



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**

**CURSO DE MEDICINA**

**GABRIEL CARVALHO WOLAK**

**INCIDÊNCIA DE INFECÇÕES BACTERIANAS PÓS TRANSPLANTE DE  
MEDULA ÓSSEA EM UM HOSPITAL DE SALVADOR**

**Salvador - BA**

**2023**

**GABRIEL CARVALHO WOLAK**

**INCIDÊNCIA DE INFECÇÕES BACTERIANAS PÓS TRANSPLANTE DE  
MEDULA ÓSSEA EM UM HOSPITAL DE SALVADOR**

Trabalho de Conclusão de Cursos, apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina.

Orientador: Marcus Vinícius Alves Lima

**Salvador**

**2023**

**GABRIEL CARVALHO WOLAK**

**INCIDÊNCIA DE INFECÇÕES BACTERIANAS PÓS TRANSPLANTE DE  
MEDULA ÓSSEA EM UM HOSPITAL DE SALVADOR**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Salvador, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2023.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof.

---

Prof. Avaliador

---

Prof. Avaliador

## Resumo:

**Introdução:** Pacientes submetidos ao Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) estão mais susceptíveis a infecções da corrente sanguínea (ICS) oportunistas devido à imunossupressão induzida pelo procedimento. Dentre estas infecções, se destacam as de origem bacteriana, sendo as predominantes causadas por *Escherichia coli* (Ec) e *Klebsiella pneumoniae* (Kp), as quais se mostraram relevantes diante de pacientes imunossuprimidos, necessitando de atenção especial, pois nesse perfil de paciente tanto a incidência quanto a letalidade são maiores. **Objetivo:** Avaliar a ocorrência de infecções bacterianas (Ib) em pacientes que foram submetidos ao TCTH no Hospital São Rafael, Salvador-BA. **Métodos:** Foram coletados prontuários digitalizados de pacientes que receberam TCTH do Hospital São Rafael do período de julho de 2011 a julho de 2018. Os dados foram analisados a partir do Microsoft Excel e SPSS. **Resultados:** Foram analisados 308 prontuários de pacientes submetidos ao TCTH, dos quais 161 eram do sexo masculino (52,3%) . Dentre estes pacientes, 102 (33,1%) desenvolveram Ib, havendo grande predominância dos seguintes microorganismos: *Escherichia coli* (25%) e *Klebsiella pneumoniae* (29%). A faixa etária mais prevalente nesses casos de Ib foi entre 50 e 60 anos. Não houve diferença relevante entre a quantidade de infecções por sexo. Foram registrados 7 casos de Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) nos pacientes com Ib. A letalidade por infecções bacterianas observada no estudo foi de 31,37%. **Conclusão:** Diferente de outros cenários, Ec e Kp mostraram-se como as bactérias mais prevalentes nesse hospital, apresentando uma alta letalidade. É recomendado que mais estudos nessa área sejam realizados para definir melhor o perfil epidemiológico das Ib em pacientes submetidos a TCTH.

**Palavras-chaves:** Transplante. Medula Óssea. Células-Tronco. Infecções Bacterianas.

## Abstract

**Introduction:** Patients undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) are more susceptible to opportunistic infections due to the immunosuppression induced by the procedure. Among these infections, bacterial ones stand out, with *Escherichia coli* (Ec) and *Klebsiella pneumoniae* (Kp) being the predominant causative agents. These infections are particularly relevant in immunosuppressed patients, requiring special attention since both the incidence and fatality rate are higher in this patient profile. **Objective:** To assess the occurrence of bacterial infections (BI) in patients who underwent HSCT at Hospital São Rafael. **Methods:** Digitized medical records of HSCT patients from Hospital São Rafael between July 2011 and July 2018 were collected. Data were analyzed using Microsoft Excel and SPSS. **Results:** A total of 308 medical records of HSCT patients were analyzed, of which 161 were male (52.3%) and 147 were female (47.7%). Among these patients, 102 (33.1%) developed BI, with a significant predominance of the following microorganisms: *Escherichia coli* (25%) and *Klebsiella pneumoniae* (29%). The most prevalent age group in these cases of BI was between 50 and 60 years. There was no significant difference in the number of infections by gender. Seven cases of Graft-Versus-Host Disease (GVHD) were recorded in patients with BI. The fatality rate due to bacterial infections observed in the study was 31.37%. **Conclusion:** Unlike other scenarios, Ec and Kp were found to be the most prevalent bacteria in this hospital, with a high fatality rate. It is recommended that further studies in this area be conducted to better define the epidemiological profile of BIs in HSCT patients.

**Keywords:** Transplant. Bone Marrow. Stem Cells. Bacterial Infections.

## LISTA DE ABREVIATURAS

CEMO	Centro de transplante de medula óssea
CPSP	Células progenitoras de sangue periférico
CT	Células tronco
CTH	Células tronco hematopoiéticas
CTH-CP	Células tronco hematopoiéticas de curto prazo
CTH-LP	Células tronco hematopoiéticas de longo prazo
DECH	Doença do enxerto contra hospedeiro
DEVH	Doença do enxerto versus hospedeiro
DMSO	Dimetil sulfóxido
Ec	Escherichia coli
HLA	Antígeno leucocitário Humano
Ib	Infecções bacterianas
ICS	Infecções da corrente sanguínea
INCA	Instituto nacional do câncer
ITC	Irradiação total do corpo
Kp	Klebsiella pneumoniae
MO	Medula óssea
SCUP	Sangue de cordão umbilical placentário
TCTH	Transplante de células tronco hematopoiéticas
TMO	Transplante de medula óssea

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>10</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo primário</b>	<b>10</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivo secundário</b>	<b>10</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>11</b>
<b>4</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>21</b>
<b>4.1</b>	<b>Desenho de pesquisa</b>	<b>21</b>
<b>4.2</b>	<b>Local e população</b>	<b>21</b>
<b>4.3</b>	<b>Amostra</b>	<b>21</b>
<b>4.4</b>	<b>Critérios éticos</b>	<b>21</b>
<b>4.5</b>	<b>Critérios de inclusão</b>	<b>22</b>
<b>4.6</b>	<b>Critérios de exclusão</b>	<b>22</b>
<b>4.7</b>	<b>Instrumento de coleta de dados</b>	<b>22</b>
<b>4.8</b>	<b>Variáveis</b>	<b>22</b>
<b>4.9</b>	<b>Análises estatísticas</b>	<b>23</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>24</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>29</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>33</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>34</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As células tronco (CT), do termo inglês *stem cells*, são células indiferenciadas que podem ser encontradas em diversos tecidos pertencentes ao corpo humano, e apresentam características especiais, tais como: i. indiferenciadas e não especializadas; ii. alto potencial mitótico e auto renovação; iii. potencial de diferenciação em células especializadas (SOUZA et al., 2003). Além disso, podem ser classificadas devido a sua origem - embrionárias e não-embrionárias; e devido a sua capacidade de diferenciação – totipotentes, pluripotentes e multipotentes. As células totipotentes são resultado da divisão celular do óvulo fertilizado, podendo dar origem a qualquer tipo de célula e tecido que compõe o embrião, sendo essas, portanto, células embrionárias. As divisões dessas células totipotentes dão origem as chamadas pluripotentes, que são mais limitadas com relação a sua diferenciação, ao passo que as pluripotentes vão se dividindo e diferenciando, surgindo as células multipotentes, que são um tipo de célula ainda mais específico e restrito, embora ainda apresente um potencial de diferenciação em alguns tipos celulares, sendo essa categoria das células adultas (JUNIOR et al., 2009).

