0 (17,2-22,7)	
Feminino	5 (38,5)	13 (37,1)	18,4 (13,9-22,9)	0,779
<b>Radioterapia mediastinal pré ou pós TMO</b>				
Sim	1 (6,7)	4 (11,8)	19,1 (10,8-27,4)	
Não	13 (92,8)	30 (88,2)	18,4 (1,3-15,7)	0,742
<b>Obesidade</b>				
Sim	3 (20,0)	11 (32,4)	20,0 (15,6-24,4)	
Não	11(78,5,0)	23 (67,6)	17,9 (14,8-20,9)	0,549

CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES	ÓBITO		TEMPO MÉDIO PARA ÓBITO MESES (IC 95%)	p VALOR <sup>a</sup>
	SIM n=14 (100%)	NÃO n=34 (100%)		
<b>Tipo TMO</b>				
Autólogo	4 (28,6)	14 (41,2)	20,2 (16,6-23,8)	
Alogênico	10 (71,4)	20 (58,8)	18,0 (14,7-21,3)	0,434
<b>Doença pulmonar prévia</b>				
Sim	4 (26,7)	6 (17,6)	16,5 (10,3-22,8)	
Não	11 (73,3)	27 (81,8)	18,9 (16,2-21,7)	0,508
<b>Gravidade da COVID-19</b>				
Assintomático-leve	7 (46,7)	32 (94,1)	21,2 (19,0-23,3)	
Moderado-grave	7 (50,0)	2 (5,9)	8,3 (2,6-14,0)	<0,001
<b>DECH<sup>b</sup></b>				
Sim	4 (44,4)	14 (70,0)	20,4 (16,9-23,9)	
Não	5 (55,6)	6 (30,0)	15,2 (9,3-21,0)	0,123
<b>TBI</b>				
Sim	9 (60,0)	9 (26,5)	15,3 (10,9-19,7)	
Não	6 (40,0)	25 (73,5)	20,4 (17,6-23,3)	0,036
<b>Recidiva de doença</b>				
Sim	8 (53,3)	3 (8,8)	12,9 (8,2-17,7)	
Não	6 (40,0)	31 (91,2)	20,9 (18,3-23,4)	<0,001

Legenda: DECH = doença enxerto contra hospedeiro; TMO = transplante de medula óssea; TBI = Irradiação Corpórea Total.

<sup>a</sup> Log-Rank teste; <sup>b</sup> excluído 17 pacientes autólogos;

#### 6.1.8 Avaliação da sobrevida e mortalidade dos pacientes submetidos a TMO

Considerando os 166 pacientes submetidos a TMO no período pandêmico, em um período de seguimento de 24 meses, foram observados 24 casos de recidiva, com um tempo médio de sobrevida de 21,4 meses IC 95% 20,4-22,4 (tempo mediano não alcançado). A taxa de mortalidade em 1 ano foi de 24% no grupo dos COVID-19 positivos (n=48) e de 10% no grupo dos COVID-19 negativos (n=129).

Os pacientes com a COVID-19 apresentaram pior sobrevida livre de doença (67%; IC 95% 54-84) em um seguimento de 2 anos, quando comparados com os negativos para COVID-19 (84%; IC 95% 58-92) (p=0,03) (Figura 3a). Ao avaliar a taxa de recaída, aqueles com COVID-19 positivos também apresentaram uma maior recaída em 1 ano (22%; IC 95% 12-40) em comparação aos negativos (6% IC 95% 3-12) (p=0,005) (Figura 3b).

Não houve diferença em relação a mortalidade relacionada ao tratamento nos 2 grupos (p=0,81) (Figura 4). A sobrevida global foi superior no grupo COVID-19-negativo, mas sem diferença estatisticamente significativa (p= 0,06) (Figura 5).

Figura 3 - Curva de sobrevida de todos os pacientes do estudo após TMO de acordo com a infecção por COVID-19: (a) Sobrevida livre de doença. (b) Taxa de recaída da doença

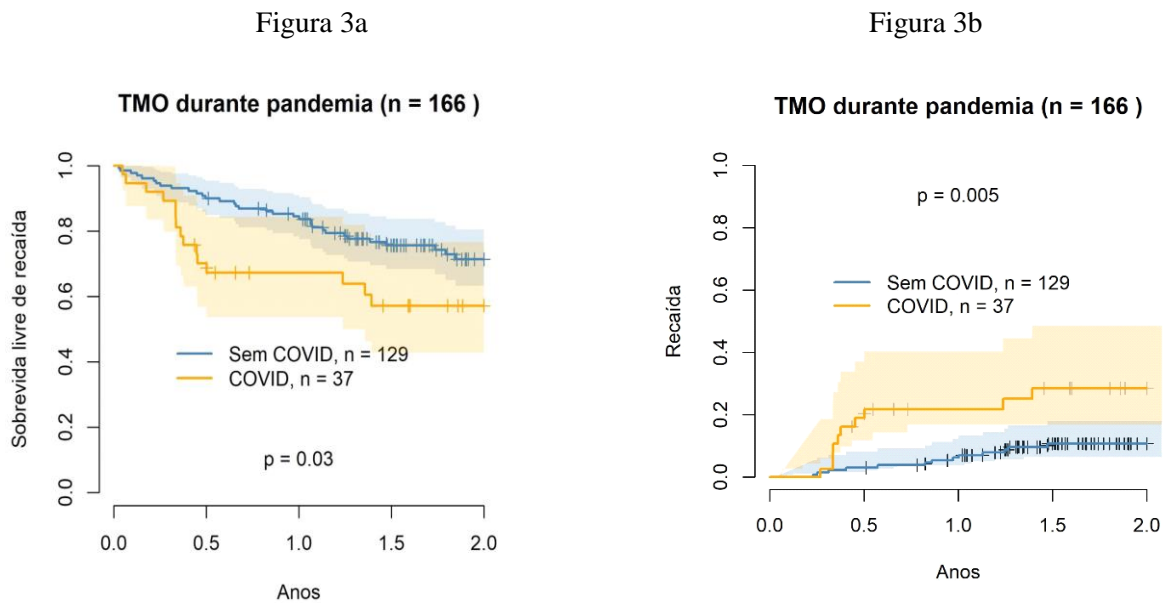


Figura 4 - Curva de mortalidade dos pacientes com e sem a COVID-19 transplantados durante a pandemia

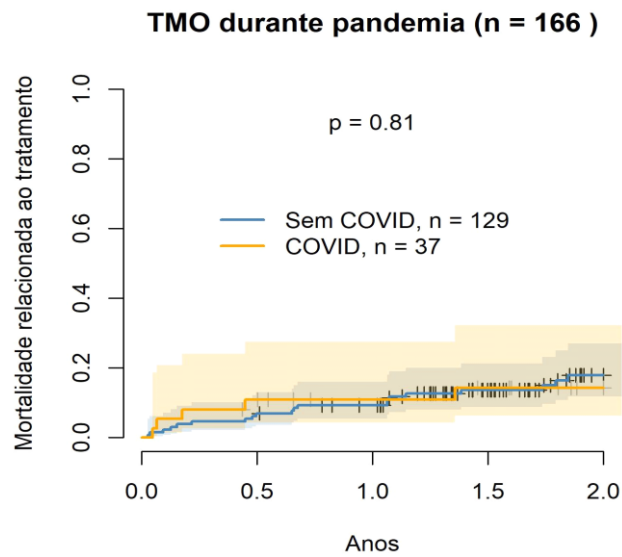
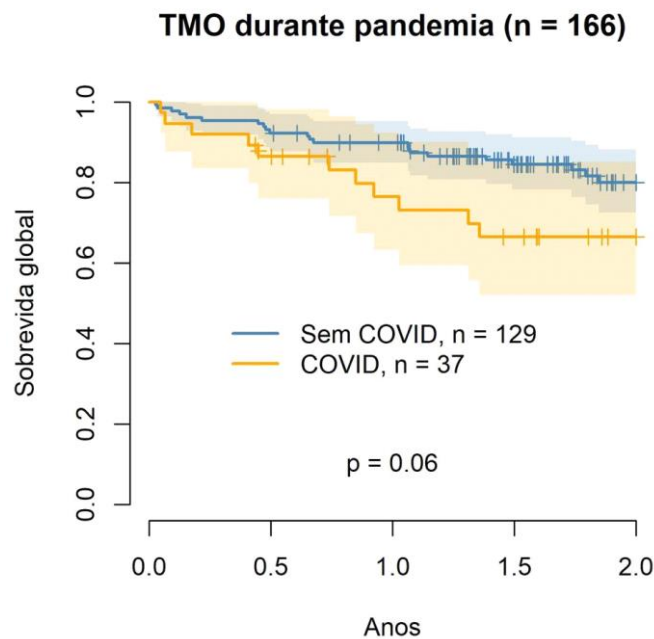


Figura 5 - Curva de sobrevida global de pacientes com e sem a COVID-19 transplantados durante a pandemia



## 6.2 Resultados da Segunda etapa - Desenvolvimento do manual de recomendações para pacientes de TMO frente a COVID-19 e outras viroses respiratórias

### 6.2.1 Resultados da avaliação do Índice de validade de Conteúdo do manual

Mesmo com alto grau de concordância dado pelo IVC, maior ou igual a que 0,90 (Tabela 7) houve concordância parcial em 1 questão relacionada ao uso de máscaras por pacientes e funcionários e também concordância parcial quanto a necessidade de acompanhantes e visitantes estarem devidamente vacinados. Houve uma discordância parcial em relação às medidas preventivas (evitar aglomerações) para reduzir o risco de contaminação pela COVID-19 do paciente no período per transplante. Também houve discordância parcial em relação a realização do exame de COVID-19 no doador e sua permanência com o paciente até a coleta das CTH.



Tabela 7 - Índice de validade de Conteúdo do manual

Variáveis	IVC
<b>Capa</b>	
Linguagem	1
Apresentação gráfica	1
<b>Apresentação do manual</b>	
Linguagem	1
Conteúdo	1
<b>Recomendações quanto ao uso de máscaras</b>	
Linguagem	1
Conteúdo	0,93
<b>Recomendações para visitantes e acompanhantes</b>	
Linguagem	1
Conteúdo	0,93
<b>Recomendações para doadores</b>	
Linguagem	1
Conteúdo	0,93
<b>Recomendações para pacientes com sintomas respiratórios</b>	
Linguagem	1
Conteúdo	1
<b>Recomendações para pacientes candidatos ao TMO</b>	
Linguagem	1
Conteúdo	0,93

Legenda: TMO = Transplante de medula óssea.

### 6.2.2 Avaliação das questões em discordância pelo comitê de especialistas

As questões em discordância foram levadas ao comitê de especialistas (APÊNDICE D) para tomada de decisão e sugestões conforme apresentado no quadro 4.

