Oncologia e Hematologia
Edição XX

Capítulo 6

TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS: REVISÃO SISTEMÁTICA DOS FATORES ASSOCIADOS AOS DESFECHOS

FERNANDA MATOSSO VIOLANI[1]
CAROLINA SENA VIEIRA[5]
VITÓRIA OLIVEIRA TOLEDO[2]
INGRID ROBERTA DE AZEVEDO CARVALHO[3]
NICOLE CARBONI[4]
GIANNE BARBARA DE ALVARENGA[5]
NATALI CRISTINA DOS SANTOS[5]
JOSÉ LEVY TAVARES DE LUCENA[6]
HYLK TEIXEIRA SANTOS[7]
NICOLI BELIT SIMÕES ALVES[5]
CARINA FERREIRA DE BAIRROS[4]
RAISA ALVES DE JESUS GONÇALVES[5]
ANA KAROLINA SANTOS DA SILVA RIBEIRO[5]
GIULIA DOBROCHINSKI MAIA[8]
JOCYANE DE SOUSA POSSIDÔNIO DOS SANTOS[10]

[1]Médica – Medicina na Faculdade Atenas Porto Seguro – ATENAS.
[2]Discente – Medicina na Universidade de Mogi das Cruzes - UMC.
[3]Discente – Medicina na Universidade Cidade de São Paulo – UNICID.
[4]Discente – Medicina na Universidade ATITUS educação.
[5]Discente – Medicina na Faculdade Atenas Porto Seguro – ATENAS.
[6]Discente – Medicina na Faculdade Metropolitana – UNNESA.
[7]Discente – Medicina na Faculdade Pitágoras de Medicina de Eunápolis – FPME.
[8]Discente – Medicina na Universidade de Vassouras.
[9]Discente – Medicina na Universidade Federal do Piauí.
[10]Discente – Medicina na Universidade Nove de Julho.

Palavras-chave: *Transplante de Células-tronco Hematopoéticas; Desfechos Clínicos; Fatores Prognósticos.*

DOI: 10.59290/5640922019

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é uma estratégia terapêutica utilizada no tratamento de diversas doenças hematológicas e pode proporcionar controle prolongado da doença ou, em alguns casos, possibilidade de cura. Apesar dos avanços nas técnicas de transplante e no cuidado aos pacientes, o procedimento ainda apresenta elevada complexidade e está associado a diferentes riscos e complicações. Além disso, a evolução após o transplante não ocorre de forma igual entre os pacientes, sendo influenciada por características clínicas e fatores relacionados ao próprio procedimento. Dessa forma, a identificação desses fatores é importante para a avaliação do risco e para o planejamento da assistência antes e após o transplante (PENACK *et al*., 2022).

Entre os fatores que podem influenciar os resultados do TCTH, destacam-se a idade, as condições clínicas e a presença de comorbidades antes do transplante. Essas condições podem comprometer a tolerância ao tratamento e estão relacionadas ao aumento do risco de complicações e de mortalidade não relacionada à recaída. Nesse contexto, índices como o *Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index* (HCT-CI) e o *Simplified Comorbidity Index* (SCI) foram desenvolvidos para auxiliar na avaliação do risco dos pacientes. Estudos demonstram que esses instrumentos podem contribuir para identificar indivíduos com maior risco de mortalidade não relacionada à recaída, inclusive entre aqueles submetidos a regimes de condicionamento de intensidade reduzida. Entretanto, a influência das comorbidades varia de acordo com o tipo de condição clínica e com as características dos pacientes, de modo que sua avaliação deve considerar não apenas a quantidade, mas também a relevância de cada comorbidade para o prognóstico (PENACK *et al*., 2022; SHOUVAL *et al*., 2022; ELIAS *et al*., 2023; KONUMA *et al*., 2024).

Além das condições clínicas do receptor, fatores relacionados à doença de base e ao próprio transplante também podem interferir nos desfechos. O estado da doença no momento do procedimento, as características do doador e da fonte celular e o regime de condicionamento utilizado são aspectos que devem ser considerados na avaliação dos pacientes. A interação entre esses diferentes fatores ajuda a explicar a variabilidade dos resultados observados após o TCTH e reforça a necessidade de uma abordagem prognóstica ampla, que considere o paciente e as características do tratamento de forma integrada.

Nesse sentido, compreender quais fatores estão associados aos desfechos clínicos após o TCTH pode contribuir para uma melhor avaliação pré-transplante, para o acompanhamento individualizado e para o planejamento das estratégias de cuidado. Assim, o presente capítulo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura sobre os fatores associados aos desfechos clínicos em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas, analisando sua relação com desfechos como sobrevida global e mortalidade não relacionada à recaída.

MÉTODO

Este estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura, de caráter descritivo e abordagem qualitativa, realizada com o objetivo de identificar e analisar os fatores associados aos desfechos clínicos em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH).