Dentre os diferentes tipos celulares de células tronco, destacam-se as hematopoiéticas (CTH), que também são classificadas como células-tronco adultas e pluripotentes. Esse tipo celular é considerado o progenitor das nossas células sanguíneas e imunes, visto que, ao longo de sua diferenciação, essas células conseguem dar origem a duas linhagens celulares: a mieloide e a linfoide. Existem doenças que conseguem afetar diretamente essas células tronco hematopoiéticas e, portanto, acarretam na geração de células sanguíneas e imunes doentes ou em um estado de desequilíbrio (função medular deficitária ou insuficiente), como é o caso das doenças neoplásicas mieloproliferativas. Nesses quadros, principalmente em razão do avanço da tecnologia e das técnicas procedimentais, têm-se como opção de tratamento o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), que tem como objetivo reestruturar todo esse processo de geração de novas células sanguíneas e imunes e, portanto, busca a reconstrução da função medular deficitária do paciente (FINOTTI et al., 2006).



O mecanismo geral desse transplante consiste na infusão de novas células tronco hematopoiéticas saudáveis no paciente. Para que isso ocorra, deve-se realizar uma série de procedimentos, antes da infusão, que vão desde a identificação de um doador compatível, no caso do transplante alogênico, até toda a preparação do paciente, para que seja capaz de receber essas novas células, além de um acompanhamento pós procedimento. O TCTH pode ser autólogo (células provenientes do próprio paciente) ou alogênico (células provenientes de um doador). Neste último caso, mesmo se tratando de um doador com altíssimo grau de compatibilidade, deve-se lembrar que as células que serão infundidas são de um corpo diferente do paciente e, portanto, sempre existirá risco de rejeição, sendo esse risco traduzido pela doença do enxerto versus hospedeiro (DEVH), embora em determinados casos, como no combate a neoplasias, esse efeito pode chegar a ser benéfico. Logo, para que esse procedimento tenha um melhor prognóstico, é realizado uma depleção imune do paciente, momento em que surge uma grande janela de susceptibilidade frente a infecções (RIUL S. et al., 1995).

Desta forma, diante da escassez literária sobre este tema, é evidente a importância do presente estudo, buscando avaliar a incidência de infecções bacterianas pós TCTH, em pacientes de um hospital de salvador. A grande relevância consiste, principalmente, no fato de que com a avaliação e identificação das infecções bacterianas torna-se possível subsidiar medidas e ações, que tenham como foco o paciente e a equipe que irá acompanhá-lo, resultando em melhores prognósticos e uma maior sobrevida, com menos complicações infecciosas.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Primário:**

Avaliar a ocorrência de infecções bacterianas em pacientes pós transplante de medula óssea.

### **2.2 Secundários:**

Identificar bactérias mais frequentes.

Correlacionar incidência de infecção com tipo de TCTH.

Avaliar a taxa de mortalidade como desfecho clínico.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### **Células tronco hematopoiéticas**

As CTH são células capazes de reconstituir o sistema hematopoiético em quadros patológicos como na falência da medula óssea ou até mesmo sua aplasia (GUNSILIUS et al., 2001). A produção adequada de células sanguíneas e imunes é mantida por um conjunto de células-tronco hematopoiéticas imaturas, localizadas na medula óssea, após o nascimento.

Existem estudos que dividem as CTH em células de longo prazo (CTH-LP) e células de curto prazo (CTH-CP). As CTH-LP conseguem se proliferar ao longo da vida do indivíduo e podem se autorrenovar em longo prazo, além de regenerar todos os tipos celulares sanguíneos. As CTH-CP conseguem gerar progenitores multipotentes que dão origem as linhagens sanguíneas mieloide (granulócitos, monócitos, eritrócitos e megacariócitos) e linfoides (células T, B e *natural killer*), e apresentam uma capacidade de autorrenovação limitada, sendo esse o motivo de sua meia vida curta, alcançando, somente, poucos meses de vida (Carroll, 2018) (JUNIOR et al., 2009). Todas as células sanguíneas possuem vida útil limitada: várias horas para granulócitos, várias semanas para glóbulos vermelhos e até vários anos para células T de memória. Assim, uma grande quantidade de células sanguíneas deve ser produzida permanentemente.

#### **Fontes de células tronco hematopoiéticas**

Dentre as fontes de célula tronco hematopoiéticas que são utilizadas, atualmente temos a medula óssea (MO), as células progenitoras de sangue periférico (CPSP) e o sangue do cordão umbilical e placentário (SCUP). Para doenças associadas a malignidades hematológicas, geralmente utiliza-se o modelo alogênico de transplante, pois a reação de inflamação decorrente da DEVH é positiva, visto que os leucócitos do doador podem destruir as células malignas do paciente, fato que não aconteceria em um TCTH autólogo (PEREIRA et al., 2015).

Na MO as CTH são obtidas através de múltiplas punções da crista ilíaca, osso externo ou tíbia, sob anestesia geral. Em regra, é obtido cerca de 1000mL que pode ser extraído do próprio paciente (transplante autólogo) antes que passe pelo processo de quimiorradioterapia mieloablativa, ou de um doador saudável e compatível (transplante alogênico) (COPELAN, 2006).

No sangue periférico as CTH são enriquecidas antes de sua coleta e, para isso, é feito o uso de algumas citocinas hematopoiéticas como G-CSF (utilizado preferencialmente), GM-CSF, IL-3 ou SCF. Após esse processo de enriquecimento, o sangue coletado periféricamente deve passar por um separador de células, onde é centrifugado para isolar glóbulos brancos, sendo que os eritrócitos e as plaquetas são devolvidos ao doador enquanto os leucócitos são armazenados para a infusão no receptor. A quantidade necessária de CTH obtida através do sangue periférico pode ser alcançada em até três seções de leucaferese, sendo que cada uma pode durar até quatro horas. Além disso, as CTH de sangue periférico apresentam uma recuperação hematopoiética mais rápida quando comparada as células mobilizadas da medula óssea (COPELAN, 2006).

No SCUP, fonte que vem cada vez mais sendo utilizada, o sangue coletado é mais rico em células-tronco com maior potencial proliferativo do que a medula óssea ou sangue periférico de adultos. Apesar do SCUP ser rico em CTH, são obtidos poucos volumes das mesmas, tornando sua utilização mais limitada para receptores jovens, sendo que cerca de um terço dos CTH de SCUP são destinados a adultos (JUNIOR et al., 2009). Também vale ressaltar que nos SCUP a reconstrução hematológica e imunológica é mais lenta e o indivíduo fica mais suscetível a infecções. A procura por CTH é um processo difícil e demorado, o que confere grande importância a coleta de CT de SCUP. Considerando que o Brasil é um país com grande diversidade étnica e miscigenação, conclui-se pela dificuldade de identificar CTH alogênicas compatíveis (COPELAN et al., 2006).