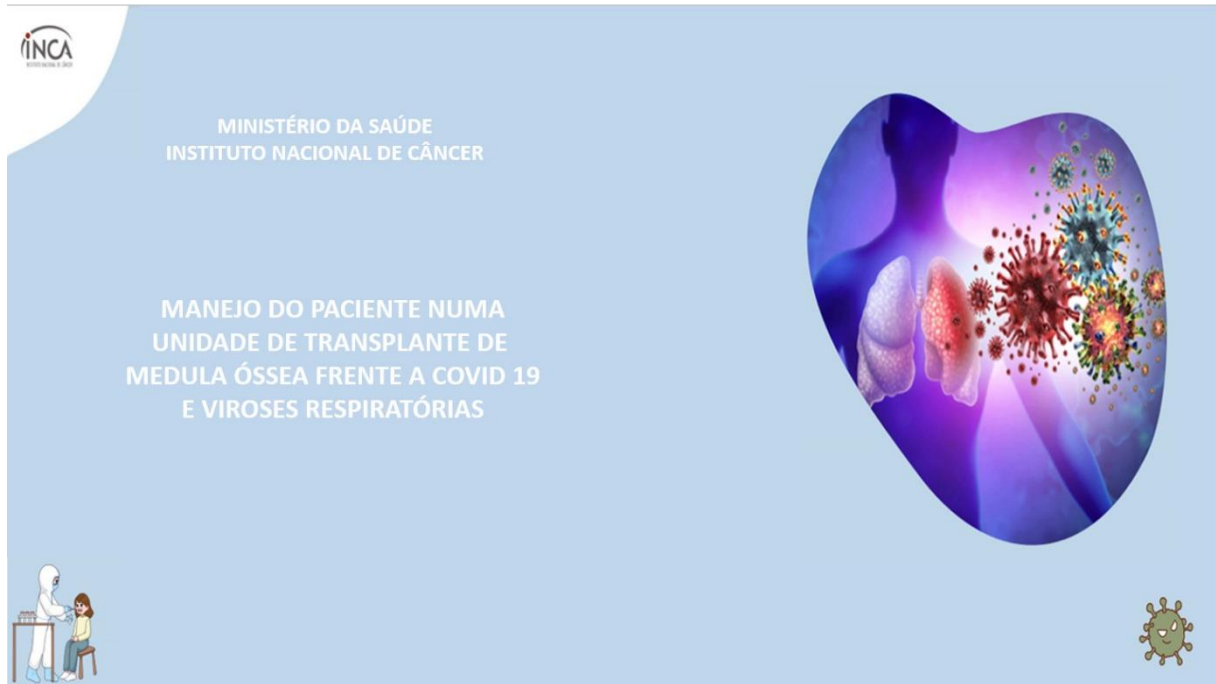
Quadro 4 - Sugestões de mudanças no manual e decisões tomadas pelo comitê de especialistas para pacientes candidatos ao TMO

Sugestões de mudanças no manual feitas por funcionário que responderam o questionário	Decisão
Retirar a exigência de que pacientes candidatos ao TMO evitem aglomerações nos 14 dias anteriores à internação	não aceito
Retirar a exigência de uso obrigatório de máscaras para funcionários e pacientes na unidade de TMO	não aceito
Retirar a exigência de coleta do exame de COVID-19 nos doadores e de permanência obrigatória do doador com o paciente até a coleta das CTH, ou em caso de impossibilidade, criopreservar as CTH dos doadores	não aceito
Retirar a exigência de solicitar comprovante de vacinação aos acompanhantes e visitantes	não aceito

Legenda: CTH = células-tronco hematopoiéticas, CCIH = comissão de controle de infecção.

### 6.2.3 Modelo final do produto de editoração

Capa:



Contracapa:

MINISTERIO DA SAUDE  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCER

**Manejo do paciente numa unidade de Transplante de Medula Óssea frente à COVID-19  
e outras viroses respiratórias**

**Rio de janeiro, RJ**

**INCA**

**2024**

Folha de rosto:

MINISTÉRIO DA SAUDE  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCER

**Manejo do paciente numa unidade de Transplante de Medula Óssea frente à COVID-19 e outras viroses respiratórias**

Autor: Decio Lerner

- Médico do INCA
- Mestrando em Saúde Coletiva e Controle do Câncer (PPGCAN/INCA)

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Susanne Crocamo Ventilari da Costa.

**Manejo do paciente numa unidade de Transplante de Medula Óssea  
frente à Covid-19 e outras viroses respiratórias**

Décio Lerner-Rio de Janeiro-Programa de pós-graduação em saúde Coletiva e  
Controle de Câncer do Instituto nacional de Câncer – 2024

1. Transplante de medula óssea 2. Covid-19 3. Viroses respiratórias

## **SUMARIO**

### **Apresentação**

#### **Recomendações gerais**

Uso de máscara

Cuidados com o acompanhante

Cuidados com o doador

Criopreservação de células hematopoiéticas

Doadores não familiares

#### **Recomendações para pacientes sintomáticos**

Pacientes com sintomas respiratórios

Orientações e cuidados com os pacientes com quadros clínicos graves

#### **Recomendações para pacientes candidatos ao TMO**

Cuidados antes da internação

Orientações se COVID+ imediatamente antes do TMO

## **APRESENTAÇÃO**

Prezado transplantador, este manual foi elaborado com o objetivo de lhe ajudar, de forma objetiva, nos cuidados com pacientes com COVID-19 e outras viroses respiratórias, antes, durante ou após o TMO, além de orientações quanto ao doador de medula óssea. Desde o começo da pandemia da COVID-19 os centros transplantadores tiveram que se adaptar a uma rápida mudança de hábitos, como uso de máscaras, distanciamento social. A pandemia forneceu um ensinamento para uma melhor abordagem das viroses respiratórias, incluindo novos testes diagnósticos e mudanças de rotinas visando o melhor atendimento ao paciente transplantado.

Apesar de já ter sido decretado o fim do estado de emergência da pandemia da COVID-19, casos da COVID-19 continuam a acontecer, podendo levar a quadros clínicos graves nos pacientes de TMO. Além disso, antigas e novas viroses respiratórias afetando o paciente imunossuprimido colocam em risco a saúde do paciente transplantado, requerendo abordagens práticas e em tempo hábil.

Todas as orientações desse material estão de acordo com a literatura médica, mas é indispensável o acompanhamento da equipe multidisciplinar para a avaliação individual do paciente para o melhor atendimento.

### **Recomendações Gerais**

#### **Uso de máscara**

Está plenamente recomendado, sendo obrigatório, o uso de máscaras para pacientes e funcionários na unidade de TMO. A prevenção da infecção respiratória em pacientes transplantados de medula óssea representa uma importante ferramenta, conforme documentada em vários estudos, para diminuição das infecções respiratórias virais.

#### **Cuidados com o acompanhante**

Acompanhantes de pacientes e visitas somente poderão entrar na unidade e no quarto do paciente devidamente vacinados (pelo menos 2 doses e preferencialmente com 1 ou 2 reforços), apresentando comprovante de vacinação, além de não estarem com nenhum sintoma respiratório, devendo ser avaliado por um profissional de saúde antes do seu ingresso. Também será obrigatório o uso de máscaras cirúrgicas. Restrição a acompanhantes será feita durante períodos de alta transmissão na comunidade e também a crianças menores de 12 anos.

### **Cuidados com o doador**

Mesmo com a decretação do fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) referente a COVID-19 em 05 de maio de 2022 pela OMS e, embora não haja evidência de transmissão via produtos sanguíneos da transmissão da COVID 19, todos os doadores deverão colher exame para detecção da COVID-19 antes da doação, mesmo assintomáticos. Além disso, recomenda-se que, 14 dias antes da doação, os doadores pratiquem hábitos de higiene saudáveis distanciamento social, utilizem máscaras cirúrgicas em público e evitem aglomerações. Em caso de teste positivo antes da doação com o doador assintomático, o transplante deve ser adiado por pelo menos 5 dias, devendo o doador ficar isolado. No caso de o doador estar sintomático, o transplante deve ser adiado por pelo menos 7 dias, devendo o doador estar assintomático e sem febre por pelo menos 24 horas.

### **Criopreservação de Células Hematopoiéticas**

Em caso da impossibilidade de o doador permanecer com o paciente durante o período do condicionamento (3-7 dias), será realizado a coleta das células-tronco hematopoiéticas em data anterior ao transplante, sendo que o material será criopreservado para posteriormente ser infundido no paciente

### **Doadores não familiares (não aparentados)**

No caso de transplantes com doadores não aparentados, todos os doadores terão as CTH coletadas antes do início do condicionamento de quimio/radioterapia, além do teste para a COVID-19, mesmo se assintomáticos. Essas medidas podem ser reavaliadas conforme a evolução da COVID 19 na comunidade.

### **Recomendações para pacientes sintomáticos**

#### **Pacientes com sintomas respiratórios**

Todo paciente já transplantado que apresentar sintomas respiratórios será atendido em consultório separado dos demais pacientes, preferencialmente em local arejado e com janelas. Deverá ser colhido teste de antígeno para PCR e painel respiratório, que incluem, por PCR, adenovírus, SARS-CoV-2, Coronavírus que não o SARS-CoV-2, Metapneumovirus Humano, Rino Vírus Humano, Influenza A e B, Vírus da Para-Influenza 1, 2 3 e 4, Viris Sincicial Respiratório, além de PCR para bactérias que incluem *Bordetella pertussis* e *parapetussis*, *Chlamidea pneumoniae* e Micoplasma. Os pacientes imunossuprimidos podem ter coinfeções por mais de um agente. Em caso de positividade do exame e sintomas leves ou

moderados, o paciente será encaminhado ao domicílio com orientação de permanecer em isolamento por 7 dias, orientado quanto à piora dos sintomas e será fornecido máscara N95 para paciente e familiares. Em caso de positividade para o SARS-Cov-2, o paciente também deverá receber antivirais (nirmatrelvir e ritonavir) o mais precocemente possível. Em caso de positividade para o vírus Influenza ou outros vírus com tratamento eficaz, o paciente também deverá receber tratamento com antivirais o mais precocemente possível.

### **Orientações e cuidados com os pacientes com quadros clínicos graves**

Em caso de sintomas graves, como hipoxemia, será buscado leito para internação fora da unidade de transplante. Não havendo leitos disponíveis, os pacientes ficarão internados em isolamento respiratório na Unidade de Transplante, nos leitos sem pressão positiva (a pressão positiva pode contribuir para disseminação de vírus respiratórios). Na nossa Unidade dispomos de 4 leitos com essas características.

### **Recomendações para pacientes candidatos ao TMO**

#### **Cuidados antes da internação**

Como medida preventiva, pacientes serão aconselhados a evitar aglomerações nos 14 dias anteriores à internação, além de reforço nas medidas de lavagens das mãos e se possível, evitar transporte público em horários de maior movimento.

### **Orientações se COVID-19 positivo imediatamente antes do TMO**

No caso de o paciente apresentar teste positivo para COVID -19 antes da internação, o transplante deverá ser adiado por 14 a 30 dias, avaliando caso a caso os riscos e benefícios de atrasar o transplante e progressão de doença. Em caso de testes positivos para outros vírus respiratórios, como Influenza A e B, para Influenza, Vírus sincicial respiratório, Metapneumovirus Humano ou Rinovírus Humano, o transplante também deverá ser adiado por 15 dias.



## Finalização do Manual

[www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br)



## 7 DISCUSSÃO

A pandemia da COVID-19 expôs a grande fragilidade para a rápida adaptação dos sistemas de saúde do Brasil e do mundo às pandemias respiratórias com mais de 6 milhões de mortes pelo vírus em todo o mundo (OMS, 2023).

O nosso estudo se propôs a avaliar retrospectivamente e descrever o impacto da COVID-19 em um centro de referência para o SUS de transplante de medula óssea (CEMO-INCA), que trata pacientes com elevado grau de imunossupressão.

Nesse estudo, observamos uma menor SLR nos pacientes com COVID-19 com significância estatística e uma SG inferior nesse grupo ( $p=0,06$ ), mas sem diferença estatisticamente significativa. Apesar do grupo COVID-19 negativo ser 2,6 vezes maior que o grupo dos pacientes COVID-19 positivo, a única variável com significância estatística foi a da realização de TBI, que foi significativamente maior para os pacientes com COVID-19 positivo. A maior utilização de TBI neste grupo pode ser explicada em função dele ter maior frequência de pacientes com LLA (apesar de não estatisticamente significativo), no qual a radioterapia é utilizada rotineiramente no condicionamento dessa patologia.

Assim, não é possível inferir se a menor SG observada no grupo COVID-19 decorre de um eventual aumento de complicações respiratórias por conta da TBI e/ou pela gravidade e prognóstico mais reservado dessa patologia. Não há relatos na literatura que o condicionamento com TBI possa impactar o prognóstico dos doentes com COVID-19. Também no grupo COVID-19 positivo houve maior número de casos de transplantes alogênicos, embora sem diferença estatística.