A revisão foi conduzida a partir da definição da pergunta norteadora, seguida do estabelecimento dos critérios de elegibilidade, identi-

ficação dos estudos nas bases de dados selecionadas, triagem dos artigos, leitura crítica dos textos completos, extração das informações relevantes e síntese qualitativa dos resultados.

A busca bibliográfica será realizada nas bases de dados PubMed, Scopus, *Web of Science*, *ScienceDirect, Cochrane Library*, MEDLINE, LILACS e SciELO, contemplando publicações dos últimos cinco anos. Serão utilizados descritores em português e inglês relacionados ao tema, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, incluindo os termos: "*Hematopoietic Stem Cell Transplantation", "Hematopoietic Stem Cell Transplant", "HSCT", "Hematopoietic Stem Cells", "Bone Marrow Transplantation", "Clinical Outcomes", "Treatment Outcome", "Prognosis", "Mortality", "Survival", "Complications"* e "*Risk Factors*".

Como critérios de inclusão, serão selecionados estudos originais, estudos observacionais, pesquisas clínicas e revisões sistemáticas publicados em português e inglês, que abordem pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas e investiguem fatores associados aos desfechos clínicos. Serão considerados estudos que avaliem variáveis relacionadas às características dos pacientes, à doença de base, ao tipo de transplante, às condições clínicas pré e pós-transplante, às complicações e aos fatores relacionados à sobrevida, mortalidade, recaída da doença, doença do enxerto contra o hospedeiro e outros desfechos clínicos relevantes. Serão excluídos estudos duplicados, relatos de caso, cartas ao editor, editoriais, resumos de congressos, estudos sem relação direta com o objetivo da revisão e publicações cujo texto completo não esteja disponível.

Após a identificação dos estudos realizou a leitura dos títulos e resumos para avaliação inicial da elegibilidade. Em seguida, os artigos potencialmente relevantes foram analisados na íntegra, verificando-se sua adequação aos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Posteriormente, extraiu as informações referentes ao delineamento metodológico, características da população estudada, indicação do transplante, tipo de transplante, características clínicas dos pacientes, fatores prognósticos ou de risco avaliados, desfechos clínicos analisados, principais resultados, limitações e conclusões de cada estudo.

Os dados obtidos foram organizados de maneira descritiva e comparativa, permitindo a síntese das evidências científicas acerca dos fatores associados aos desfechos clínicos após o transplante de células-tronco hematopoéticas. A análise buscou identificar os principais fatores relacionados à sobrevida, mortalidade, recaída da doença, complicações pós-transplante e doença do enxerto contra o hospedeiro, contribuindo para a compreensão dos fatores prognósticos e para o aprimoramento da avaliação clínica e do acompanhamento dos pacientes submetidos ao TCTH.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos analisados demonstraram que os desfechos clínicos após o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) são influenciados por múltiplos fatores relacionados ao receptor, à doença de base, ao doador, ao enxerto, ao regime de condicionamento e às complicações pós-transplante. De maneira geral, os achados apontaram para uma interação entre características presentes antes do transplante e eventos desenvolvidos durante o período pós-transplante, com repercussões principalmente sobre a sobrevida global, a recaída e a mortalidade não relacionados à recaída.

Os resultados desta revisão foram organizados em eixos temáticos que acompanham a trajetória do TCTH, abrangendo seus fundamentos conceituais e epidemiológicos, suas principais indicações e os fatores associados aos desfechos clínicos. Inicialmente, são apresentados

os aspectos relacionados ao receptor e ao doador, seguidos pelas características da doença de base, do enxerto e do regime de condicionamento pré-transplante. Posteriormente, são abordadas as principais complicações e os eventos adversos pós-transplante, com ênfase na doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e em sua relação com os desfechos clínicos. Por fim, são analisados os resultados relacionados à sobrevida, à recaída e à mortalidade não relacionada à recaída, destacando-se os principais fatores prognósticos identificados nos estudos.

Definição e classificação do transplante de células-tronco hematopoéticas

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é uma modalidade terapêutica consolidada e potencialmente curativa, indicada para o tratamento de diversas neoplasias hematológicas, falências medulares e imunodeficiências graves. O procedimento fundamenta-se na substituição do sistema hematopoético e imunológico doente ou disfuncional do receptor por células progenitoras saudáveis, capazes de promover a reconstituição completa da medula óssea e a restauração da hematopoese trimielóide (MOHAMED AHMED *et al*., 2025; SONG *et al*., 2026).

A classificação do TCTH é estabelecida principalmente a partir da origem do enxerto e da relação biológica entre doador e receptor, subdividindo-se em autólogo, alogênico e singênico. No transplante autólogo, o próprio paciente atua como doador de suas células-tronco, as quais são previamente coletadas, criopreservadas e reinfundidas após a administração de altas doses de quimioterapia. O objetivo central dessa estratégia é resgatar a função medular suprimida pela toxicidade mieloablativa, permitindo a consolidação do tratamento antineoplásico, principalmente em patologias como mieloma múltiplo e linfomas de Hodgkin e não Hodgkin (PENACK *et al*., 2022; SONG *et al*., 2026).