### **Histórico do transplante de células tronco hematopoiéticas**

O final da década de 1940 contou com grandes esforços de pesquisa direcionados a reparar ou prevenir danos causados por radiação a órgãos em resposta a observações feitas em sobreviventes das explosões de bombas atômicas no Japão. Um relatório fundamental de Jacobson et al. em 1949 demonstrou proteção de camundongos contra danos a medula óssea por irradiação total do corpo letal (ITC), ao proteger seu baço ou fêmur com chumbo. Dois anos depois, Lorenz et al. viu proteção semelhante quando os camundongos receberam uma infusão intravenosa de medula singênica após (ITC) (GRANOT; STORB, 2020).

Thomas et al. relatou em 1957 que a medula pode ser infundida em pacientes com leucemia irradiada, mesmo que, no final, os pacientes não tenham sido curados de sua leucemia. Em 1959, Thomas foi o primeiro médico a utilizar TMO no tratamento de um paciente com leucemia submetida a irradiação corporal total, sendo esse um transplante singênico com células originadas de sua irmã gêmea (JUNIOR et al., 2009) (GRANOT; STORB, 2020). No início da década de 1960, com a identificação do complexo HLA (antígeno leucocitário humano), principal complexo de histocompatibilidade humano, o transplante alogênico tornou-se possível (GRANOT; STORB, 2020).

Em 1965, Mathé et al. descreveram um paciente com leucemia aguda que recebeu ITC seguido de infusão de medula de um parente. Enquanto o paciente acabou sucumbindo a uma complicação imunológica, inicialmente chamada de doença secundária, agora conhecida como doença do enxerto contra o hospedeiro (DEVH), sua leucemia permaneceu em remissão. Com essa observação, Mathé et al. corroboraram um relatório anterior de Barnes e Loutit de 1956 em camundongos mostrando que a DEVH poderia levar à erradicação de células leucêmicas, fenômeno que Mathé denominou efeito “enxerto-versus-leucemia” (GRANOT; STORB, 2020).

Infelizmente, todos os enxertos de medula alogênica humana nestes primeiros anos falharam, fato que foi documentado em um artigo de 1970 de Bortin. Dos 200 pacientes relatados entre 1957 e 1967, 73 foram transplantados por anemia aplástica, 115 por neoplasias hematológicas avançadas e refratárias e 12 para

imunodeficiência doenças. No final, todos os 200 pacientes morreram, 125 com falha do enxerto, 47 com DEVH e outros com infecções ou recorrência de suas malignidades subjacentes (GRANOT; STORB, 2020).

Um importante artigo publicado em 1968 realizado com filhotes de cachorro identificou o antígeno leucocitário humano (HLA). Uma segunda observação era que DEVH, na forma aguda, subaguda ou crônica, se desenvolvia em filhotes da mesma ninhada com complexo de histocompatibilidade compatíveis de maneira mais tardia do que em filhotes com complexos incompatíveis. Portanto percebeu-se a influência da compatibilidade HLA nesse procedimento. Surgiu, assim, a necessidade de investigar métodos para prevenir e controlar DEVH, mesmo em combinações de doador-receptor humano bem pareadas (GRANOT; STORB, 2020).

Em 1968/1969, três publicações relataram os primeiros enxertos de medula com sucesso para pacientes com distúrbios de imunodeficiência primária. O primeiro transplante humano bem sucedido de um doador não aparentado HLA foi realizado em 1979 por um paciente com leucemia linfoblástica aguda. Ainda entre 1969 e 1980 foram desenvolvidos e aplicados os primeiros métodos preventivos contra a DEVH (GRANOT; STORB, 2020).

As células tronco SCUP foram usadas pela primeira vez pelo médico Eliane Gluckman em criança com anemia de fanconi, em 1988. No Brasil, o primeiro transplante de CTH SCUP não aparentado foi fornecido em 2004 pela equipe do centro de transplante de medula óssea (CEMO) do instituto nacional do câncer (INCA), sendo que até maio de 2008 58 unidades de SCUP haviam sido utilizadas e, até fevereiro de 2008, 4.321 unidades haviam sido criopreservadas (JUNIOR et al., 2009).

Desta forma, percebe-se que a terapia com CTH é uma das modalidades que mais vem conseguindo eficiência com o passar dos anos. O transplante de Medula Óssea (TMO) vem sendo utilizado rotineiramente para o tratamento de doenças oncológicas, hematogênicas e, inclusive, neoplasias mieloproliferativas (JUNIOR et al., 2009).

### **Transplante de células tronco**

O TCTH pode ser realizado em 3 modalidades: autogênico (células do próprio paciente são utilizadas); alogênico (células de um doador compatível utilizadas); ou singênico (células geneticamente idênticas de um irmão gêmeo são utilizadas) e é composto de algumas fases, sendo elas: 1) pré-transplante; 2) aspiração, processamento e infusão; 3) enxertamento da MO; 4) alta hospitalar (RIUL S. et al., 1995).

Esse procedimento atualmente é reconhecido como opção de tratamento para determinadas doenças oncológicas, hematológicas e neoplásicas, mas para isso tanto o paciente quanto a instituição precisam se enquadrar em condições básicas para que possa ser realizado, são elas: o paciente deve estar em condições clínicas adequadas, sem disfunção grave de órgãos ou sistemas; devem existir células disponíveis para a realização do procedimento (medula, SCUP, células periféricas ou doador compatível); o TCTH deve ser reconhecido como o melhor tratamento para a doença de base; e deve haver condições familiares, psicológicas e socioeconômicas para seguir o acompanhamento após o procedimento. Referente a instituição, deve-se apresentar uma equipe composta de: médicos e enfermeiras com treinamento e experiência em TCTH; psicólogos; nutricionistas; e assistente social. As CTH também podem ser manipuladas previamente à infusão, sendo a depleção de linfócitos T uma forma de diminuir a incidência da DEVH, principalmente quando existe algum grau de incompatibilidade HLA entre doador e paciente (COPELAN, 2006).