No grupo com COVID-19 houve um total de 14 óbitos em 49 pacientes (mortalidade de 24% em 1 ano) enquanto no grupo sem COVID-19 houve 22 óbitos em 129 casos (mortalidade de 10% em 1 ano). Nos pacientes infectados pelo COVID-19, 42,8% dos óbitos decorreram de complicações diretas do mesmo. Outros estudos também demonstraram uma maior mortalidade nos pacientes submetidos ao TMO com COVID-19 (BUSCA et al., 2023; DAUDT et al., 2022). Durante a pandemia, observou-se também um atraso no diagnóstico de câncer em muitos pacientes (ANGELINI et al., 2023; ENGLUM et al., 2022). É provável que muitos destes pacientes tenham sido diagnosticados e tratados tardiamente, o que poderia explicar a maior taxa de recaída observada nesse estudo.

No estudo atual, não houve diferença na SG no grupo COVID-19 positivo entre os transplantes autólogos e alogênicos, de maneira semelhante a outros estudos (SHAHZAD et al., 2022; SHARMA et al., 2021). Pacientes transplantados que tiveram a forma grave ou

moderada da COVID-19 e doença avançada tiveram, no nosso estudo, maior chance de óbito, de maneira semelhante ao demonstrado na literatura (MUSHTAQ et al., 2021; SHAHZAD et al., 2022). Utilização de TBI no condicionamento, ao contrário do nosso estudo, não foi descrito como fator de risco para óbito por COVID-19 na literatura. Pacientes com malignidades hematológicas, particularmente receptores de TMO, apresentam um risco aumentado de morbidade e mortalidade da infecção pelo SARS-CoV-2 (DUARTE et al., 2020; MUSHTAQ et al., 2021; SHAHZAD et al., 2022). Estudos iniciais nessa população demonstraram que até 30% dos pacientes que se submeteram ao transplante alogênico morreram nas primeiras 4 semanas de infecção pelo SARS-CoV-2. Infecção nos primeiros 12 meses após o TMO, doença hematológica ativa e comorbidades foram também associadas com um maior risco de morte em outros estudos (BUSCA et al., 2023; DAUDT et al., 2022; DUARTE et al., 2020; LJUNGMAN et al., 2021; MARTÍNEZ et al., 2022; PASSAMONTI et al., 2020; SHARMA et al., 2021; XHAARD et al., 2021). No estudo atual, não houve diferença na SG no grupo COVID positivo entre os transplantes autólogos e alogênicos, de maneira semelhante a outros estudos (SHAHZAD et al., 2022; SHARMA et al., 2021). Doença previa pulmonar também não se mostrou fator de risco para gravidade do COVID-19 nos pacientes transplantados, também corroborado pela literatura (CHATTERJEE et al., 2023). No período pré-pandemia, de abril de 2018 a fevereiro de 2020, o CEMO-INCA realizou 183 transplantes, se consolidando entre os 2 maiores centros de transplante dedicados exclusivamente ao SUS (Tabela 6).

No ano mais crítico da pandemia, 2020, foram realizados apenas 79 transplantes, 22% a menos que no ano anterior. Considerando a média dos períodos anteriores da pandemia (de abril de 2018 a fevereiro de 2020) com o período de pandemia (de abril de 2020 a março de 2022 - início da testagem para COVID-19), observamos uma pequena redução do número de transplantes (3,2%) uma vez que a unidade continuou trabalhando plenamente devido às medidas implementadas para o contorno da crise sanitária. A redução no número de transplantes também ocorreu em outros centros no Brasil e no mundo (DUARTE et al., 2020; MUSHTAQ et al., 2021; NAWAS et al., 2021; PASSWEG et al., 2022). Já no ano de 2021, o CEMO conseguiu retomar ao número de transplantes realizados, semelhante ao período anterior da pandemia. Isto também foi observado em outras instituições, onde também houve uma recuperação do número de transplantes realizados (PASSWEG et al., 2022).

Como ocorreu em outros centros, a pandemia também influenciou o número de transplantes não aparentados, já que estes doadores tinham que se deslocar aos centros de avaliação e coleta, além do risco de contrair a COVID-19 (JORIS et al., 2020). Assim, de abril

de 2018 a fevereiro de 2020 foram realizados 28 transplantes não aparentados; enquanto de abril de 2020 a março de 2022 foram realizados 21 transplantes (apenas 6 em 2020 e 15 em 2021/2022) (ABTO, 2023). Os dados demonstram uma recuperação dessa modalidade em 2021, mas ainda inferior aos números de antes da pandemia, compatível com o observado em outros centros internacionais (NAWAS et al., 2021; PASSWEG et al., 2022). Também no nosso estudo observamos adiamento de coleta de CTH de doadores para pacientes nacionais e internacionais via REDOME, justificando a redução das coletas dos transplantes não aparentados (INCA, 2023).

Outra mudança observada foi em relação ao transplante haploidêntico. Nos 2 anos anteriores à pandemia, esta modalidade representava 8,6% (16 transplantes) do total de transplantes, tendo passado para 15,8% nos anos da pandemia (28 transplantes) (Núcleo de informação, Ensino e Pesquisa - NIEP do CEMO-INCA). Este dado também foi verificado em outros centros de transplantes mundiais, especialmente no primeiro ano da pandemia (PASSWEG et al., 2023; STANLEY et al., 2021; UEDA OSHIMA et al., 2021).

Observamos também uma mudança de rotina em relação a criopreservação das CTH. Antes da pandemia a maioria dos transplantes não aparentados e aparentados era realizado a fresco, isto é, sem a criopreservação das CTH.

Durante a pandemia houve um aumento da necessidade de criopreservação das CTH, principalmente para os transplantes não aparentados. Em 2018 e 2019, pré pandemia, foram criopreservadas 17 CTH, enquanto na pandemia este método foi utilizado em 30 pacientes.

Recomendações de sociedades internacionais eram para que 100% dos transplantes não aparentados e também alguns aparentados passassem a utilizar a criopreservação (EBMT, 2023), o que pode resultar num aumento da perda de células, um maior risco de complicações nos pacientes e um gasto excessivo com reagentes necessários para este procedimento, embora alguns estudos não tenham encontrado alterações no acompanhamento a longo prazo destes pacientes (DEVINE et al., 2021; KANDA et al., 2021; UEDA OSHIMA et al., 2021; VALENTINI et al., 2021).

Em relação a fonte de células-tronco hematopoiéticas para os transplantes alogênicos, observou-se uma redução de medula óssea como fonte, com valor estatisticamente significativo. No período pré-pandemia (de abril de 2018 a fevereiro de 2020), mais de 90% dos transplantes tiveram a medula óssea como fonte das células, enquanto no período da pandemia (de abril de 2020 a março de 2022), a utilização da medula óssea como fonte foi reduzida para 63% (Núcleo de informação, Ensino e Pesquisa - NIEP do CEMO-INCA). Tal redução foi observada também em outros centros (PASSWEG et al., 2022; VALENTINI et al.,

2021).

Essa mudança se justifica porque a fonte de medula óssea requer a utilização do centro cirúrgico onde havia várias restrições, ao contrário da coleta por aférese em banco de sangue. Assim, o sangue periférico mobilizado foi mais utilizado como fonte de CTH.

Também foi observado no nosso estudo, adiamento do TMO em vários pacientes, devido à positividade para o SARS-CoV-2. Este dado também foi observado em outros estudos (ALGWAIZ et al., 2020; STRASFELD, 2022; WOLF et al., 2022; WOREL et al., 2021).

Na análise da SLD do grupo de pacientes com e sem COVID-19 que realizaram transplante em um período de seguimento mediano de 24 meses, foram observados 24 casos de recidiva, com um tempo mediano livre de doença não alcançado. A análise em 1 ano foi significativamente melhor para os pacientes não infectados, com uma menor sobrevida livre de recaída para os pacientes COVID-19 positivos,  $p=0,03$  (Figura 3).

Não houve diferença em relação a mortalidade relacionada ao tratamento nos 2 grupos ( $p=0,81$ ) (Figura 4). A sobrevida global foi marginalmente superior no grupo COVID negativo ( $p=0,06$ ) mas sem diferença estatística. No grupo COVID positivo ( $n=48$ ) houve um total de 14 óbitos, com mortalidade de 24%, enquanto no grupo COVID negativo ( $n=129$ ), houve 22 óbitos, mortalidade de 10%.

A orientação, durante a pandemia, nos centros transplantadores era a de priorizar os transplantes mais urgentes, adiando os menos urgentes. No caso do CEMO-INCA, que realiza a maioria dos transplantes pelo SUS no Rio de Janeiro, foi evitado adotar essa recomendação uma vez que existia uma demanda represada de transplantes, podendo gerar prejuízo para os pacientes e devido a unidade ter uma estrutura e *expertise* instalada para rápida resposta a ameaças desse tipo, implantação dos exames de PCR para COVID-19 para o todo o INCA já no início de abril de 2020.

Além disso, outras condutas de controle da disseminação do vírus foram tomadas, como a disponibilização de leitos apropriados para esses pacientes e a realização de PCR para o SARS-CoV-2 para todos os pacientes e doadores no momento da internação, os doadores deveriam ficar internados juntos com os pacientes para evitar contaminação pelo vírus.

No caso de paciente ou doador testar positivo, o transplante era adiado e os pacientes e doadores recebiam as orientações necessárias e eram retestados no período apropriado. Em nível ambulatorial, as medidas implementadas foram fundamentais para o funcionamento adequado e com menor impacto na unidade. Assim, uma triagem inicial foi estabelecida para que todos os pacientes que apresentassem qualquer sintoma respiratório fossem atendidos

num consultório reservado com janela e isolado dos demais, sendo fornecido máscara adequada e coletado exame de PCR para SARS-COV2 imediatamente. Essas medidas foram eficazes para evitar o contato de pacientes suspeitos de infecção pelo SARS-CoV-2 com outros pacientes e podem ter contribuído para um atendimento mais eficaz na unidade.

Apesar do CEMO-INCA ter reagido com rápidas ações tomadas frente a pandemia da COVID-19 é fundamental o estabelecimento de padrões predefinidos para se evitar e não somente controlar novos surtos da COVID-19 e de outras pan/epidemias de patógenos respiratórios, por isso a importância desse estudo ter tido como produto, não somente dos dados de perfil e evolutivos dos pacientes, mas acrescido de diretrizes nacionais e internacionais, também um manual com linguagem simples e de fácil divulgação para o manejo do paciente numa unidade de transplante de medula óssea, que pode ser referência para outras unidades do SUS, com aplicabilidade para além da COVID-19, incluindo diversos patógenos respiratórios.

Em relação a menor sobrevida livre de progressão nos pacientes do grupo COVID-19 positivos, a hipótese é que a contaminação pela COVID-19 antes do transplante comprometeu o tratamento pré transplante, chegando com doença mais avançada no momento do TMO, mas a natureza dos dados e o número relativamente pequeno de pacientes não nos permitiu aprofundar esta questão.

Como limitações do estudo podemos salientar o fato de ser um estudo retrospectivo, de centro único, que o número de pacientes contaminados pelo COVID-19 foi relativamente pequeno, com menor poder estatístico.

## 8 CONCLUSÕES

Apesar do estudo ter sido conduzido em um serviço de referência em TMO onde há grandes cuidados com contaminantes externos, o nosso estudo demonstrou que o impacto da COVID-19 teve importância clínica significativa devido aos atrasos na realização dos TMOs, a menor SLD e maior taxa de mortalidade para os pacientes COVID-19 positivos, apontando para a magnitude da necessidade da introdução de medidas extensivas para se evitar que pacientes com indicação ou que já realizaram TMO sejam atingidos por futuras ondas de contaminação pelo SARS-CoV-2. A elaboração de manual com medidas padrão de enfrentamento de pandemias/epidemias respiratórias é estratégia importante de contenção da disseminação desse tipo de infecção, utilizando dados da vida real e científicas para o melhor manejo destes pacientes.