Por sua vez, o transplante alogênico envolve a transferência de células-tronco de um doador imunologicamente compatível para o receptor. Essa modalidade oferece não apenas o suporte hematopoético, mas também o benefício imunoterapêutico exercido pelo enxerto, denominado efeito enxerto contra leucemia ou enxerto contra tumor. Por meio desse mecanismo, os linfócitos imunocompetentes do doador identificam e eliminam células malignas residuais do hospedeiro, reduzindo substancialmente o risco de recidiva. Contudo, essa mesma reação imunológica pode desencadear a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), uma das complicações mais graves e limitantes do TCTH alogênico (PENACK *et al*., 2024; HOLER *et al*., 2024).

Dentro do contexto alogênico, o TCTH classifica-se detalhadamente de acordo com o grau de compatibilidade dos antígenos leucocitários humanos (HLA) e o tipo de doador. O doador aparentado totalmente compatível (*matched sibling donor*) refere-se ao familiar, geralmente irmão, que apresenta identidade HLA completa em relação ao receptor. Já o doador não aparentado (*matched unrelated donor*) consiste em um voluntário cadastrado em bancos de doadores com alta compatibilidade genética identificada por tipagem de alta resolução. Adicionalmente, o doador haploidêntico, sendo um familiar que compartilha exatamente metade dos haplótipos HLA com o receptor, tornou-se uma alternativa viável graças aos avanços na imunossupressão e no uso de ciclofosfamida pós-transplante, ampliando conside-

ravelmente o acesso ao procedimento para pacientes sem doadores totalmente compatíveis (PENACK *et al*., 2024).

Os transplantes alogênicos também podem utilizar o sangue do cordão umbilical como fonte celular, o qual apresenta relativa imaturidade imunológica e tolera maiores disparidades no sistema HLA, embora possa demandar um tempo mais prolongado para a pega do enxerto e a recuperação imune (HUANG *et al*., 2023). Quando o doador e o receptor são gêmeos univitelinos, o procedimento recebe a denominação de transplante singênico, caracterizado pela identidade genética total, o que isenta o paciente do risco de DECH, mas também anula o efeito imunoterapêutico do enxerto (HOLER *et al*., 2024).

As fontes anatomofisiológicas para obtenção das células-tronco hematopoéticas abrangem a medula óssea, o sangue periférico mobilizado e o sangue de cordão umbilical e placentário. A escolha da fonte celular ideal impacta diretamente o tempo de enxertia, a taxa de reconstituição imune e a incidência de DECH aguda e crônica, devendo ser individualizada conforme o diagnóstico, a urgência clínica e o perfil funcional do receptor (AVERBUCH *et al*., 2019; HARMONIZED, 2025).

Epidemiologia e principais indicações do transplante

Desde os primeiros procedimentos bem-sucedidos, na segunda metade do século XX, o TCTH deixou de ser uma terapia experimental e se tornou uma das modalidades mais consolidadas da onco-hematologia. Mundialmente, o número de transplantes realizados já ultrapassou 1,5 milhão. A atividade vem crescendo de forma contínua, impulsionada principalmente pela expansão do uso de doadores familiares não idênticos, como os haploidênticos, o que permitiu que pacientes sem doador totalmente compatível passassem a ter acesso ao procedimento. Esse crescimento, porém, não ocorre de modo uniforme: a atividade transplantadora segue concentrada em países de alta renda, e regiões de menor renda ainda enfrentam barreiras importantes de acesso.

Os registros europeus ilustram bem a dimensão e as tendências atuais do procedimento. Em 2024, foram registrados na Europa 47.204 TCTH em 43.791 pacientes, realizados em 688 centros de 53 países, sendo 26.181 autólogos e 21.023 alogênicos. Foi o maior volume anual de transplantes alogênicos já documentado, e o registro europeu superou a marca histórica de um milhão de transplantes desde 1990. Entre os alogênicos, os doadores não aparentados responderam por cerca de 56% dos procedimentos, os irmãos HLA-idênticos por 25% e os haploidênticos por 19%. O uso de sangue de cordão umbilical, por sua vez, segue em declínio. No mesmo período, o número de pacientes tratados com células CAR-T cresceu 24,5%, o que mostra uma reorganização progressiva do cenário das terapias celulares.

No Brasil, o TCTH também vem se expandindo. Em 2023, foram realizados 4.262 transplantes de células-tronco hematopoéticas no país.

Desse total, 2.959 foram financiados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), com predomínio dos autólogos (1.851) sobre os alogênicos (1.108). Entre os alogênicos, a maior parte utilizou doador aparentado. A taxa de transplantes no SUS dobrou em uma década e chegou a cerca de 208 procedimentos por 10 milhões de habitantes, mas permanece aquém do esperado para a demanda. A desigualdade regional também é marcante: 12 estados não realizaram nenhum TCTH em 2023, o que obriga muitos pacientes e suas famílias a se deslocarem por lon-

gas distâncias, e há relatos de esperas que variam de cerca de dois meses a mais de um ano entre a indicação e o transplante. Por trás desses números, portanto, existem pessoas cujo prognóstico depende não apenas da biologia da doença, mas também da possibilidade concreta de chegar ao procedimento em tempo oportuno.