Na fase pré transplante têm-se o período pré-admissional, onde o paciente é encaminhado a um serviço de transplante para entrar em contato com a equipe responsável. Isso acontece com a finalidade de esclarecer o paciente sobre os detalhes do procedimento, dos cuidados médicos e para aconselhar a respeito da necessidade de um reparo psicossocial. Após esse encaminhamento o paciente deve passar por uma avaliação médica completa, incluindo o teste de histocompatibilidade, seguido da admissão hospitalar e do preparo para o procedimento. Nesse preparo são implantadas medidas protetoras para prevenir infecções oportunistas durante o processo de imunossupressão, e também é realizado a implantação de um cateter atrial direito de longa permanência,

responsável por garantir acesso contínuo ao sistema circulatório. Importa destacar que o cateter mais utilizado é o de Hickman, com dois ou três lúmens. Esse tipo de dispositivo permite a coleta de exames, assim como a infusão de hemoderivados, antibióticos e nutrição parenteral sem dificuldades. Para a realização desse acesso é introduzido, através da veia subclávia ou jugular externa (eventualmente a interna), um cateter, sendo que uma extremidade fica localizada no átrio direito enquanto a outra fica exteriorizada. A passagem do cateter deve ser feita por um cirurgião experiente e a manipulação somente por equipe de enfermagem treinada. Por fim têm-se o regime de condicionamento, onde o paciente é submetido a doses intensivas de quimioterápicos e irradiação corporal total (ICT). A ICT usada para o condicionamento, é mieloablativa e imunossupressora, e é capaz de atingir locais que não são afetados pela quimioterapia. Desta forma, esse processo acaba sendo muito agressivo para pessoas com idade avançada e em estágios mais graves das doenças de base. Os efeitos da irradiação total do corpo são independentes do suprimento sanguíneo, e a proteção local dos órgãos e o aumento da dose são viáveis através de um fracionamento de sua dose, o que reduz sua toxicidade. Portanto, a irradiação corporal total fracionada combinada com ciclofosfamida tem sido a preparação padrão desde a década de 1980 (COPELAN, 2006).

Após a fase pré transplante chega-se no momento da aspiração das CTH do doador. Essas células, se necessário, podem passar por um processamento, podendo ser armazenadas a  $-4^{\circ}$  por 48 horas, ou por mais tempo, caso seja realizada a criopreservação. Por fim, têm-se o momento da infusão, onde as células coletadas do doador serão infundidas durante cerca de 1 a 6 horas através de um cateter venoso central. A fase seguinte consiste na verificação do enxertamento da medula óssea, onde é observado alguns sinais laboratoriais, como o desenvolvimento de eritrócitos, leucócitos e plaquetas, acontecendo em sua normalidade, geralmente em torno do 14<sup>o</sup> dia pós transplante. Após o surgimento de sinais de sucesso, observado através do desenvolvimento normal de eritrócitos, leucócitos e plaquetas, aliado a superação das possíveis complicações agudas que podem ter surgido, pode-se dar alta ao paciente, condicionada à continuidade de acompanhamento (RIUL S. et al., 1995) (COPELAN, 2006).



Outro fator importante para a realização desse procedimento é a compatibilidade do sistema do antígeno leucocitário humano (HLA). O HLA está codificado no braço curto do cromossomo 6, sendo o responsável por nossa identidade imunológica. Em estudos realizados foi descoberto que o HLA segue as regras da herança mendeliana simples. Dessa forma, alguém que tenha um irmão, terá 25% de chance de ter um doador HLA idêntico, sendo que essa chance aumenta proporcionalmente ao número de irmãos. Um outro obstáculo frente a dificuldade de encontrar HLA compatíveis se dá ao fato de que os casais estão tendo um número reduzido de filhos, devido a mudanças político sociais ao longo da história, o que acaba por diminuir as chances de se encontrar compatibilidade. Outros fatores que devem ser levados em consideração na procura de um doador são: a idade, evitando-se doadores muito jovens ou idosos; o peso, que de preferência deve ser igual ou maior do que o do receptor; o histórico médico; a condição clínica geral; e o sexo. Também realiza-se exame clínico completo no doador e exame laboratorial, assim como tipagem sanguínea, com preferência pela similaridade com a do receptor, embora diferenças entre os grupos sanguíneos não sejam contra-indicação à doação. Caso um doador HLA aparentado completamente compatível não seja encontrado, uma das alternativas é procurar um familiar parcialmente compatível, embora não seja frequente encontrar alguém com estas características. A outra seria a busca por doadores não relacionados de medula óssea ou de cordão umbilical (COPELAN, 2006).

Os transplantes autogênicos e os transplantes que utilizam a fonte SCUP apresentam ainda características especiais. Esses dois tipos são marcados pela necessidade de uma coleta de células em tempos anteriores ao do momento que serão usadas e, por isso, necessitam de congelamento para serem armazenadas. Para que esse processo ocorra de maneira ideal são utilizados crioprotetores como o dimetil sulfóxido (DMSO), e para que a infusão possa acontecer, essas células devem ser descongeladas na beira do leito e em banho maria. Rotineiramente utiliza-se hidrocortisona e prometazina ou difenidramida previamente, pois o DMSO pode causar reação anafilática (JUNIOR et al., 2001).

O uso de células progenitoras hematopoéticas periféricas nos transplantes alogênicos acelera a recuperação de leucócitos e plaquetas, sendo

economicamente mais vantajoso do que o uso da medula óssea. Por outro lado, alguns trabalhos mostraram um aumento da incidência da doença enxerto contra hospedeiro (DECH) crônica, quando se usa essa fonte de células. Parece haver alguma vantagem no uso de células periféricas em pacientes com leucemias de alto risco (JUNIOR et al., 2001).

### **Complicações TCTH**

O dia (D) da infusão da medula óssea é denominado dia 0. Os dias anteriores, ao condicionamento são denominados como negativos (-2, -1) e os posteriores como positivos (+2, +3). Após a infusão, a medula óssea de um transplantado fica em aplasia por um período aproximado de 2 a 3 semanas. Nesse período, é maior o risco de ocorrerem infecções, anemia e sangramentos. Usualmente as contagens de leucócitos caem abaixo de 100 células/mm<sup>3</sup> por volta do D +4, dependendo do tipo de condicionamento utilizado e da doença de base. Considera-se que a medula pegou quando as contagens encontram-se acima de 500 células/mm<sup>3</sup> por 3 dias consecutivos, o que ocorre em média entre os dias +15 a +19 após um TMO alogênico relacionado (RIUL S. et al., 1995).

Dentre as complicações agudas (entre dia 0 e dia +100) destacam-se: náuseas, vômitos, mucosite entre outros, devido ao processo de imunoablação e ao preparo frente a infecções oportunistas; DEVH, podendo apresentar desconfortos gastrointestinais, lesões hepáticas e enxantema maculopapular; falência de MO, que acontece quando as células do receptor resistem, culminando na perda das células do doador e reprodução das enfermas; e as infecções, que ocorrem com maior facilidade devido à baixa do sistema imune. Dentre as complicações crônicas (dia +101 em diante), observou-se principalmente: DEVH com manifestações dermatológicas, hepáticas, gastrointestinais, oftálmicas e pulmonares (RIUL S. et al., 1995).

### **Doença do enxerto versus hospedeiro**

Todos os pacientes que receberam células progenitoras hematopoéticas alogênicas provenientes da medula óssea, do sangue periférico ou do sangue

de cordão umbilical estão sujeitos a desenvolver a doença enxerto contra o hospedeiro (DECH). Também é possível a ocorrência de DEVH nos transplantes singênicos e mais raramente nos autogênicos. Essa doença é mediada por células imunocompetentes provenientes do doador, particularmente os linfócitos T, e, portanto, é marcada pela inflamação, tendo como principais órgãos afetados a pele, o fígado e os intestinos (Proença, 2016). Existem determinados casos onde esse efeito é desejado, como em alguns quadros neoplásicos, onde leucócitos transplantados conseguem atacar as células neoplásicas remanescentes no receptor (doença do enxerto versus neoplasia) (RIUL S. et al., 1995).