## REFERÊNCIAS

ABTO - Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. **Transplantes**. Disponível em: <<https://site.abto.org.br>>. Acesso em: 11 nov. 2023.

AGHA M, et al. Suboptimal response to COVID-19 mRNA vaccines in hematologic malignancies patients. medRxiv [Preprint]. 2021 Apr 7:2021.04.06.21254949. Update in: **Open Forum Infect Dis**, [S.l.], v. 8, n. 7, p. ofab353, 2021.

AIUTI, A.; SCALA, S.; CHABANNON, C. Biological Properties of HSC: Scientific Basis for HSCT. In: CARRERAS, E. et al. (Eds.). **The EBMT Handbook**. Cham: Springer International Publishing, 2019. p. 49-56.

AKKIZ, H. The Biological Functions and Clinical Significance of SARS-CoV-2 Variants of Concern. **Frontiers in Medicine**, [S.l.], v. 9, p. 849217, may. 2022.

ALEXANDRE, N.M.C; COLUCI, M.Z.O. Validade de conteúdo nos processos de construção e adaptação de instrumentos de medidas. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.l.], v.16, n. 7, p. 3061-3068, 2011.

ALGWAIZ, G. et al. Real-World Issues and Potential Solutions in Hematopoietic Cell Transplantation during the COVID-19 Pandemic: Perspectives from the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Health Services and International Studies Committee. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, [S.l.], v. 26, n. 12, p. 2181-2189, dec. 2020.

ALJURF, M. et al. Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation (WBMT) special article, challenges facing emerging alternate donor registries. **Bone Marrow Transplantation**, [S.l.], v. 54, n. 8, p. 1179-1188, aug. 2019.

ALLAN, D.S. et al. Demand and usage of unrelated donor products for allogeneic haematopoietic cell transplantation during the COVID -19 pandemic: A Canadian Blood Services Stem Cell Registry analysis. **Vox Sanguinis**, [S.l.], v. 117, n. 9, p. 1121-1125, sep. 2022.

AMANI, B.; AMANI, B. Efficacy and safety of nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) for COVID-19: A rapid review and meta-analysis. **Journal of Medical Virology**, [S.l.], v. 95, n. 2, p. e28441, feb. 2023.

AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY. **ASH-ASTCT COVID-19 Vaccination for HCT and CAR T Cell Recipients: Frequently Asked Questions**. Disponível em: <<https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-vaccination-for-hct-and-car-t-cell-recipients>>. Acesso em: 08 nov. 2023.

AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY. **Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection**. 2022. Disponível em: <<https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-vaccination-for-hct-and-car-t-cell-recipients>>. Acesso em: 25 nov. 2023.



ANASETTI, C. et al. Peripheral-Blood Stem Cells versus Bone Marrow from Unrelated Donors. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 367, n. 16, p. 1487-1496, oct. 2012.

ANGELES MONTERO-FERNANDEZ, M.; PARDO-GARCIA, R. Histopathology features of the lung in COVID-19 patients. **Diagnostic Histopathology**, [S.l.], v. 27, n. 3, p. 123-127, mar. 2021.

ANGELINI, M. et al. Decrease of cancer diagnosis during COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Epidemiology**, [S.l.], v. 38, n. 1, p. 31-38, jan. 2023.

ANNIE, I.M. et al. Hematopoietic stem cell transplantation. In: **Abeloff's Clinical Oncology**. 6<sup>th</sup> edition. Editora: Blackwell Science (UK), 2020. p. 461-469.e3.

ARABI, YM. et al. Middle East Respiratory Syndrome. **N Engl J Med**, [S.l.], v. 376, n. 6, p. 584-594, feb. 2017.

ARDURA, M. et al. Addressing the Impact of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic on Hematopoietic Cell Transplantation: Learning Networks as a Means for Sharing Best Practices. **Biol Blood Marrow Transplant**, [S.l.], v. 26, n. 7, p. e147-e160, jul. 2020.

BACIGALUPO, A. et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. **Biol Blood Marrow Transplant**, [S.l.], v. 15, n. 12, p. 1628-33, dec. 2009.

BACKER, J.A. et al. Shorter serial intervals in SARS-CoV-2 cases with Omicron BA.1 variant compared with Delta variant, the Netherlands, 13 to 26 December 2021. **Eurosurveillance**, [S.l.], v. 27, n. 6, fev. 2022.

BAI, Y. et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. **JAMA**, [S.l.], v. 323, n. 14, p. 1406, apr. 2020.

BELTRAN GONZALEZ, J. L. et al. Efficacy and Safety of Ivermectin and Hydroxychloroquine in Patients with Severe COVID-19: A Randomized Controlled Trial. **Infectious Disease Reports**, [S.l.], v. 14, n. 2, p. 160-168, mar. 2022.

BERNO, G. et al. SARS-CoV-2 Variants Identification: Overview of Molecular Existing Methods. **Pathogens**, [S.l.], v. 11, n. 9, p. 1058, set. 2022.

BÖLL, B. et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). **Ann Hematol**, [S.l.], v. 100, n. 1, p. 239-259, jan. 2021.

BOUROUIBA, L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. **JAMA**, [S.l.], mar. 2020.

BUSCA, A. et al. Outcome of COVID-19 in allogeneic stem cell transplant recipients: Results from the EPICOVIDEHA registry. **Frontiers in Immunology**, [S.l.], v. 14, p. 1125030, 24 feb. 2023.

CARRERAS, E. et al. (EDS.). In: **The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies**. 7<sup>th</sup> ed. 2019 ed. Cham: Springer International Publishing: Imprint: Springer, 2019.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Symptom-Based Strategy to Discontinue Isolation for Persons with COVID-19: Decision Memo**, 2020. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/grc-740011>>. Acesso em: 15 jun. 2023.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Professionals**. 2023. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions>>. Acesso em: 09 nov. 2023.

CHATTERJEE, S. et al. Association of COVID-19 with Comorbidities: An Update. **ACS Pharmacology & Translational Science**, [S.l.], v. 6, n. 3, p. 334-354, mar. 2023.

CHEN, H. et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. **The Lancet**, [S.l.], v. 395, n. 10226, p. 809-815, mar. 2020.

CHENG, H.-Y. et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. **JAMA Internal Medicine**, [S.l.], v. 180, n. 9, p. 1156, sep. 2020.

CHESLEY, C.F. et al. Racial Disparities in Occult Hypoxemia and Clinically Based Mitigation Strategies to Apply in Advance of Technological Advancements. **Respiratory Care**, [S.l.], v. 67, n. 12, p. 1499-1507, dec. 2022.

CHILAMAKURI, R.; AGARWAL, S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. **Cells**, v. 10, n. 2, p. 206, jan. 2021.

CHRISTOPEIT, M. et al. Allogeneic stem cell transplantation in acute leukemia patients after COVID-19 infection. **Bone Marrow Transplantation**, [S.l.], v. 56, n. 6, p. 1478-1481, jun. 2021.

CHU, D.K. et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, [S.l.], v. 395, n. 10242, p. 1973-1987, jun. 2020.

CLÉMENCEAU, B. et al. Strong SARS-CoV-2 T-Cell Responses after One or Two COVID-19 Vaccine Boosters in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Recipients. **Cells**, [S.l.], v. 11, n. 19, p. 3010, sep. 2022.

CONFER, D.L.; MILLER, J.P.; CHELL, J.W.; Bone marrow and peripheral blood cell donors and donor registries. In: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, editors. *Thomas' hematopoietic cell transplantation*. 5<sup>th</sup> ed. Chichester: Wiley; 2016. p. 423-30.

COPELAN, E. A. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 354, n. 17, p. 1813-1826, apr. 2006.

- COREY, L. et al. SARS-CoV-2 Variants in Patients with Immunosuppression. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 385, n. 6, p. 562-566, aug. 2021.
- CORSO, M.C.M. et al. SARS-CoV-2 in children with cancer in Brazil: Results of a multicenter national registry. **Pediatric Blood & Cancer**, [S.l.], v. 68, n. 12, dec. 2021.
- DA COSTA, V.G.; MORELI, M.L.; SAIVISH, M.V. The emergence of SARS, MERS and novel SARS-2 coronaviruses in the 21st century. **Arch Virol**, [S.l.], v. 165, n. 7, p. 1517-1526, 2020.
- DASHRAATH, P. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [S.l.], v. 222, n. 6, p. 521-531, jun. 2020.
- DAUDT, L E. et al. COVID-19 in HSCT recipients: a collaborative study of the Brazilian Society of Marrow Transplantation (SBTMO). **Bone Marrow Transplantation**, [S.l.], v. 57, n. 3, p. 453-459, mar. 2022.
- DAVIS, H.E. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. **eClinicalMedicine**, [S.l.], v. 38, p. 101019, aug. 2021.
- DAVIS, H.E. et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. **Nature Reviews Microbiology**, [S.l.], v. 21, n. 3, p. 133-146, mar. 2023.
- DECARO, N. et al. COVID-19 from veterinary medicine and one health perspectives: What animal coronaviruses have taught us. *Res Vet Sci*, [S.l.], v. 131, p. 21-23, aug. 2020.
- DENKINGER, C. M. et al. Anti-SARS-CoV-2 antibody-containing plasma improves outcome in patients with hematologic or solid cancer and severe COVID-19: a randomized clinical trial. **Nature Cancer**, [S.l.], dec. 2022.
- DEVINE, S. et al. Cryopreservation of Allogeneic Hematopoietic Cell Grafts Did Not Adversely Affect Early Post-Transplant Survival during the First Six Months of the COVID-19 Pandemic. **Blood**, [S.l.], v. 138, n. Supplement 1, p. 2846-2846, nov. 2021.
- DIETZ, A.C. et al. Late Effects Screening Guidelines after Hematopoietic Cell Transplantation for Inherited Bone Marrow Failure Syndromes: Consensus Statement From the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects After Pediatric HCT. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, [S.l.], v. 23, n. 9, p. 1422-1428, sep. 2017.
- DINNES, J. et al. Rapid, point-of-care antigen tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S.l.], v. 2022, n. 7, jul. 2022.
- DIOVERTI, V. et al. Revised Guidelines for Coronavirus Disease 19 Management in Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapy Recipients (August 2022). **Transplantation and Cellular Therapy**, [S.l.], v. 28, n. 12, p. 810-821, dec. 2022.
- DOCHERTY, A.B. et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. **BMJ**, [S.l.], p. m1985, may. 2020.

DUARTE, F.B. et al. Comparative analysis of the data on the influence of the Sars-CoV-2 pandemic on bone marrow transplantation and the protocols adopted in Brazil between May and June 2020. **JBMTCCT**, [S.l.], v. 2, n. 1, p. 63-68, oct. 2020.

EBMT. Disponível em: <<https://www.ebmt.org/covid>>. Acesso em: 05 nov. 2023.

ENGLUM, B.R. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on diagnosis of new cancers: A national multicenter study of the Veterans Affairs Healthcare System. **Cancer**, [S.l.], v. 128, n. 5, p. 1048-1056, mar. 2022.

FARHADFAR, N. et al. Impact of autologous blood transfusion after bone marrow harvest on unrelated donor's health and outcome: a CIBMTR analysis. **Bone Marrow Transplantation**, [S.l.], v. 55, n. 11, p. 2121-2131, nov. 2020.

FOR THE EUROPEAN SOCIETY FOR BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION et al. The challenge of COVID-19 and hematopoietic cell transplantation; EBMT recommendations for management of hematopoietic cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy. **Bone Marrow Transplantation**, [S.l.], v. 55, n. 11, p. 2071-2076, nov. 2020.

FOSBØL, E.L. et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality. **JAMA**, [S.l.], v. 324, n. 2, p. 168, jul. 2020.

GANDHI, R.T.; LYNCH, J.B.; DEL RIO, C. Mild or Moderate Covid-19. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 383, n. 18, p. 1757-1766, oct. 2020.