A indicação do TCTH é sistematizada por recomendações internacionais que consideram o diagnóstico, o estágio e o risco da doença, a resposta ao tratamento prévio, a condição clínica do paciente e a disponibilidade de doador. As diretrizes europeias classificam as indicações em: padrão de cuidado, opção clínica, em desenvolvimento e geralmente não recomendado. Essa graduação reconhece que o benefício do transplante depende do equilíbrio entre o controle da doença e os riscos do próprio procedimento. As recomendações norte-americanas adotam uma lógica semelhante e são atualizadas periodicamente à medida que surgem novas terapias.

No transplante alogênico, as neoplasias mieloides constituem o principal grupo de indicações e correspondem a mais de 60% dos procedimentos na Europa. A leucemia mieloide aguda é a principal delas. O transplante é recomendado em primeira remissão completa para pacientes de risco genético intermediário ou adverso, e sua indicação também é refinada pela avaliação da doença residual mensurável. Também se destacam as síndromes mielodisplásicas de maior risco, as neoplasias mieloproliferativas e a leucemia mieloide crônica resistente aos inibidores de tirosina-quinase. Entre as neoplasias linfoides, a leucemia linfoblástica aguda de alto risco ou com doença residual persistente representa uma indicação relevante, e o grupo como um todo corresponde a cerca de um quarto dos alogênicos. O TCTH alogênico também tem papel importante em doenças não malignas, como a anemia aplástica grave, a talassemia, a doença falciforme e os erros inatos da imunidade, situações em que pode representar a única possibilidade de cura.

No transplante autólogo, as discrasias de células plasmáticas, sobretudo o mieloma múltiplo, são a indicação mais frequente e respondem por cerca de 59% dos procedimentos. Em pacientes elegíveis, a quimioterapia em altas doses seguidas de resgate autólogo permanece parte do tratamento de primeira linha após a indução. Os linfomas representam aproximadamente 22% dos transplantes autólogos, com destaque para o linfoma de Hodgkin e os linfomas não Hodgkin recidivados e quimiossensíveis.

Vale destacar que há indicações em tumores sólidos selecionados, como neuroblastoma e tumores de células germinativas, e em algumas doenças autoimunes refratárias. Nos últimos anos, contudo, o transplante autólogo para linfomas vem diminuindo. Isso se deve, em grande parte, à incorporação das células CAR-T, que superaram o tratamento padrão com quimioterapia de resgate seguida de transplante autólogo como segunda linha no linfoma difuso de grandes células B refratário ou com recidiva precoce.

Condicionamento pré-transplante e seus impactos nos desfechos

O regime de condicionamento pré-transplante constitui uma das etapas mais determinantes do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), pois é responsável pela erradicação da doença de base, pela criação de espaço medular para o enxerto e por modular a toxicidade, a velocidade de recuperação imunológica e o risco de complicações. Tradicionalmente, os regimes são classificados em mieloablativos (MAC), que empregam altas doses de

quimioterapia e/ou radioterapia corporal total e promovem aplasia medular profunda e irreversível, e de intensidade reduzida (RIC) ou não mieloablativos (NMA), que associam menor toxicidade direta a maior dependência do efeito enxerto contra tumor mediado pelas células imunes do doador. A escolha entre essas estratégias deve equilibrar o controle da doença e a segurança do procedimento, sendo influenciada por características do paciente, da doença de base e do tipo de transplante (MOHAMED AHMED *et al*., 2025).

Em pacientes idosos com leucemia mieloide aguda (LMA), comparações diretas entre RIC e condicionamento não mieloablativo (NMA) evidenciam resultados clínicos semelhantes entre as duas estratégias de menor intensidade. Em coorte multicêntrica com quase 2.900 pacientes com 65 anos ou mais em remissão completa, a sobrevida global, a sobrevida livre de leucemia e a mortalidade não relacionada à recaída em dois anos foram semelhantes entre RIC e NMA na análise multivariada. Entretanto, a fonte de células-tronco mostrou-se fator prognóstico independente, com o uso de células-tronco de sangue periférico associado a maior sobrevida global e sobrevida livre de leucemia em comparação à medula óssea, enquanto o RIC associou-se a maior incidência de DECH aguda em relação ao NMA (KANELLOPOULOS *et al*., 2026).

Resultados de acompanhamento prolongado de um ensaio clínico randomizado de fase III que comparou MAC e RIC em pacientes com LMA ou SMD reforçam essa complexidade. Na análise inicial, o MAC associou-se a maior sobrevida livre de recaída, porém às custas de maior mortalidade relacionada ao tratamento; no seguimento de longo prazo, contudo, essa vantagem inicial não se traduziu em diferença significativa na sobrevida global entre os grupos, sugerindo que o benefício de menor recidiva obtido com regimes mais intensos pode ser compensado pela maior toxicidade precoce (SCOTT *et al*., 2021).