A maioria dos pacientes (75%) irão apresentar manifestações em pele, sendo a principal delas os exantemas. Cerca de 50% dos pacientes com DECH irão ter acometimento intestinal, com o sintoma mais comum a diarreia intensa. As manifestações hepáticas atingem apenas 20% dos pacientes e tem como principal sintomatologia a icterícia e aumento de bilirrubina sérica decorrente da colestase total ou parcial. O diagnóstico da DECH é clínico e feito através do histórico de TCTH alogênico e presença dos sintomas supracitados. Além disso há a diferenciação entre o quadro agudo e crônico da DECH, sendo que o agudo normalmente aparece até os 100 dias pós transplante e o crônico após esse período. A temporalidade, entretanto, não é a principal forma de diferenciar uma da outra, na fase crônica é comum a presença de fibrose nos órgãos lesados, aparecimento de lesões pulmonares e um maior acometimento do paciente. Nessa fase, a doença pode ser graduada em leve, moderada e grave, a partir da intensidade das manifestações clínicas. (Moreno, 2018)

Mesmo quando a compatibilidade do HLA é completa, a presença de antígenos menores incompatíveis e que não são detectados pelos métodos tradicionais de tipagem pode ser responsável pelo aparecimento da DEVH. Pacientes com doadores relacionados têm um risco de cerca de 20% de desenvolver DECH, enquanto os submetidos a transplante com doadores não relacionados têm risco de até 80%. Como fatores de risco para o surgimento dessa doença se destacam DECH prévio, a diferença de entre antígenos do receptor e doador, tratamento de condicionamento do receptor, presença de muitos linfócitos do sangue

periférico do doador, idade avançada do receptor e diferenças entre sexo e sistema sanguíneo ABO. (Moreno, 2018)

O tratamento dessa doença é feito principalmente pelo uso de corticoides, tanto na fase crônica quanto na fase aguda. Podem ser orais para tratamento das manifestações dos órgãos internos e tópicos para as manifestações em pele. O tratamento da DECH crônica é mais lento e feito também com medidas de suporte, as quais tratam das sintomatologias adjacentes, já que se trata de um quadro mais complicado e com mais manifestações. (Moreno, 2018).

## **4 MÉTODOS**

### **4.1 Desenho de pesquisa**

Trata-se de estudo de corte transversal para análise de infecções pós transplante de células-tronco hematopoiéticas no Hospital São Rafael, Salvador, Bahia, Brasil.

### **4.2 Local e população**

Pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas no Hospital São Rafael, entre julho de 2011 a julho de 2018.

### **4.3 Amostra**

Foi utilizado um banco de dados com informações de prontuários sem identificação dos pacientes do Hospital São Rafael, previamente digitalizados. Caso seja necessário, a equipe atual da pesquisa poderá realizar visitas ao hospital para coleta de informações que estejam faltando nas plataformas digitais. Os dados são referentes a pacientes portadores de neoplasias mieloproliferativas acompanhados no Hospital São Rafael e submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas entre julho de 2011 e julho de 2018.

### **4.4 Critérios éticos**

Esse projeto faz parte de um trabalho que está sendo realizado em parceria com o Hospital São Rafael desde 2017 e, portanto, já foi aprovado pelo comitê de ética profissional, sob o número CAAE 95933618.8.0000.5033.

Devido à forma de coleta de dados, o presente projeto dispensa uso de TCLE, pois será composto de informações presentes em prontuários eletrônicos no sistema MV PEP 2.0 do serviço de Onco-Hematologia e Transplante de Medula Óssea do Hospital São Rafael, respeitando a lei de proteção de dados e as determinações éticas. Desse modo, não haverá exposição de intervenções ou

contato direto com os pacientes, o que não irá oferecer riscos a eles. Para evitar exposição de informações e vieses, os dados serão codificados.

#### **4.5 Critérios de Inclusão**

Portadores de neoplasias mieloproliferativas acompanhados no Hospital São Rafael e submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas, entre julho de 2011 e julho de 2018.

#### **4.6 Critérios de Exclusão**

Pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas fora do período de julho de 2011 a julho de 2018, e que não foram acompanhados no Hospital São Rafael.

#### **4.7 Instrumento de coleta de dados**

Os dados almejados para esse projeto de pesquisa já foram coletados por membros anteriores que fizeram parte desse projeto e se encontram em plataformas digitais como Excel e REDCap. Diante disso, os membros atuais, após treinamento adequado para o manejo dessas plataformas, irão realizar a análise desses dados previamente coletados.

#### **4.8 Variáveis**

Analisar-se-ão a espécie e o gênero dos agentes etiológicos causadores das infecções bacterianas, faixa etária, sexo, doença de base - Leucemia Mielóide Crônica (LMC), Leucemia Neutrófila Crônica (LNC), Policitemia Vera (PV), Trombocitemia Essencial (TE), Mielofibrose Primária (MFP), Leucemia Eosinofílica Crônica (LEC) e Neoplasia Mieloproliferativa Crônica Não Classificável -, período de realização do TCTH, ano de procedimento, e desfecho (infecções, óbitos).

As idades serão categorizadas nas seguintes faixas etárias: 0-11, 12 a 18, 19 a 39, 40 a 59, 60 a 80 e acima de 80 anos. Quanto ao tipo de transplante, categorizar-se-á em autólogo e alogênico, abrangendo singênico e haploidêntico.

#### **4.9 Análises estatísticas**

O processamento e análise dos dados, bem como a confecção dos gráficos e tabelas, serão realizados mediante utilização dos softwares Microsoft Excel 2016, SPSS versão 19.0 (Inc., Chicago, Estados Unidos) e GraphPad Prism versão 5.0. Os dados serão expressos em percentual, medida de tendência central ou valores mínimo e máximo. Será empregado o qui-quadrado como teste estatístico para verificar a diferença nas proporções, com nível de significância de 5% e intervalo de confiança de 95%. Após avaliar os dados quanto a distribuição gaussiana, as análises de correlação serão realizadas pelos testes de Spearman ou Pearson. Um valor de p menor do que 0,05 será considerado estatisticamente significativo.

## 5 RESULTADOS

No período de análise compreendido entre julho de 2011 a julho de 2018, foram analisados 308 prontuários de pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) no Hospital São Rafael, com idades variando entre 13 e 71 anos. A faixa etária mais frequente para esses transplantes foi entre 50 e 60 anos, correspondendo a aproximadamente 30% do total realizado durante todo o período de estudo. Especificamente, destacaram-se as idades de 56, 57 e 60 anos, com um total de 13 TCTH cada uma.

Dos 308 pacientes, 102 evoluíram com quadro de infecção bacteriana, representando 33,17% do total. Dessas infecções, 91 foram isoladas (89%), 9 foram coinfeções exclusivamente bacterianas (9%) e 2 foram coinfeções entre bactérias e fungos (2%).