GARNICA, M. et al. COVID-19 in hematology: data from a hematologic and transplant unit. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, [S.l.], v. 42, n. 4, p. 293-299, oct. 2020.

GIL, L.; STYCZYNSKI, J.; KOMARNICKI, M. Infectious complication in 314 patients after high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: risk factors analysis and outcome. **Infection**, [S.l.], v. 35, n. 6, p. 421-7, 2007.

GOLDSMITH, C.S. et al. Ultrastructural Characterization of SARS Coronavirus. **Emerging Infectious Diseases**, [S.l.], v. 10, n. 2, p. 320-326, fev. 2004.

GORIN, N. C. Bone Marrow Harvesting for HSCT. In: CARRERAS, E. et al. (Eds.). **The EBMT Handbook**. Cham: Springer International Publishing, 2019. p. 109-115.

GRASSELLI, G. et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. **JAMA**, [S.l.], v. 323, n. 16, p. 1574, apr. 2020.

GUAN, W. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 30 apr. 2020.

HCA LUNG BIOLOGICAL NETWORK et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. **Nature Medicine**, [S.l.], v. 26, n. 5, p. 681-687, may. 2020.

HE, X. et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. **Nature Medicine**, [S.l.], v. 26, n. 5, p. 672-675, may. 2020.

HELMS, J. et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 382, n. 23, p. 2268-2270, jun. 2020.

HILL, J.A. et al. SARS-CoV-2 vaccination in the first year after allogeneic hematopoietic cell transplant: a prospective, multicentre, observational study. **eClinicalMedicine**, [S.l.], v. 59, p. 101983, may. 2023.

HOFFMANN, M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, [S.l.], v. 181, n. 2, p. 271- 280.e8, apr. 2020.

HOLLER, E.; GREINIX, H.; ZEISER, R. Acute Graft-Versus-Host Disease. In: CARRERAS, E. et al. (Eds.). **The EBMT Handbook**. Cham: Springer International Publishing, 2019. p. 323-330.

HOLTICK, U. et al. Bone marrow versus peripheral blood allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, apr. 2014.

HOPMAN, R.K.; DIPERSIO, J.F. Advances in stem cell mobilization. **Blood Reviews**, [S.l.], v. 28, n. 1, p. 31-40, jan. 2014.

HOROWITZ, M. M. Uses and Growth of Hematopoietic Cell Transplantation. Em: **Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, I, Fifth Edition**. [s.l.] John Wiley & Sons, Ltd., 2015.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, [S.l.], v. 395, n. 10223, p. 497-506, fev. 2020.

ICICT - Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde. **Monitora Covid-19**. Disponível em: <<https://bigdata-covid19.icict.fiocruz.br/>>. Acessado em: 27 jun. 2023.

INCA. **REDOME**. Disponível em: <<https://redome.inca.gov.br>>. Acesso em: 15 dez. 2023.

JACOFISKY, D.; JACOFISKY, E.M.; JACOFISKY, M. Understanding Antibody Testing for COVID-19. **The Journal of Arthroplasty**, [S.l.], v. 35, n. 7, p. S74-S81, jul. 2020.

JOHNS HOPKINS UNIVERSITY & MEDICINE. **Understanding Vaccination Progress**. Disponível em: <<https://coronavirus.jhu.edu/vaccines/international>>. Acesso em: 08 nov. 2023.

JORIS, D. et al. Impact of COVID-19 Pandemic on Global Unrelated Stem Cell Donations in 2020-Report from World Marrow Donor Association. **Blood**, [S.l.], v 138, n. Sup.1, p. 3887-3891, nov. 2020.

KANDA, Y. et al. Cryopreservation of Unrelated Hematopoietic Stem Cells from a Blood and Marrow Donor Bank During the COVID-19 Pandemic: A Nationwide Survey by the Japan Marrow Donor Program. **Transplantation and Cellular Therapy**, [S.l.], v. 27, n. 8, p. 664.e1-664.e6, aug. 2021.

KANTAUSKAITE, M. et al. Intensity of mycophenolate mofetil treatment is associated with an impaired immune response to SARS-CoV-2 vaccination in kidney transplant recipients. **American Journal of Transplantation**, [S.l.], v. 22, n. 2, p. 634–639, feb. 2022.

KHADDOUR, K.; HANA, C.K.; MEWAWALLA, P. **Hematopoietic Stem Cell Transplantation**. 2023 May 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; jan. 2024.

KLEIN, J. et al. **Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling**. [s.l.] Infectious Diseases (except HIV/AIDS), 10 aug. 2022. Disponível em: <<http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.08.09.22278592>>. Acessado em: 19 jul. 2023.

KLOK, F. A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. **Thrombosis Research**, [S.l.], v. 191, p. 145-147, jul. 2020.

KONINGS, F. et al. SARS-CoV-2 Variants of Interest and Concern naming scheme conducive for global discourse. **Nature Microbiology**, [S.l.], v. 6, n. 7, p. 821-823, jun. 2021.

KÖRBLING, M.; FREIREICH, E. J. Twenty-five years of peripheral blood stem cell transplantation. **Blood**, [S.l.], v. 117, n. 24, p. 6411-6416, jun. 2011.

KUBALL, J.; BOELENS, J.J. Clinical and Biological Concepts for Mastering Immune Reconstitution After HSCT: Toward Practical Guidelines and Greater Harmonization. In: CARRERAS, E. et al. (Eds.). **The EBMT Handbook**. Cham: Springer International Publishing, 2019. p. 69-74.

LACOMBE, K. et al. **COVID-19 convalescent plasma to treat hospitalised COVID-19 patients with or without underlying immunodeficiency**. [S.l.] Infectious Diseases (except HIV/AIDS). 2022. Disponível em: <<http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.08.09.22278329>>. Acesso em: 21 jul. 2023.

LAN, J. et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. **Nature**, [S.l.], v. 581, n. 7807, p. 215-220, may. 2020.

LAUER, S.A. et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. **Ann Intern Med**, [S.l.], v. 172, n. 9, p. 577-582, may. 2020.

LECHIEN, J. R. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, [S.l.], v. 277, n. 8, p. 2251-2261, aug. 2020.

LEE, L.Y.W. et al. Vaccine effectiveness against COVID-19 breakthrough infections in patients with cancer (UKCCEP): a population-based test-negative case-control study. **The Lancet Oncology**, [S.l.], v. 23, n. 6, p. 748-757, jun. 2022.

LEWIS, D. Is the coronavirus airborne? Experts can't agree. **Nature**, [S.l.], v. 580, n. 7802, p. 175-175, abr. 2020.

LI, Z. et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. **Journal of Medical Virology**, [S.l.], v. 92, n. 9, p. 1518-1524, set. 2020.

LJUNGMAN, P. et al. The challenge of COVID-19 and hematopoietic cell transplantation; EBMT recommendations for management cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy. **Bone Marrow Transplantation**, [S.l.], v. 55, p. 2071-2076, may. 2020.

LJUNGMAN, P. et al. COVID-19 and stem cell transplantation; results from an EBMT and GETH multicenter prospective survey. **Leukemia**, [S.l.], v. 35, n. 10, p. 2885-2894, oct. 2021.

LORENTE-GONZÁLEZ, M.; SUAREZ-ORTIZ, M.; LANDETE, P. Evolution and Clinical Trend of SARS-CoV-2 Variants. **Open Respiratory Archives**, [S.l.], v. 4, n. 2, p. 100169, abr. 2022.

LU, R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The Lancet**, [S.l.], v. 395, n. 10224, p. 565-574, fev. 2020.

LUO, C. et al. Efficacy of hematopoietic stem cell mobilization regimens in patients with hematological malignancies: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. **Stem Cell Research & Therapy**, [S.l.], v. 13, n. 1, p. 123, mar. 2022.

LUO, G.; MCHENRY, M.L.; LETTERIO, J.J. Estimating the prevalence and risk of COVID-19 among international travelers and evacuees of Wuhan through modeling and case reports. **PLoS One**, [S.l.], v. 15, n. 6, p. e0234955, jun. 2020.

MAJOOR, K.; VORSELAARS, A.D.M. Home monitoring of coronavirus disease 2019 patients in different phases of disease. **Curr Opin Pulm Med**, [S.l.], v. 29, n. 4, p. 293-301, jul. 2023.

MALEK, A.E. et al. Immune reconstitution and severity of COVID-19 among hematopoietic cell transplant recipients. **Transplant Infectious Disease**, [S.l.], v. 23, n. 4, aug. 2021.

MARTÍNEZ, J.C. et al. COVID-19 in Patients with Hematologic Malignancies: Outcomes and Options for Treatments. **Acta Haematologica**, [S.l.], v. 145, n. 3, p. 244-256, 2022.

MELAMED, E. et al. Multidisciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of neurologic sequelae in patients with post-acute sequelae of SARS-CoV -2 infection (PASC). **PM&R**, [S.l.], v. 15, n. 5, p. 640-662, may. 2023.

MENG, Y. et al. Cancer history is an independent risk factor for mortality in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score-matched analysis. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 13, n. 1, p. 75, dec. 2020.

MIDDELDORP, S. et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, [S.l.], v. 18, n. 8, p. 1995-2002, aug. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **COVID-19 no Brasil**. Disponível em: <[https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19\\_html/covid-19\\_html.html](https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html)>. Acesso em: 21 nov. 2023.

MISHRA, M. et al. A Short Series of Case Reports of COVID-19 in Immunocompromised Patients. **Viruses**, [S.l.], v. 14, n. 5, p. 934, abr. 2022.

MITCHELL, M.B. et al. Smell and Taste Loss Associated with COVID -19 Infection. **The Laryngoscope**, [S.l.], p. lary.30802, jun. 2023.

MONTEIRO, G.T.R. **Pesquisa em saúde pública: como desenvolver e validar instrumentos de 2013. Coleta de dados**. 1ª ed, Curitiba: Appris, 2013.

MUSHTAQ, M.U. et al. Impact of SARS-CoV-2 in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Recipients. **Transplantation and Cellular Therapy**, [S.l.], v. 27, n. 9, p. 796.e1-796.e7, sep. 2021.

NAGLER, A.; SHIMONI, A. Conditioning. In: CARRERAS, E. et al. (Eds.). **The EBMT Handbook**. Cham: Springer International Publishing, 2019. p. 99-107.

NAJJAR-DEBBINY, R. et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. **Clinical Infectious Diseases**, [S.l.], v. 76, n. 3, p. e342-e349, feb. 2023.

NAM, T.-W. et al. An unusual complication of sacral nerve root injury following bone marrow harvesting: a case report. **BMC Cancer**, [S.l.], v. 19, n. 1, p. 347, dec. 2019.

NARANBHAI, V. et al. Immunogenicity and Reactogenicity of SARS-CoV-2 Vaccines in Patients With Cancer: The CANVAX Cohort Study. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, [S.l.], v. 40, n. 1, p. 12-23, jan. 2022.

NAWAS, M.T. et al. Cellular Therapy During COVID-19: Lessons Learned and Preparing for Subsequent Waves. **Transplantation and Cellular Therapy**, [S.l.], v. 27, n. 5, p. 438.e1-438.e6, may. 2021.

NIEDERWIESER, D. et al. One and a half million hematopoietic stem cell transplants: continuous and differential improvement in worldwide access with the use of non-identical family donors. **Haematologica**, [S.l.], v. 107, n. 5, p. 1045-1053, may. 2022.

NIH - National Institute of Health. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines**. 2023. Disponível em: <<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>> Acesso em: 25 nov. 2023.



OMS - Organização Mundial da Saúde. 2014. Disponível em: <<https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/body-mass-index>>. Acesso em: 25 nov. 2023.

OMS - Organização Mundial de Saúde. **WHO COVID-19 dashboard**. 2023. Disponível em: <<https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>>. Acesso em: 02 ago. 2023.

OUR WORLD IN DATA. **Total COVID-19 vaccine doses administered**. Disponível em: <<https://ourworldindata.org/grapher/cumulative-covid-vaccinations>>. Acesso: 20 out. 2023.