Nesse contexto, o desenvolvimento de novos agentes tem buscado ampliar a janela terapêutica entre eficácia antineoplásica e segurança. Um estudo randomizado de fase III que comparou o condicionamento baseado em treosulfano a um regime de intensidade reduzida com bussulfano em pacientes idosos ou com comorbidades e diagnóstico de LMA ou SMD demonstrou superioridade do treosulfano em sobrevida livre de eventos, sobrevida global e mortalidade não relacionada à recidiva, sem aumento relevante da toxicidade, o que posiciona esse regime como alternativa relevante para populações consideradas inelegíveis ao condicionamento mieloablativo clássico (BEELEN *et al*., 2022).

Em adultos jovens com LMA, a escolha do componente específico do regime mieloablativo também influencia os desfechos, para além da classificação tradicional em MAC ou RIC. Em coorte multicêntrica com mais de 4.300 pacientes entre 18 e 40 anos em remissão completa, os regimes baseados em bussulfano associado à fludarabina e a combinação tiotepa-bussulfano-fludarabina associaram-se a maior sobrevida global, maior sobrevida livre de progressão e menor incidência de recidiva em comparação a regimes baseados em irradiação corporal total em altas doses, sugerindo que pacientes jovens com LMA podem se beneficiar de esquemas mieloablativos que dispensam a radioterapia corporal total (MAFFINI *et al*., 2026).

De maneira geral, a síntese das evidências disponíveis indica que a intensidade do condicionamento modula de forma consistente o equilíbrio entre recidiva e toxicidade relacio-

nada ao procedimento, sem que uma única estratégia seja superior para todos os pacientes. Regimes mais intensos tendem a reduzir o risco de recidiva, principalmente em doenças de maior risco biológico, à custa de maior mortalidade não relacionada à recaída, enquanto regimes de intensidade reduzida ampliam a elegibilidade ao transplante em pacientes idosos ou com maior carga de comorbidades, com maior dependência do efeito enxerto contra tumor para o controle da doença (MOHAMED AHMED *et al*., 2025).

Dessa forma, a decisão sobre o regime de condicionamento pré-transplante deve ser individualizada, considerando não apenas a idade cronológica, mas também o estado funcional, o índice de comorbidades, o risco biológico da doença e a presença de doença residual mensurável antes do procedimento. A incorporação de escores de intensidade de condicionamento e de instrumentos de avaliação de comorbidades à prática clínica pode contribuir para uma seleção mais precisa do esquema terapêutico, otimizando o equilíbrio entre controle da doença e segurança do transplante.

Complicações e eventos adversos pós-transplante

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) está associado a um amplo espectro de complicações precoces e tardias, cuja ocorrência pode influenciar significativamente a morbidade, a mortalidade não relacionada à recaída e a sobrevida global dos pacientes. Entre os eventos adversos de maior relevância clínica destacam-se a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), as complicações infecciosas, a síndrome de obstrução sinusoidal hepática, as complicações pulmonares e renais, a microangiopatia trombótica associada ao transplante e a cistite hemorrágica. A natureza e a frequência dessas complicações variam de acordo com fatores relacionados ao paciente, à doença de base e às características do procedimento, incluindo tipo de transplante, compatibilidade entre doador e receptor, regime de condicionamento e estratégias de imunossupressão (SABATINO *et al*., 2014; SONG *et al*., 2026).

A doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) permanece entre as principais complicações imunológicas do TCTH alogênico. A condição resulta da resposta imunológica das células do doador contra tecidos do receptor e pode apresentar manifestações agudas ou crônicas, com envolvimento de diferentes órgãos. A DECH aguda acomete predominantemente pele, trato gastrointestinal e fígado, enquanto a forma crônica apresenta manifestações multissistêmicas, podendo comprometer pele, mucosas, olhos, pulmões, fígado, trato gastrointestinal e sistema musculoesquelético. Além da lesão orgânica direta, a DECH e a imunossupressão empregada em seu tratamento contribuem para maior suscetibilidade a infecções e podem exercer impacto significativo sobre a mortalidade não relacionada à recaída (SONG *et al*., 2026).

A associação entre DECH e mortalidade após o transplante foi demonstrada em diferentes coortes. Em estudo que avaliou a mortalidade não relacionada à recaída entre os dias 101 e 365 após TCTH alogênico, 83% dos pacientes que apresentaram esse desfecho haviam desenvolvido previamente DECH aguda grau II-IV. A DECH foi considerada causa direta de 33,3% das mortes e esteve associada a complicações infecciosas em outros 37,5% dos casos. Na análise multivariada, a presença de DECH aguda grau II-IV foi associada a aproximadamente três vezes maior risco de mortalidade não relacionada à recaída durante esse período (HR = 2,9; IC95%: 1,3-6,6) (NAKAMA *et al*., 2021).