Com relação aos agentes encontrados, foram identificadas as seguintes bactérias: *Acinetobacter Baumannii Complex*, *Elizabethkingia Meningoseptica*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecium* (Grupo D), *Escherichia Coli*, *Klebsiella (Enterobacter) Aerogenes*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosas*, *Pseudomonas Putida*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Staphylococcus Coagulase Negativa*, *Staphylococcus Epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Streptococcus Mittis/Oralis* (Grupo Viridans) e detectável CMV; Parvovírus reagente, *E. coli* e *K. pneumoniae* (Tabela 01).



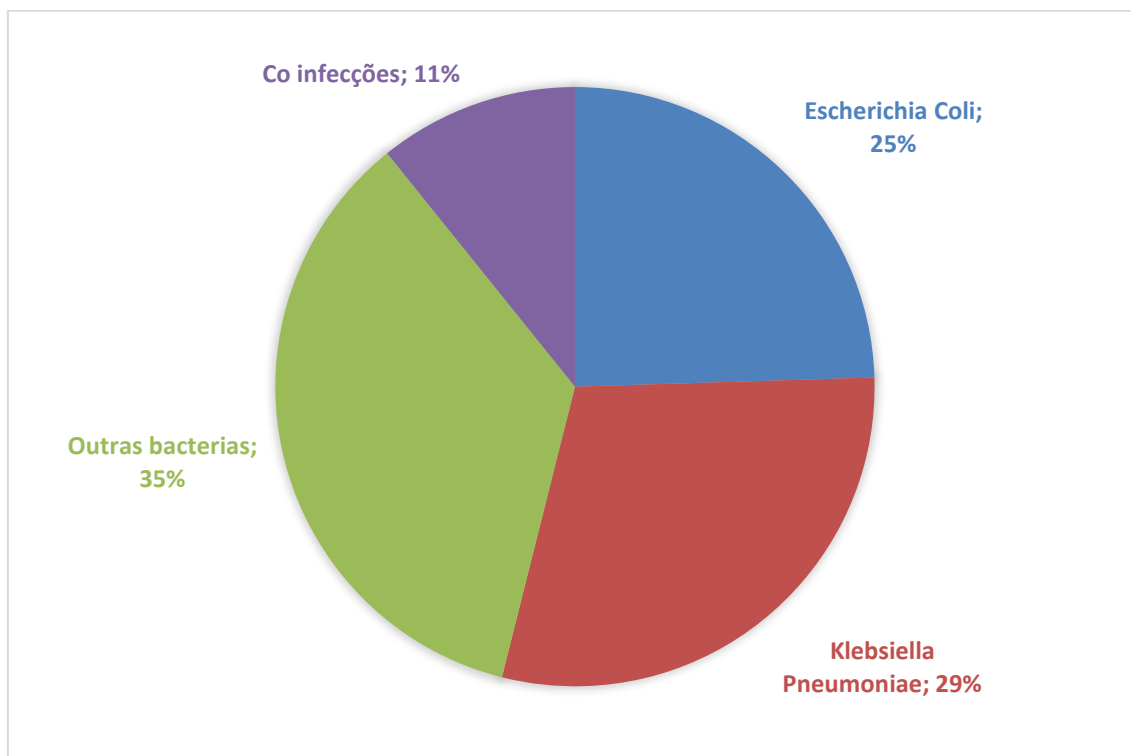
**Tabela 01** – Agentes infecciosos mais frequentes de acordo com o tipo de infecção (isolada, coinfeção bactérias somente e entre bactérias e fungos) (n=102)

Tipo de infecção/Microorganismo	Casos Confirmados	
	n	%
<b>Infecções Isoladas</b>		
<i>Escherichia Coli</i>	25	24,51
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	30	29,41
<i>Pseudomonas aeruginosas</i>	5	4,90
<i>Staphylococcus Epidermidis</i>	9	8,82
<i>Staphylococcus Haemolyticus</i>	5	4,90
<b>Co infecções Bacterias Somente</b>		
<i>Klebsiella Pneumoniae + Escherichia Coli</i>	2	1,96
<b>Co infecções Bactérias e Fungos</b>		
<i>Escherichia Coli + Enterococcus Faecalis (grupo D) + Stenotrophomonas malthophilia + Enterococcus Faecalis (grupo D) + Candida albicans + Stenotrophomonas malthophilia + Klebsiella pneumoniae + Klebsiella pneumoniae + Klebsiella pneumoniae + Candida albicans + Escherichia coli + Candida albicans</i>	1	0,98
<i>Klebsiella Pneumoniae + Candida Tropicalis</i>	1	0,98

Fonte: Elaboração própria (2023)

Dentre todos esses patógenos notou-se uma predominância da *Escherichia Coli* e da *Klebsiella Pneumoniae* com relação a todas as outras, alcançando cerca de 25 e 30 casos cada, respectivamente (Gráfico 01).

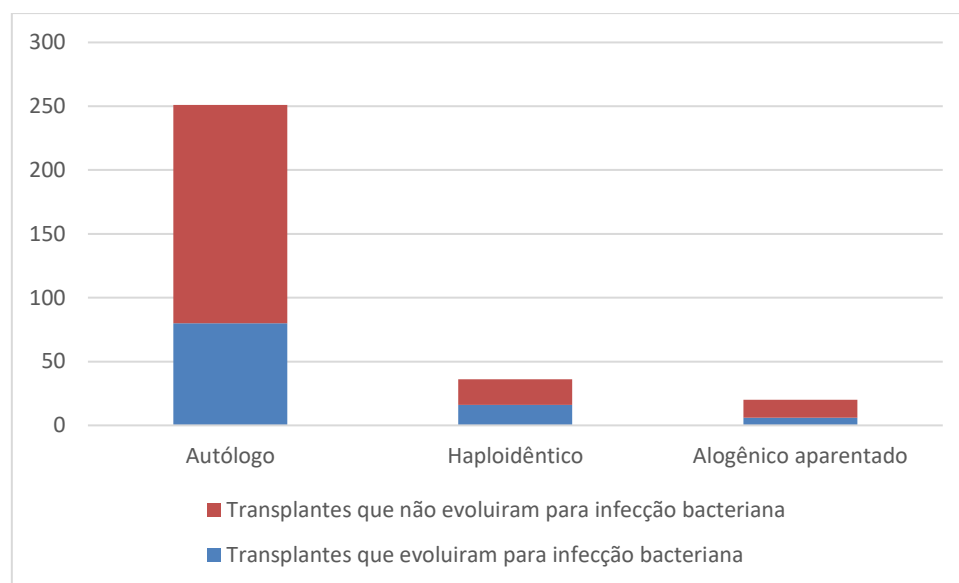
**Gráfico 01** – Frequência de infecções causadas por *Escherichia Coli* e por *Klebsiella Pneumoniae* em comparação aos outros patógenos isolados e em comparação as coinfeções em pacientes que passaram por TCTH no hospital São Rafael entre julho de 2011 até julho de 2018 (n=102)



Fonte: Elaboração própria (2023)

Em relação aos diferentes tipos de transplante, observou-se que, dos 251 transplantes autólogos analisados, 80 deles (31,87%) apresentaram quadros de infecção bacteriana. Dos 36 transplantes haploidênticos, 16 (44,44%) apresentaram infecção bacteriana, enquanto dos 20 transplantes alogênicos aparentados, 6 (30%) apresentaram infecção bacteriana (Gráfico 04).