PAHNKE, S. et al. Cancer incidence in healthy Swedish peripheral blood stem cell donors. **Bone Marrow Transplantation**, [S.l.], v. 57, n. 5, p. 795-802, may. 2022.

PARMAR, G. et al. The Effect of the COVID-19 Pandemic on Unrelated Allogeneic Hematopoietic Donor Collections and Safety. **Current Oncology**, [S.l.], v. 30, n. 3, p. 3549-3556, mar. 2023.

PASRIJA, R.; NAIME, M. The deregulated immune reaction and cytokines release storm (CRS) in COVID-19 disease. **International Immunopharmacology**, [S.l.], v. 90, p. 107225, jan. 2021.

PASSAMONTI, F. et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. **The Lancet Haematology**, [S.l.], v. 7, n. 10, p. e737-e745, out. 2020.

PASSWEG, J.R. 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 Transplantation**, [S.l.], v. 58, n. 6, p. 647-658, jun. 2023.

PASSWEG, J.R. 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 Transplantation**, [S.l.], v. 57, n. 5, p. 742-752, may. 2022.

PETERSDORF, E.W. Mismatched unrelated donor transplantation. **Semin Hematol**, [S.l.], v. 53, n. 4, p. 230-236, oct. 2016.

PIÑANA, J.L. et al. Risk factors and outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. **Experimental Hematology & Oncology**, [S.l.], v. 9, n. 1, p. 21, dez. 2020.

PODER JUDICIÁRIO RJ. **Consulta de Nascimentos e Óbitos**. 2023. Disponível em: <<https://www4.tjrj.jus.br/Portal-Extrajudicial/CNO>>. Acesso em: 18 nov. 2023.

PROAL, A.D.; VANELZAKKER, M.B. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. **Frontiers in Microbiology**, [S.l.], v. 12, p. 698169, jun. 2021.

PROKOPISHYN, N.L. et al. The Concentration of Total Nucleated Cells in Harvested Bone Marrow for Transplantation Has Decreased over Time. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, [S.l.], v. 25, n. 7, p. 1325-1330, jul. 2019.

RAFII, H. et al. Umbilical cord blood transplants facilitated by the French cord blood banks network. On behalf of the Agency of Biomedicine, Eurocord and the French society of bone marrow transplant and cell therapy (SFGM-TC). **Bone Marrow Transplantation**, [S.l.], v. 56, n. 10, p. 2497-2509, oct. 2021.

RAMESH, S. et al. Emerging SARS-CoV-2 Variants: A Review of Its Mutations, Its Implications and Vaccine Efficacy. **Vaccines**, [S.l.], v. 9, n. 10, p. 1195, oct. 2021.

REKHA, M.S. et al. Covid 19: A Comprehensive Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, [S.l.], v. 72, n. 1, jan. 2022.

RICHARDSON, S. et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. **JAMA**, [S.l.], v. 323, n. 20, p. 2052, may. 2020.

RIPHAGEN, S. et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. **The Lancet**, [S.l.], v. 395, n. 10237, p. 1607-1608, may. 2020.

ROBILOTTI, E.V. et al. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer. **Nature Medicine**, [S.l.], v. 26, n. 8, p. 1218-1223, aug. 2020.

RUBIN, L.G. et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, [S.l.], v. 58, n. 3, p. e44-100, feb. 2014.

SALVINI, M. et al. Immunogenicity and clinical efficacy of anti-SARS-CoV-2 vaccination in patients with hematological malignancies: Results of a prospective cohort study of 365 patients. **Am J Hematol**, [S.l.], v. 97, n. 8, p. E321-E324, aug. 2022.

SANDMAIER, B.M.; STORB, R. Reduced-intensity Allogeneic Transplantation Regimens. In: FORMAN, S. J. et al. (Eds.). **Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2016. p. 232-246.

SHAH, G.L. et al. Favorable outcomes of COVID-19 in recipients of hematopoietic cell transplantation. **Journal of Clinical Investigation**, [S.l.], v. 130, n. 12, p. 6656-6667, nov. 2020.

SHAHZAD, M. et al. Impact of COVID-19 in hematopoietic stem cell transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. **Transplant Infectious Disease**, [S.l.], v. 24, n. 2, apr. 2022.

SHARMA, A. et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: an observational cohort study. **The Lancet Haematology**, [S.l.], v. 8, n. 3, p. e185-e193, mar. 2021.

SHIMOSATO, Y. et al. Allogeneic Bone Marrow Transplantation versus Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Hematologic Malignancies in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, [S.l.], v. 26, n. 1, p. 88-93, jan. 2020.

SIRINOGLU DEMIRIZ, I.; TEKGUNDUZ, E.; ALTUNTAS, F. What Is the Most Appropriate Source for Hematopoietic Stem Cell Transplantation? Peripheral Stem Cell/Bone Marrow/Cord Blood. **Bone Marrow Research**, [S.l.], v. 2012, p. 1-5, sep. 2012.

SNOWDEN, J. A. et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. **Bone Marrow Transplantation**, [S.l.], v. 57, n. 8, p. 1217-1239, aug. 2022.

STANLEY, K. et al. Haploidentical hematopoietic cell transplantation is even more advantageous during the COVID-19 pandemic. **Pediatric Transplantation**, [S.l.], v. 25, n. 3, p. e14004, may. 2021.

STRASFELD, L. COVID-19 and HSCT (Hematopoietic stem cell transplant). **Best Practice & Research Clinical Haematology**, [S.l.], v. 35, n. 3, p. 101399, sep. 2022.

SUN, J. et al. Prolonged Persistence of SARS-CoV-2 RNA in Body Fluids. **Emerging Infectious Diseases**, [S.l.], v. 26, n. 8, p. 1834-1838, aug. 2020.

TAN, C. et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. **Journal of Medical Virology**, [S.l.], v. 92, n. 7, p. 856-862, jul. 2020.

TANG, N. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, [S.l.], v. 18, n. 4, p. 844-847, apr. 2020.

TARHINI, H. et al. Long-Term Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infectiousness Among Three Immunocompromised Patients: From Prolonged Viral Shedding to SARS-CoV-2 Superinfection. **The Journal of Infectious Diseases**, [S.l.], v. 223, n. 9, p. 1522-1527, may. 2021.

THACHIL, J. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, [S.l.], v. 18, n. 5, p. 1023-1026, may. 2020.

THAWEETHAI, T. et al. Development of a Definition of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. **JAMA**, [S.l.], v. 329, n. 22, p. 1934, jun. 2023.

THE RECOVERY COLLABORATIVE GROUP. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 384, n. 8, p. 693-704, feb. 2021.

THEOHARIDES, T.C. Dexamethasone for COVID-19? Not so fast. **Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents**, [S.l.], v. 34, n. 4, aug. 2020.

THOMAS, E.D. et al. Bone-Marrow Transplantation: (First of Two Parts). **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 292, n. 16, p. 832-843, apr. 1975.

THOMAS, E.D.; BLUME, K.G. Historical markers in the development of allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, [S.l.], v. 5, n. 6, p. 341-346, dec. 1999.

TOMBLYN, M. et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. **Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, [S.l.], v. 15, n. 10, p. 1143-1238, oct. 2009.

UDUGAMA, B. et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. **ACS Nano**, [S.l.], v. 14, n. 4, p. 3822-3835, apr. 2020.

UEDA OSHIMA, M. et al. Blood and marrow transplantation during the emerging COVID-19 pandemic: the Seattle approach. **Bone Marrow Transplantation**, [S.l.], v. 56, n. 2, p. 305-313, feb. 2021.

VALBUENA, V.S. M. et al. Racial bias and reproducibility in pulse oximetry among medical and surgical inpatients in general care in the Veterans Health Administration 2013-19: multicenter, retrospective cohort study. **BMJ**, [S.l.], p. e069775, jul. 2022.

VALCÁRCEL, D.; SUREDA, A. Graft Failure. In: CARRERAS, E. et al. (Eds.). **The EBMT Handbook**. Cham: Springer International Publishing, 2019. p. 307-313.

VALENTINI, C.G. et al. Coronavirus disease 2019 pandemic and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single center reappraisal. **Cytotherapy**, [S.l.], v. 23, n. 7, p. 635-640, jul. 2021.

VAN DOREMALEN, N. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 382, n. 16, p. 1564-1567, apr. 2020.

VARMA, A. et al. COVID-19 infection in hematopoietic cell transplantation: age, time from transplant and steroids matter. **Leukemia**, [S.l.], v. 34, n. 10, p. 2809-2812, oct. 2020.

VERDONI, L. et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. **The Lancet**, [S.l.], v. 395, n. 10239, p. 1771-1778, jun. 2020.

WANG, C. et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. **The Lancet**, [S.l.], v. 395, n. 10223, p. 470-473, feb. 2020.

WATSON, O.J. et al. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. **The Lancet Infectious Diseases**, [S.l.], v. 22, n. 9, p. 1293-1302, sep. 2022.

WEI, W. E. et al. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, [S.l.], v. 69, n. 14, p. 411-415, apr. 2020.

WEN, W. et al. Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19: a meta-analysis. **Annals of Medicine**, [S.l.], v. 54, n. 1, p. 516-523, dec. 2022.

WHO TEAM TECHNICAL ADVISORY GROUP ON SARS-COV-2 VIRUS EVOLUTION. **Updated working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants, 17 August 2023.** [s.d.]. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/m/item/updated-working-definitions-and-primary-actions-for--sars-cov-2-variants>>. Acesso em: 28 set. 2023.

WIERSINGA, W.J. et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **JAMA**, [S.l.], v. 324, n. 8, p. 782, aug. 2020.

WOLF, J. et al. The impact of COVID-19 on related-donor allogeneic stem cell harvest: A British Society of Blood and Marrow Transplantation and Cellular Therapy survey. **Br J Haematol**, [S.l.], v. 198, n. 4, p. 51-53, jun. 2022.

WÖLFEL, R. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. **Nature**, [S.l.], v. 581, n. 7809, p. 465-469, may. 2020.

WONG, A.-K.I. et al. Analysis of Discrepancies Between Pulse Oximetry and Arterial Oxygen Saturation Measurements by Race and Ethnicity and Association With Organ Dysfunction and Mortality. **JAMA Network Open**, [S.l.], v. 4, n. 11, p. e2131674, nov. 2021.

WOREL, N. et al. Changes in Hematopoietic Cell Transplantation Practices in Response to COVID-19: A Survey from the Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation. **Transplantation and Cellular Therapy**, [S.l.], v. 27, n. 3, p. 270.e1-270.e6, mar. 2021.

WRITING COMMITTEE FOR THE REMAP-CAP INVESTIGATORS, et al. Effect of Convalescent Plasma on Organ Support-Free Days in Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, [S.l.], v. 326, n. 17, p. 1690, nov. 2021.

XHAARD, A. et al. Risk factors for a severe form of COVID-19 after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie cellulaire (SFGM-TC) multicentre cohort study. **British Journal of Haematology**, [S.l.], v. 192, n. 5, mar. 2021.

XU, Z. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **The Lancet Respiratory Medicine**, [S.l.], v. 8, n. 4, p. 420-422, apr. 2020.

ZAKI, A. M. et al. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 367, n. 19, p. 1814-1820, nov. 2012.

ZANZA, C. et al. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. **Medicina**, [S.l.], v. 58, n. 2, p. 144, jan. 2022.

ZENG, L. et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. **JAMA Pediatrics**, [S.l.], v. 174, n. 7, p. 722, 1 jul. 2020.

ZHU, N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 382, n. 8, p. 727-733, feb. 2020.

## APÊNDICE A - Questionário em formato de escala de *Likert*

Questionário baseado na escala de *Likert* para os funcionários frente a COVID-19 e outras viroses respiratórias

### Recomendações gerais

- Uso de máscaras é obrigatório para pacientes e funcionários na unidade de TMO

- Concordo plenamente
- Concordo parcialmente
- Discordo parcialmente
- Discorda totalmente

2- Só será permitida a presença de acompanhantes e visitas de pacientes devidamente vacinados, com as doses de reforço e mediante comprovante de vacinação, além de não estarem com nenhum sintoma gripal.