As complicações infecciosas também representam uma importante causa de morbidade e mortalidade após o TCTH. A intensidade e o tipo de infecção variam conforme a fase pós-transplante e o grau de reconstituição imunológica. Durante o período inicial, a neutropenia, a ruptura das barreiras mucosas provocada pelo regime de condicionamento e a presença de cateteres venosos centrais favorecem principalmente infecções bacterianas e fúngicas. Posteriormente, a deficiência da imunidade celular e humoral, especialmente em pacientes submetidos a TCTH alogênico e naqueles com DECH, amplia o risco de infecções virais, fúngicas e oportunistas (USTUN; YOUNG, 2019).

Entre as infecções virais, destacam-se as reativações por citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr, adenovírus e poliomavírus BK. A ocorrência de infecções no período pós-transplante está diretamente relacionada ao estado imunológico do receptor, ao tipo de enxerto, à compatibilidade entre doador e receptor, à presença de DECH e à intensidade da terapia imunossupressora. Dessa maneira, infecção e DECH podem apresentar relação bidirecional: a DECH e seu tratamento aumentam a imunossupressão e a suscetibilidade a infecções, enquanto episódios infecciosos podem contribuir para maior morbidade e comprometer a recuperação clínica do paciente (AVERBUCH *et al*., 2019).

Outra complicação potencialmente grave é a síndrome de obstrução sinusoidal (SOS), também denominada doença veno-oclusiva hepática. A condição decorre predominantemente de lesão endotelial dos sinusoides hepáticos associada ao regime de condicionamento e caracteriza-se clinicamente por manifestações como aumento de peso, retenção hídrica, hepatomegalia, ascite e hiperbilirrubinemia. Embora apresente diferentes graus de gravidade, sua evolução para disfunção de múltiplos órgãos está associada a prognóstico desfavorável e elevada mortalidade (MOHTY *et al*., 2015).

As complicações pulmonares pós-TCTH podem ser infecciosas ou não infecciosas e constituem outro grupo relevante de eventos adversos. Entre as manifestações infecciosas estão as pneumonias bacterianas, virais e fúngicas, enquanto as complicações não infecciosas incluem síndrome da pneumonia idiopática, hemorragia alveolar difusa e, em períodos mais tardios, síndrome de bronquiolite obliterante. Em uma coorte de 287 pacientes submetidos a TCTH autólogo ou alogênico, complicações pulmonares ocorreram em 25,4% dos indivíduos, sendo 54,8% de etiologia infecciosa e 39,7% não infecciosa. A mortalidade global atribuída às complicações pulmonares foi de 28,8%, com maior gravidade observada especialmente nas pneumonias virais e fúngicas, hemorragia alveolar difusa e síndrome da pneumonia idiopática (KIM *et al*., 2005).

A lesão renal aguda (LRA) também apresentou impacto prognóstico relevante após o TCTH. Sua etiologia é frequentemente multifatorial e pode estar associada a sepse, uso de medicamentos nefrotóxicos, inibidores de calcineurina, DECH, síndrome de obstrução sinusoidal e microangiopatia trombótica associada ao transplante. Uma revisão sistemática com metanálise envolvendo 36 estudos de coorte e 5.144 pacientes identificou incidência combinada de LRA de 55,1% (IC95%: 46,6-63,3%), enquanto a incidência de LRA grave, correspondente ao estágio III, foi de 8,3% (IC95%: 6,0-11,4%). A presença de LRA esteve associada a maior mortalidade tanto em curto quanto em longo prazo, com *odds ratio* de 3,05 para mortalidade em três meses e de 2,23 para mortalidade em três anos (KANDURI *et al*., 2020).

Doença do enxerto contra o hospedeiro e fatores associados

O transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TCTH) constitui uma estratégia potencialmente curativa para diversas doenças hematológicas malignas e não malignas. Entretanto, seus resultados são influenciados por complicações imunológicas, infecciosas e relacionadas à toxicidade do procedimento. Entre elas, a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH; *graft-versus-host disease* – GVHD) permanece uma das principais causas de morbidade e mortalidade após o transplante alogênico e representa um dos principais determinantes dos desfechos clínicos em curto e longo prazo.

A DECH resulta fundamentalmente de uma resposta imunológica das células derivadas do doador contra tecidos do receptor. Após o condicionamento pré-transplante, a lesão tecidual e a liberação de mediadores inflamatórios favorecem ativação imunológica, apresentação de antígenos e expansão de células efetoras provenientes do enxerto. Esse processo pode culminar em lesão de diferentes órgãos e tecidos, particularmente pele, trato gastrointestinal e fígado na DECH aguda, enquanto a forma crônica apresenta manifestações mais heterogêneas e pode envolver pele, mucosas, olhos, pulmões, trato gastrointestinal, fígado, articulações e outros órgãos.