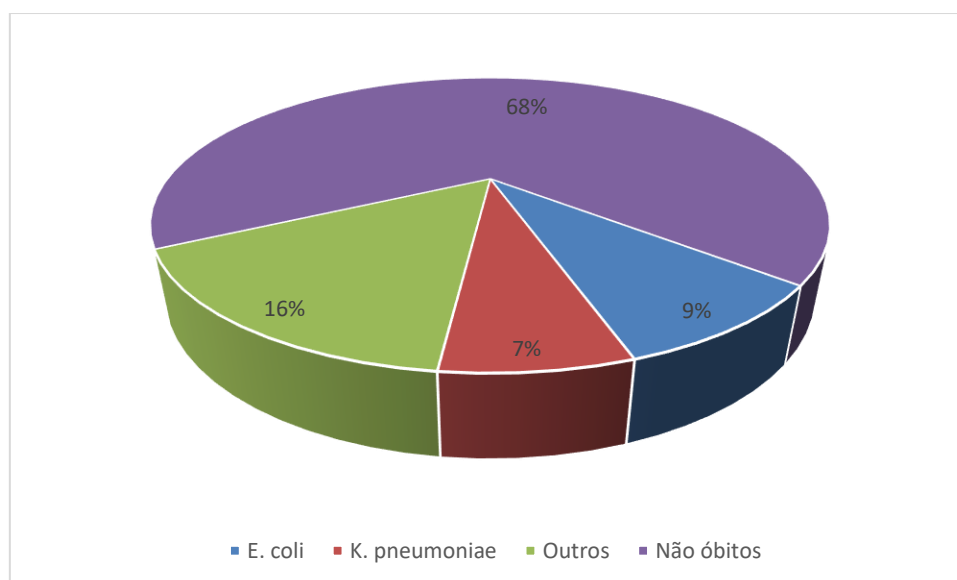
**Gráfico 04** – Incidência de infecções bacterianas em relação aos diferentes tipos de transplantes de células tronco hematopoiéticas realizados em pacientes do hospital São Rafael entre julho de 2011 e julho de 2018



Fonte: Elaboração própria (2023)

Entre os 102 pacientes que desenvolveram infecções bacterianas após o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), 7 desenvolveram a doença do enxerto contra hospedeiro (6,86%), desses, 6 vieram a óbito (85,71%). Ao todo ocorreram 32 óbitos, o que representa uma frequência de mortalidade de 31,37%. Do total de pacientes infectados, a *Escherichia coli* foi responsável por 9 mortes (9%) e a *Klebsiella pneumoniae* por 7 mortes (7%), enquanto que os demais agentes representaram aproximadamente 16% (Gráfico 05)

**Gráfico 05** – Mortalidade pelas bactérias mais prevalentes em comparação com o total de pacientes que cursaram com infecção bacteriana pós transplante de medula óssea (TCTH) no hospital São Rafael entre julho de 2011 e julho de 2018 (n=102)



Fonte: Elaboração própria (2023)

## 6 Discussão

A análise da incidência de infecções bacterianas em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) revelou dados significativos neste estudo. Observou-se uma taxa de incidência de infecções bacterianas equivalente a quase um terço dos pacientes submetidos a TCTH. A faixa etária mais prevalente foi acima de 50 anos, não havendo diferença relevante entre os sexos. As infecções predominantes foram causadas por *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. Entre os tipos de transplante não se observou uma diferença muito relevante no que tange a incidência das infecções. Ainda com relação aos pacientes que evoluíram com infecção, notou-se uma alta taxa de mortalidade, sendo este o desfecho final em quase a terça parte dos infectados, além disso têm-se que quase 20% dos óbitos tiveram DECH como desfecho.

Estes resultados podem ser comparados a estudos anteriores. Um estudo na França durante o período de 1993 a 1996 mostrou uma incidência de infecções bacterianas que se aproximava de 23% entre pacientes submetidos a TCTH (Ninin et al., 2001). Outro estudo conduzido na Índia no ano de 2004, por George et al., registrou que 34,9% das infecções foram de natureza bacteriana. Surpreendentemente, apesar dos avanços tecnológicos e dos aprimoramentos nos procedimentos associados ao TCTH ao longo do tempo, os resultados obtidos neste estudo atual indicam uma incidência de aproximadamente 31%, indicando que a incidência de infecções bacterianas ainda persiste em níveis significativos.

No estudo indiano mencionado, identificaram uma notável predominância de agentes gram-negativos, com especial destaque para os não fermentadores (24,9%), *Pseudomonas aeruginosa* (17,9%), e *Escherichia coli* (17,9%) (George et al., 2004). Já no Brasil, um estudo realizado pelo Instituto do Câncer no Rio de Janeiro, no período de 2000 a 2002, também destacou a prevalência de agentes gram-negativos, representando 56% dos casos, com *Escherichia coli* figurando como um dos principais responsáveis, com uma taxa de 11% (Velasco et al., 2004).

Embora nossos resultados se assemelhem às descobertas anteriores em relação à predominância de agentes gram-negativos, notamos algumas diferenças notáveis. A *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, que predominaram em nosso estudo, não se destacaram como as mais prevalentes nos estudos anteriores, embora a *Escherichia coli* ainda tenha um papel proeminente.

Um outro estudo realizado em Barcelona, de 1991 a 2000, contrariou em parte esses resultados ao relatar que as infecções por gram-negativos não eram predominantes. No entanto, dentro dessa categoria, a *Escherichia coli* continuou a ser um microrganismo relevante (Ortega et al., 2005).

Apesar da semelhança nos resultados, é evidente que persistem algumas diferenças. Essas divergências observadas podem ser atribuídas a fatores complexos, como as características clínicas das populações estudadas e as características epidemiológicas regionais dos agentes causadores. Diferenças no perfil dos pacientes submetidos ao TCTH no Brasil em comparação com outros estudos podem explicar parte das variações nos resultados. Além disso, a epidemiologia regional das infecções desempenha um papel importante na prevalência de diferentes agentes infecciosos em uma determinada região. Assim, incidência de infecções bacterianas em pacientes submetidos ao TCTH, bem como o agente em destaque, pode refletir as características específicas do ambiente de saúde e da microbiota local, o que, por sua vez, poderia justificar essas incongruências.

A análise das infecções em relação ao tipo de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) revelou descobertas intrigantes que divergem da literatura existente. Neste estudo, observamos que dos pacientes submetidos a TCTH, 31,87% dos que receberam transplantes autólogos, 44,44% dos que passaram por transplantes haploidênticos e 30% dos submetidos a transplantes alogênicos desenvolveram infecções bacterianas.