- Concordo plenamente
- Concordo parcialmente
- Discordo parcialmente
- Discorda totalmente

3- Mesmo com a decretação do fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) referente à COVID-19, em 5 maio de 2023 pela OMS, todos os doadores de medula óssea deverão colher exame de COVID-19 (PCR ou antígeno) e deverão permanecer com o paciente desde a internação até o dia da coleta das células-tronco hematopoiéticas. Em caso de impossibilidade de o doador ficar todos estes dias na unidade (cerca de 5 a 7 dias), será feito coleta das células tronco em data anterior ao transplante, sendo que o material será congelado para posteriormente ser infundido no paciente.

- Concordo plenamente
- Concordo parcialmente
- Discordo parcialmente
- Discorda totalmente

4-Em caso de impossibilidade de o doador ficar todos estes dias na unidade (cerca de 5 a 7 dias), será feito coleta das células tronco em data anterior ao transplante, sendo que o material será congelado para posteriormente ser infundido no paciente.

- Concordo plenamente
- Concordo parcialmente
- Discordo parcialmente
- Discorda totalmente

5 – No caso de transplantes com doadores não aparentados, todos os doadores terão as células-tronco hematopoiéticas coletadas antes do início do condicionamento do paciente.

- Concordo plenamente
- Concordo parcialmente
- Discordo parcialmente
- Discorda totalmente

Recomendações para pacientes sintomáticos:

- Todo paciente candidato ao transplante ou já transplantado que apresentar sintomas respiratórios será atendido em consultório separado dos demais, colhido exame de COVID-19 e será fornecido máscara N95. Também será realizado uma tomografia de tórax para melhor avaliação deste paciente. Será feita a coleta de swab nasal para patógenos respiratórios, incluindo o COVID-19. Em caso de positividade do exame e sintomas leves, paciente será encaminhado ao domicílio com orientação de permanecer em isolamento por 7 dias e orientações quanto à piora dos sintomas e também será fornecido máscara N95 aos acompanhantes. Também será recomendado não usar transporte público, na medida do possível.
  - Concordo plenamente
  - Concordo parcialmente
  - Discordo parcialmente
  - Discorda totalmente
  
- Os pacientes serão orientados para distanciamento social e procedimentos de higiene das mãos. Em casos de maior gravidade, será buscado leito fora da unidade ou em outros hospitais. Não havendo leitos disponíveis, os pacientes ficarão internados em isolamento respiratório na unidade de transplante, nos leitos sem filtro HEPA e sem pressão positiva

(dispomos de 4 leitos).

- Concordo plenamente
- Concordo parcialmente
- Discordo parcialmente
- Discorda totalmente

Recomendações para pacientes candidatos ao transplante:

- Como medida preventiva, pacientes serão aconselhados a evitar aglomerações nos 14 dias anteriores à internação, além de reforço nas medidas de higiene das mãos e, se possível, evitar transporte público.
  - Concordo plenamente
  - Concordo parcialmente
  - Discordo parcialmente
  - Discorda totalmente
  
- Em caso de paciente apresentar teste positivo para COVID-19 antes da internação, será adiado o transplante por 14 ou 30 dias, dependendo da urgência/gravidade da doença de base do paciente e será feito novo exame antes da internação.
  - Concordo plenamente
  - Concordo parcialmente
  - Discordo parcialmente
  - Discorda totalmente

Observação:

As recomendações poderão ser modificadas de acordo com a evolução da pandemia.

**Fonte:**

SBTMO 2022. Diretrizes de uma unidade de TMO frente a pandemia, setembro 2021  
*Meeting the demand for unrelated donors in the midst of the Covid-19 pandemic: rapid adaptation by the national Marrow Donor Program and its network partners*



*ensured a safe supply of donor's product. Transplantation and cellular therapy,  
December 11, 2020*

Coronavirus disease COVID-19: EBMT 2022

Recommendations version 16-may, 27

## APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Funcionários)



### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Funcionário)

#### Fluxo de medida a serem adotadas na entrada de pacientes na unidade de transplantes frente ao COVID-19 e outros vírus respiratórios.

Você está sendo convidado (a) a participar de um estudo que visa criar um fluxo de atendimento frente a viroses respiratórias, incluindo COVID-19, para pacientes que chegam a unidade de transplante de medula óssea, dentro de uma tese de mestrado (Impacto da Pandemia de COVID-19 numa unidade de transplante de medula óssea).

Você poderá concordar ou discordar parcial ou totalmente das medidas.

Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tem esse nome porque você só deve aceitar participar desse estudo depois de ter lido e entendido esse documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa sobre quaisquer dúvidas que você tenha. Caso haja alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável por obter esse consentimento, para maiores esclarecimentos. Se você tiver dúvidas depois de ler essas informações, entre em contato com o pesquisador responsável.

Após receber todas as informações, e todas as dúvidas terem sido esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento por escrito, caso concorde em participar.

A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará quaisquer penalidades ou prejuízos. Você poderá retirar seu consentimento e qualquer momento sem qualquer prejuízo. Em caso de você decidir interromper sua participação na pesquisa, o pesquisador deve ser comunicado.

#### GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

\_\_\_\_\_  
Rubrica do participante

\_\_\_\_\_  
Rubrica do investigador responsável

A pessoa responsável pela obtenção desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e se colocou à disposição para responder às suas perguntas sempre que tiver dúvidas. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA, que está formado por profissionais de diferentes áreas, que revisam os projetos de pesquisa que envolvem seres humanos, para garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos as pessoas que se voluntariam à participar destes.

#### CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito da solicitação de participação neste estudo. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas, para assegurar meu anonimato. Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.



\_\_\_\_\_  
Nome e Assinatura do Participante

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Nome e Assinatura do Responsável Legal/Testemunha  
Imparcial  
(quando pertinente)

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Data

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes desta pesquisa ao funcionário indicado acima. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente para a participação desta pesquisa.

\_\_\_\_\_  
Nome e Assinatura do Responsável pela obtenção do termo

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Rubrica do participante ou  
Representante legal

\_\_\_\_\_  
Rubrica do investigador responsável

## APÊNDICE C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Comitê de Especialistas)

www.inca.gov.br



### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Comitê de especialistas)

Fluxo de medidas a serem adotadas na entrada de pacientes na unidade de transplantes frente ao COVID-19 e outros vírus respiratórios

Você está sendo convidado (a) a participar de um estudo que visa a criar um fluxo de atendimento frente a viroses respiratórias, incluindo a COVID-19, para pacientes que chegam a unidade de transplante de medula óssea, dentro de uma tese de mestrado (Impacto da pandemia de Covid-19 numa unidade de transplante de medula óssea).

Você poderá concordar ou discordar parcial ou totalmente das medidas.

Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (endereço ao Comitê de Especialistas) com o objetivo de definir recomendações em que houve alguma discordância nos questionários entregues aos funcionários. Ele tem esse nome porque você só deve aceitar participar deste estudo depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa sobre quaisquer dúvidas que você tenha. Caso haja alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para maiores esclarecimentos.. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com o pesquisador responsável.

Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento por escrito, caso concorde em participar.

A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará quaisquer penalidades ou prejuízos . Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento sem qualquer prejuízo. Em caso de você decidir interromper sua participação na pesquisa, o pesquisador deve ser comunicado

### GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

---

Rubrica do participante

---

Rubrica do investigador  
responsável

Página 1 de 2



A pessoa responsável pela obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e se colocou à disposição para responder às suas perguntas sempre que tiver novas dúvidas. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA, que está formado por profissionais de diferentes áreas, que revisam os projetos de pesquisa que envolvem seres humanos, para garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todas as pessoas que se voluntariam à participar destes

#### CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito da solicitação de participação neste estudo. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas para assegurar o meu anonimato.

Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Nome e Assinatura do participante	/ / Data
-----------------------------------	-------------

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes desta pesquisa ao especialista indicado acima. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste especialista para a participação desta pesquisa.

Nome e Assinatura do Responsável pela obtenção do Termo	/ / Data
---	-------------

\_\_\_\_\_  
Rubrica do participante

\_\_\_\_\_  
Rubrica do investigador responsável  
Página 2 de 2

## APÊNDICE D - Questões endereçadas ao Comitê de especialistas

Questões endereçadas ao Comitê de especialistas nos tópicos de concordância parcial ou discordância que foram respondidas pelos funcionários da Unidade CEMO.

### Recomendações gerais

- Uso de máscaras é obrigatório para pacientes e funcionários na unidade de TMO.

- Concordo plenamente
- Concordo parcialmente
- Discordo parcialmente
- Discorda totalmente

2- Só será permitida a presença de acompanhantes e visitas de pacientes devidamente vacinados, (mediante comprovante de vacinação), além de não estarem com nenhum sintoma gripal.

- Concordo plenamente
- Concordo parcialmente
- Discordo parcialmente
- Discorda totalmente

3 Mesmo com a decretação do fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) referente à COVID-19, em 5 maio de 2023 pela OMS, todos os doadores de medula óssea deverão colher exame de COVID-19-19 (PCR ou antígeno) e deverão permanecer com o paciente desde a internação até o dia da coleta das células tronco hematopoiéticas.

- Concordo plenamente
- Concordo parcialmente
- Discordo parcialmente
- Discorda totalmente

Observação:

As recomendações poderão ser modificadas de acordo com a evolução da pandemia.

**Fonte:**

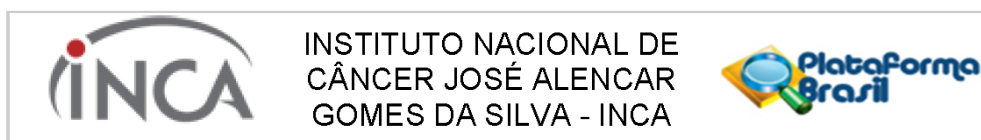
SBTMO 2022. Diretrizes de uma unidade de TMO frente a pandemia, setembro 2021

*Meeting the demand for unrelated donors in the midst of the COVID-19-19 pandemic: rapid adaptation by the national Marrow Donor Program and its network partners ensured a safe supply of donor's product. Transplantation and cellular therapy, December 11, 2020*

Coronavirus disease COVID-19-19: EBMT 2022

Recommendations version 16-may, 27

## ANEXO A - Aprovação do CEP do INCA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** IMPACTO DA PANDEMIA DO VÍRUS SAR-COV -2 EM UMA UNIDADE DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA: Elaboração de um plano estratégico para atendimento dos pacientes, doadores e funcionários.

**Pesquisador:** DECIO LERNER

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 50955321.3.0000.5274

**Instituição Proponente:** Centro de Transplante de Medula Óssea

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.027.627

#### Apresentação do Projeto:

Conforme o Parecer Consubstanciado do CEP-INCA no. 5.008.484, de 30/09/2021.

#### Objetivo da Pesquisa:

Conforme o Parecer Consubstanciado do CEP-INCA no. 5.008.484, de 30/09/2021.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme o Parecer Consubstanciado do CEP-INCA no. 5.008.484, de 30/09/2021.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme o Parecer Consubstanciado do CEP-INCA no. 5.008.484, de 30/09/2021.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme o Parecer Consubstanciado do CEP-INCA no. 5.008.484, de 30/09/2021.