Atualmente, a distinção entre DECH aguda e crônica é fundamentada principalmente nas manifestações clínicas e anatomopatológicas, e não exclusivamente no período transcorrido desde o transplante. A DECH aguda continua sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade precoce após o TCTH alogênico e pode ocorrer em parcela expressiva dos receptores. Sua gravidade é tradicionalmente estabelecida considerando o grau e a extensão do comprometimento dos órgãos-alvo, sendo as apresentações graves associadas a maior mortalidade relacionada ao transplante.

A DECH crônica, por sua vez, constitui uma das complicações tardias mais importantes do TCTH alogênico e permanece como uma das principais causas de mortalidade tardia não relacionada à recidiva. Além do impacto sobre a sobrevida, pode provocar comprometimento funcional prolongado, necessidade de imunossupressão por períodos extensos, maior suscetibilidade a infecções e redução significativa da qualidade de vida.

A ocorrência e a gravidade da DECH são influenciadas por múltiplas características do receptor, do doador e do próprio procedimento. Entre os fatores tradicionalmente associados ao seu desenvolvimento encontram-se disparidades no sistema HLA, determinadas características do doador e do receptor, fonte das células-tronco, intensidade e modalidade do condicionamento, estratégias de profilaxia da DECH e características relacionadas à reconstituição imunológica após o transplante.

Os avanços na profilaxia modificaram substancialmente esse cenário. Estratégias como a utilização de ciclofosfamida pós-transplante ampliaram as possibilidades de transplante, especialmente com doadores haploidênticos, e modificaram a incidência e o perfil da DECH. Ainda assim, a prevenção e o tratamento dessa complicação permanecem componentes fundamentais para a redução da mortalidade não relacionada à recidiva.

Outro aspecto relevante é a relação entre DECH e o chamado efeito enxerto contra leucemia ou enxerto contra tumor. A atividade imunológica das células do doador pode contribuir para a eliminação de células malignas residuais, reduzindo o risco de recidiva. Entretanto,

quando essa resposta é excessiva ou direcionada contra tecidos normais, manifesta-se clinicamente como DECH. Dessa forma, existe um equilíbrio complexo entre a manutenção do efeito antitumoral do enxerto e a prevenção de toxicidade imunológica clinicamente significativa.

A estratificação prognóstica da DECH tem evoluído com o estudo de biomarcadores. Na DECH aguda, proteínas relacionadas à lesão tecidual e à resposta inflamatória, particularmente marcadores gastrointestinais como ST2 e REG3α, vêm sendo investigadas para estimar risco, resposta terapêutica e mortalidade não relacionada à recidiva. Sistemas baseados em biomarcadores, associados à avaliação clínica, apresentam potencial para permitir uma abordagem mais individualizada, embora a incorporação de diferentes biomarcadores à prática clínica ainda dependa de validação e padronização.

Sobrevida, recidiva e fatores prognósticos após o transplante

Sobrevida após o transplante:

A sobrevida após o TCTH é determinada pela interação de fatores relacionados à doença de base, ao receptor, ao doador e ao procedimento. Portanto, nenhum marcador isolado é capaz de representar adequadamente o prognóstico. A avaliação contemporânea tende a integrar risco da doença, comorbidades, estado funcional, idade, características biológicas da neoplasia, resposta ao tratamento antes do transplante, compatibilidade entre doador e receptor e complicações desenvolvidas após o procedimento.

Entre os fatores relacionados ao paciente, o estado funcional antes do transplante constitui importante marcador prognóstico. Reduções no Karnofsky Performance Status (KPS), maior carga de comorbidades e fragilidade estão associadas a resultados menos favoráveis. Em pacientes idosos, particularmente, a idade cronológica isoladamente apresenta limitações como marcador de elegibilidade e prognóstico, tornando relevantes avaliações de fragilidade, capacidade funcional e reserva fisiológica.

O *Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index* (HCT-CI) é amplamente utilizado para quantificar comorbidades pré-transplante e auxiliar na estimativa do risco de mortalidade não relacionada à recidiva. Escores mais elevados identificam pacientes com maior vulnerabilidade às toxicidades relacionadas ao procedimento. Entretanto, sua interpretação deve ser integrada a outros parâmetros clínicos, como idade, estado funcional e risco da doença.

A condição da doença no momento do transplante também apresenta forte impacto prognóstico. Pacientes com neoplasias hematológicas de maior risco, doença refratária ou maior carga de doença residual apresentam risco aumentado de recaída após o transplante. Nesse contexto, o *Disease Risk Index* (DRI) permite estratificar pacientes segundo características relacionadas ao diagnóstico e ao estágio da doença, auxiliando na comparação de prognóstico entre populações submetidas ao TCTH.

Além disso, a presença de doença residual mensurável antes do transplante, particularmente em neoplasias como leucemia mieloide aguda, representa importante marcador de risco. A detecção de doença residual indica persistência de clones malignos apesar do tratamento realizado previamente e está associada a maior probabilidade de recidiva após o transplante. Dessa maneira, a profundidade da resposta obtida antes do TCTH tornou-se componente importante da avaliação prognóstica contemporânea.