Isso contrasta com as expectativas baseadas na literatura revisada, que indica uma maior imunossupressão e, portanto, um risco mais elevado de infecções de corrente sanguínea (ICS) em pacientes submetidos a TCTH alogênicos, conforme observado por Ninin et al. (2001) e Engels et al. (1999) ao

documentarem o aumento de infecções nesse grupo de pacientes. A discrepância notável entre nossos resultados e a literatura reside no fato de termos identificado taxas de infecção bacteriana semelhantes entre os pacientes que receberam transplantes autólogos e alogênicos, enquanto a literatura sugere uma maior incidência no último grupo. Essa discrepância pode ser atribuída a uma série de fatores, incluindo diferenças na composição da população de pacientes, práticas de cuidados de saúde específicas e peculiaridades relacionadas aos doadores de medula óssea.

A neutropenia grave está associada a um maior risco de infecções graves, aumentando a morbidade e mortalidade. Frequentemente, é necessário tratamento com medicamentos intravenosos e hospitalização para monitoramento e cuidados apropriados. Um estudo brasileiro conduzido por Velasco et al. em 2004 confirmou uma maior incidência de infecções em pacientes neutropênicos, resultando em uma taxa de mortalidade de 32% nos casos estudados. Embora as causas precisas dos óbitos não tenham sido identificadas no estudo, é importante notar que infecções bacterianas são frequentemente responsáveis por óbitos em pacientes neutropênicos. Em estudos anteriores, como Gratwohl et al. (2005), as infecções bacterianas representaram 36% das causas de óbito, enquanto em Ortega et al., a taxa de mortalidade em casos de bacteremia foi de 10%. Neste estudo foi constatado uma taxa de mortalidade de 31% do total de infecções bacterianas pós transplante de medula óssea, resultado que está em consonância com o encontrado na literatura.

Uma das limitações evidenciadas neste estudo resultou de uma coleta de dados incompleta, que, em alguns casos, falhou em fornecer informações detalhadas essenciais. Algumas informações cruciais podem não ter sido devidamente obtidas ou registradas, o que restringiu a capacidade de realizar uma análise mais abrangente. No entanto, é importante reconhecer que uma nova coleta mais completa desses dados possa superar essas limitações, permitindo uma análise mais refinada e enriquecedora dos conhecimentos sobre os fenômenos em questão. Portanto, apesar das limitações atuais, há a perspectiva positiva de que pesquisas subsequentes poderão compensar essa falha na coleta de dados,

proporcionando uma compreensão mais profunda das questões em estudo e contribuindo para avanços significativos na área.



## **7 CONCLUSÕES**

No estudo, constatou-se que aproximadamente 30% dos pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) apresentaram infecções bacterianas. As infecções mais comuns foram causadas por bactérias gram-negativas, com destaque para *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. Notavelmente, não foram identificadas diferenças significativas nas taxas de infecção entre os diferentes tipos de transplantes, sejam eles autólogos, alogênicos ou haploidênticos. Além disso, foi observado que quase um terço dos pacientes que desenvolveram infecções bacterianas após o TCTH resultaram em óbito como desfecho.

## REFERÊNCIAS

COPELAN EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2006;354:1813-1826. Disponível em: [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra052638URL]. Acesso em: 31 out. 2022.

Engels EA, Ellis CA, Supran SE, Schmid CH, Barza M, Schenkein DP, Koc Y, Miller KB, Wong JB. Early Infection in Bone Marrow Transplantation: Quantitative Study of Clinical Factors That Affect Risk. *Clin Infect Dis.* 1999;28:256-266.

FINOTTI ACF, et al. Epidemiologia do Transplante de Medula Óssea no Hospital Araújo Jorge de 2000 a 2004 em Goiânia, Goiás, Brasil. *Estud Biol.* 2006;28(66):77-85.

George B, Mathews V, Srivastava A, Chandy M. Infections among allogeneic bone marrow transplant recipients in India. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33:311-315.

GRANOT N, STORB R. History of hematopoietic cell transplantation: challenges and progress. *Haematologica.* 2020;105:2716-2729. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7716373/URL]. Acesso em: 31 out. 2022.

Gratwohl A, Brand R, Frasconi F, Rocha V, Niederwieser P, Reusser P, Einsele H, Cordonnier C, for the Acute and Chronic Leukemia Working Parties and the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36:757-769.

GUNSILIUS E, et al. Hematopoietic stem cells. *Biomed Pharmacother.* 2001;55(4):186-194. Disponível em: [https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332201000518URL]. Acesso em: 31 out. 2022.

JUNIOR CGC, et al. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. *J Pediatr.* 2001;77:345-360. Disponível em: [<https://www.scielo.br/j/jped/a/MNSYPyKHSHgV5Z8qm3SnLLG/?lang=pt#URL>]. Acesso em: 31 out. 2022.

JUNIOR FCS, et al. Células-tronco hematopoéticas: utilidades e perspectivas. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009;31:53-58. Disponível em: [<https://www.scielo.br/j/rbhh/a/VhBFvBswYHfwwyb7nc8PJvD/?lang=pt#URL>]. Acesso em: 9 nov. 2022.

Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, Shelton E. Modification of irradiation injury in mice and guinea-pigs by bone marrow injections. *J Natl Cancer Inst.* 1951;12:197-201.

Moreno DF, Cid J. Graft-versus-host disease Enfermedad del injerto contra el receptor. *Med Clin.* 2019;152(1):22-28. DOI: 10.1016/j.medcle.2018.11.008.

Ninin E, Milpied N, Moreau P, André-Richet B, Morineau N, Mahé B, Vigier M, Imbert BM, Morin O, Harousseau JL, Richet H. Longitudinal Study of Bacterial, Viral, and Fungal Infections in Adult Recipients of Bone Marrow Transplants. *Clin Infect Dis.* 2001;33:41-47.

Ortega M, Rovira M, Almela M, Marco F, Bellacasa JP, Martinez JA, Carreras E, Mensa J. Bacterial and fungal bloodstream isolates from 796 hematopoietic stem cell transplant recipients between 1991 and 2000. *Ann Hematol.* 2005;84:40-47.

PEREIRA F. Frequência dos Antígenos e Anticorpos Neutrofílicos Humanos (HNA) em Doadores e Receptores de Transplante Alogênico de Célula-tronco Hematopoiética (TCTH) e sua Correlação com Doença Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) Aguda [dissertação de mestrado]. Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2015.

Proença SFFS, Machado CM, Coelho RCFP, Sarquis LMM, Guimarães PRB, Kalinke LP. Quality of life of patients with graft-versus-host disease (GvHD) post-hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Esc Enferm USP.* 2016;50(16):951-958. DOI: [<http://dx.doi.org/10.1590/S0080-623420160000700011DOI>].

RIUL S. Contribuição à Organização de Serviços de Transplante de Medula Óssea e à Atuação do Enfermeiro [dissertação de mestrado]. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP; 1995.

SOUZA VF, LIMA LMC, REIS SRA, RAMALHO LMP, SANTOS JN. Células-tronco: uma breve revisão. Rev Ciênc Méd Biol. 2003;2(2):251-256. Disponível em: [<https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/4292URL>]. Acesso em: 26 out. 2022.

Velasco E, Byington R, Martins CSA, Schirmer M, Dias LCM, Gonçalves VMSC. Bloodstream infection surveillance in a cancer centre: a prospective look at clinical microbiology aspects. Clin Microbiol Infect. 2004;10:542-549.