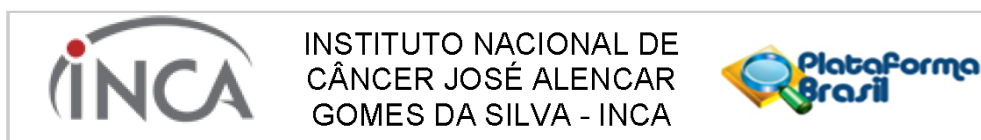
#### Recomendações:

ORIENTAÇÕES GERAIS PARA A CONDUÇÃO DE PROTOCOLOS DE PESQUISA NO CENÁRIO DA COVID-19 (Comunicado Conep - SEI/MS – 0014765796):

a. Aconselha-se a adoção de medidas para a prevenção e gerenciamento de todas as atividades de pesquisa, garantindo-se as ações primordiais à saúde, minimizando prejuízos e potenciais riscos, além de prover cuidado e preservar a integridade e assistência dos participantes e da equipe de pesquisa.

**Endereço:** RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204  
**Bairro:** CENTRO **CEP:** 20.231-092  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br





Continuação do Parecer: 5.027.627

b. Em observância às dificuldades operacionais decorrentes de todas as medidas impostas pela pandemia do SARS-CoV-2 (Covid-19), é necessário zelar pelo melhor interesse do participante da pesquisa, mantendo-o informado sobre as modificações do protocolo de pesquisa que possam afetá-lo, principalmente se houver ajuste na condução do estudo, cronograma ou plano de trabalho.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Seguem pendências, respostas e análises, na ordem que segue:

Pendência:

1- Nos arquivos "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1808671.pdf", bem como "Projeto\_12\_08\_21.docx":

1.1 - Para efeito de maior compreensão de procedimentos e proteção aos participantes, pede-se esclarecer como se dará inclusão de informações acerca de profissionais testados positivo em período (por exemplo, via DISAT?). E, ainda, esclarecer se haverá de fato inclusão de doadores na amostra, como texto de documentos referidos inicialmente sugere.

Resposta:

(não foi possível copiar aqui resposta apresentada em documento anexo, a qual entretanto é bastante elucidativa)

Análise: pendência atendida.

Pendência:

2- No arquivo "formulario\_Estudos\_INCA.pdf":

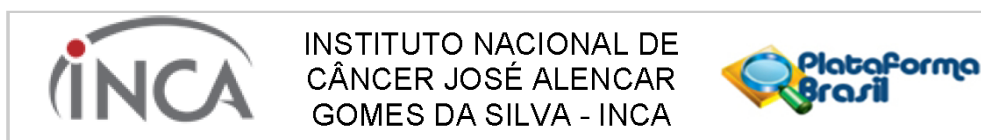
2.1 - Pede-se apresentar nome e vínculo de orientador de Projeto, de vez que se trata de trabalho de Mestrado;

Resposta:

(Idem)

Análise: pendência atendida.

**Endereço:** RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204  
**Bairro:** CENTRO **CEP:** 20.231-092  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 5.027.627

Pendência:

2.2 - Ainda, solicita-se apresentação de carimbo de profissional que assina por local de realização em um dos serviços elencados, e termo ao final;

Resposta:

Verificou-se correções em documento.

Análise: pendência atendida.

Pendência:

2.3 - Acerca de equipe de Projeto, em arquivo

"PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1808671.pdf" consta o nome de Valéria Gonçalves da Silva, cuja assinatura entretanto não consta em Formulário, ao passo que membro de equipe assinalado (Marcelo Ribeiro Schirmer) não aparece cadastrado em PB e também não tem currículo apresentado. Solicita-se esclarecimentos e adequação.

Resposta:

Verificou-se correções em documentos.

Análise: pendência atendida.

Pendência:

3 - Quanto à Folha de Rosto:

O nome do responsável da instituição proponente não se encontra legível, tampouco a assinatura. Tais informações, caso manuscritas, devem se dar em escrita legível permitindo a identificação clara de quem se responsabiliza. Solicita-se adequação.

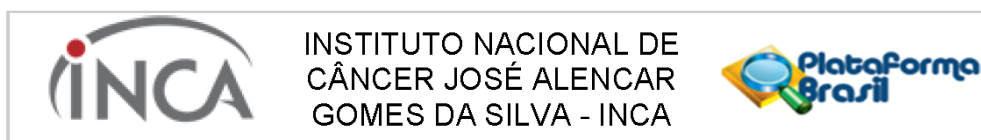
Resposta:

Verificada correção em documento.

Análise: pendência atendida.

Pendência:

<b>Endereço:</b> RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204	<b>CEP:</b> 20.231-092
<b>Bairro:</b> CENTRO	
<b>UF:</b> RJ	<b>Município:</b> RIO DE JANEIRO
<b>Telefone:</b> (21)3207-4550	<b>Fax:</b> (21)3207-4556
	<b>E-mail:</b> cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 5.027.627

#### 4 - Quanto ao cronograma:

As informações constantes nos campos do Cronograma na Plataforma Brasil e no Projeto devem coincidir, de maneira a não haver discrepâncias. Solicita-se adequação.

Resposta:

Verificadas correções em documentos.

Análise: pendência atendida.

#### Considerações Finais a critério do CEP:

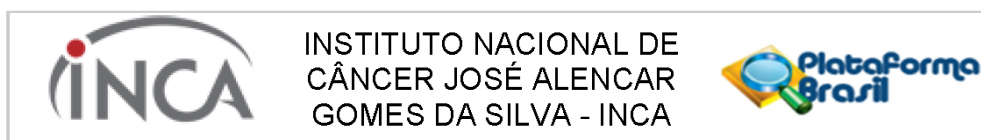
Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS Nº 466/2012 e na Norma Operacional CNS Nº 001/2013, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Ressalto o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

#### Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1808671.pdf	04/10/2021 15:22:02		Aceito
Outros	Carta_de_Resposta_04_10_21.pdf	04/10/2021 15:19:12	Simone Pereira Lemontov	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_04_10_21.docx	04/10/2021 15:17:41	Simone Pereira Lemontov	Aceito
Outros	Formulario_estudo_CEP_INCA_04_10_21.pdf	04/10/2021 15:17:00	Simone Pereira Lemontov	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_4_10_21.pdf	04/10/2021 15:15:21	Simone Pereira Lemontov	Aceito

**Endereço:** RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204  
**Bairro:** CENTRO **CEP:** 20.231-092  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 5.027.627

Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_infraestrutura.pdf	16/08/2021 14:33:15	Simone Pereira Lermontov	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_compromisso_pesquisador.pdf	16/08/2021 14:30:17	Simone Pereira Lermontov	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_de_publicacao_resultado.pdf	16/08/2021 14:29:59	Simone Pereira Lermontov	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_confidencialidade.pdf	16/08/2021 14:29:49	Simone Pereira Lermontov	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	declaracao_insencao_TCLE.pdf	16/08/2021 14:29:12	Simone Pereira Lermontov	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

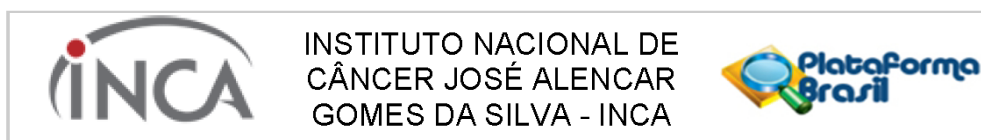
Não

RIO DE JANEIRO, 08 de Outubro de 2021

---

**Assinado por:**  
**Antonio Abílio Pereira de Santa Rosa**  
 (Coordenador(a))

**Endereço:** RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204  
**Bairro:** CENTRO **CEP:** 20.231-092  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** IMPACTO DA PANDEMIA DO VÍRUS SARS-COV-2 EM UMA UNIDADE DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA: Elaboração de um plano estratégico para atendimento dos pacientes e doadores

**Pesquisador:** DECIO LERNER

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 50955321.3.0000.5274

**Instituição Proponente:** Centro de Transplante de Medula Óssea

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 6.058.198

#### **Apresentação do Projeto:**

Trata-se de Emenda do Projeto de Pesquisa Aprovado pelo Parecer Consubstanciado do CEP-INCA no. 5.027.627, de 08/10/2021.

A presente Emenda trata da informação trazida no campo "Justificativa da Emenda" do cadastro da emenda e constante no arquivo gerado <PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_2134566\_E2.pdf>, de 04/05/2023, fazendo menção à inclusão de novos participantes.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

A presente Emenda trata da apresentação dos documentos relacionados no arquivo <Emenda\_3\_Maio\_23.pdf>, de 04/05/2023.

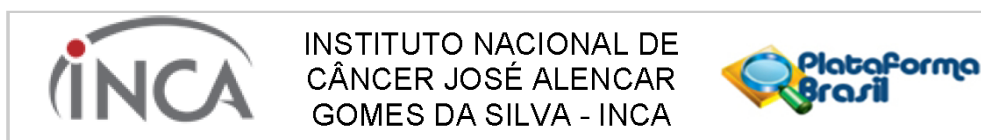
#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

A presente Emenda trata da apresentação dos documentos relacionados no arquivo <Emenda\_3\_Maio\_23.pdf>, de 04/05/2023.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A presente Emenda trata da apresentação dos documentos relacionados no arquivo <Emenda\_3\_Maio\_23.pdf>, de 04/05/2023.

**Endereço:** RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204  
**Bairro:** CENTRO **CEP:** 20.231-092  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 6.058.198

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

A presente Emenda trata da apresentação dos documentos relacionados no arquivo <Emenda\_3\_Maio\_23.pdf>, de 04/05/2023.

**Recomendações:**

Não se aplica.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não se aplica.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

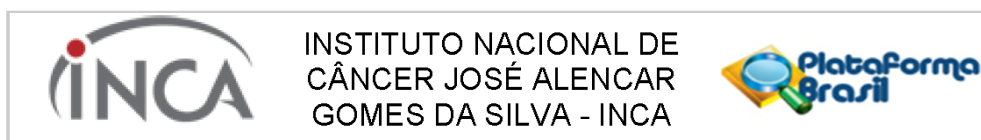
Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS Nº 466/2012 e na Norma Operacional CNS Nº 001/2013 manifesta-se pela aprovação da Emenda ao projeto de pesquisa proposto.

Ressalto que o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_2134566_E2.pdf	04/05/2023 08:26:55		Aceito
Outros	Emenda_3_Maio_23.pdf	04/05/2023 08:18:53	Simone Pereira Lermontov	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	18/11/2022 12:24:26	DECIO LERNER	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_versao2_Emenda_CEP.docx	18/11/2022 12:23:33	DECIO LERNER	Aceito
Outros	Lista_de_alteracoes_Projeto_COVID19_CEP.pdf	17/11/2022 13:35:59	DECIO LERNER	Aceito
Outros	Emenda_Projeto_COVID19.pdf	17/11/2022 13:35:37	DECIO LERNER	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Comite_de_Especialistas.docx	17/11/2022 13:34:37	DECIO LERNER	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE_Funcionarios.docx	17/11/2022 13:34:28	DECIO LERNER	Aceito

**Endereço:** RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204  
**Bairro:** CENTRO **CEP:** 20.231-092  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 6.058.198

Ausência	TCLE_Funcionarios.docx	17/11/2022 13:34:28	DECIO LERNER	Aceito
Outros	Carta_de_Resposta_04_10_21.pdf	04/10/2021 15:19:12	Simone Pereira Lermontov	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_04_10_21.docx	04/10/2021 15:17:41	Simone Pereira Lermontov	Aceito
Outros	Formulario_estudo_CEP_INCA_04_10_21.pdf	04/10/2021 15:17:00	Simone Pereira Lermontov	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_infraestrutura.pdf	16/08/2021 14:33:15	Simone Pereira Lermontov	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_compromisso_pesquisador.pdf	16/08/2021 14:30:17	Simone Pereira Lermontov	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_de_publicacao_resultado.pdf	16/08/2021 14:29:59	Simone Pereira Lermontov	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_confidencialidade.pdf	16/08/2021 14:29:49	Simone Pereira Lermontov	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	declaracao_insencao_TCLE.pdf	16/08/2021 14:29:12	Simone Pereira Lermontov	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 14 de Maio de 2023

Assinado por:  
Antonio Abílio Pereira de Santa Rosa  
(Coordenador(a))

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204  
 Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br