Recidiva após o transplante

A recidiva da doença de base permanece uma das principais causas de falha terapêutica e mortalidade após o TCTH alogênico realizado para doenças hematológicas malignas. Seu risco é influenciado principalmente pelas características biológicas da neoplasia, carga tumoral, resposta aos tratamentos anteriores, presença de doença residual mensurável, estágio da doença no momento do transplante e capacidade de estabelecimento do efeito enxerto contra tumor.

A reconstituição imunológica pós-transplante também desempenha papel relevante. A recuperação quantitativa e funcional das populações celulares do sistema imune influencia simultaneamente o risco de infecções, DECH e recidiva. Alterações ou atrasos na recuperação de células T, células B e células natural killer podem modificar a capacidade de controle da doença residual e a suscetibilidade a complicações infecciosas.

Embora a DECH possa estar associada ao efeito enxerto contra leucemia, essa relação não significa necessariamente melhora global da sobrevida. Formas graves de DECH aumentam substancialmente a morbidade e a mortalidade não relacionada à recidiva, podendo neutralizar eventual benefício relacionado ao controle da neoplasia. O objetivo terapêutico, portanto, não consiste em promover DECH para reduzir recaídas, mas em preservar atividade imunológica antitumoral com o menor dano possível aos tecidos do receptor.

Fatores prognósticos após o TCTH:

Os fatores prognósticos após o transplante podem ser organizados em quatro grandes categorias: fatores relacionados ao receptor, à doença, ao doador/enxerto e às complicações pós-transplante.

Entre os fatores relacionados ao receptor destacam-se idade, estado funcional, fragilidade, comorbidades e função orgânica pré-transplante. Entre os fatores relacionados à doença encontram-se diagnóstico, características moleculares e citogenéticas, estágio ou risco da doença, resposta ao tratamento prévio e presença de doença residual mensurável.

Quanto ao doador e ao enxerto, compatibilidade HLA, tipo de doador, fonte das células hematopoéticas, presença de anticorpos específicos contra o doador e estratégias de profilaxia da DECH podem influenciar os resultados. Evidências recentes demonstram, por exemplo, que a presença de anticorpos específicos contra o doador está relacionada a maior risco de falha do enxerto e pode estar associada a piores resultados de sobrevida, especialmente em determinados cenários de transplante haploidêntico e de sangue de cordão umbilical.

Finalmente, complicações desenvolvidas após o transplante exercem importante influência prognóstica. DECH aguda grave, DECH crônica clinicamente significativa, infecções graves, falha do enxerto, toxicidades orgânicas e comprometimento da reconstituição imunológica podem elevar a mortalidade não relacionada à recidiva. Em contrapartida, enxertia adequada, recuperação imunológica satisfatória e manutenção da remissão da doença estão associadas a melhores resultados em longo prazo.

Dessa forma, o prognóstico após o TCTH deve ser compreendido como resultado de uma interação dinâmica entre características presentes antes do procedimento e eventos ocorridos durante o período pós-transplante. A utilização integrada de índices clínicos, características biológicas da doença, avaliação da doença residual, parâmetros do doador e biomarcadores relacionados às complicações pós-transplante pode contribuir para uma estratificação de risco

mais precisa. Essa abordagem permite identificar pacientes com maior probabilidade de recidiva, mortalidade não relacionada à recidiva ou outras complicações, constituindo um componente essencial para individualização das estratégias terapêuticas e do acompanhamento após o transplante.

CONCLUSÃO

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) vem sendo uma técnica importante para o tratamento de variadas doenças hematológicas, como neoplasias hematológicas, falências medulares e imunodeficiências graves, apesar de seus possíveis efeitos adversos e barreiras, além da irregularidade de seus desfechos pós transplante influenciada por diversos fatores clínicos, procedimentais e individuais, que necessitam de uma importante atenção para melhor identificação, planejamento e contenção de adversidades.

Sendo assim, a sobrevida e eficácia do transplante de células-tronco hematopoéticas estão fortemente associados a diversos fatores individuais e clínicos pré e pós procedimento, os quais podem sofrerem associação e interações ou quadros individualizados, levando assim uma maior necessidade de atenção, acompanhamento, plano e tratamento individualizado único para cada paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMANAM, I. *et al*. Chronic GVHD: review advances in prevention, novel endpoints, and targeted strategies. Hematology: American Society of Hematology Education Program, v. 2023, n. 1, p. 164-170, 2023. DOI: 10.1182/hematology.2023000427.

ALEXOUDI, V. A. *et al*. Graft-Versus-Host Disease: Can Biomarkers Assist in Differential Diagnosis, Prognosis, and Therapeutic Strategy? Pharmaceuticals, v. 17, n. 3, p. 298, 2024. DOI: 10.3390/ph17030298.

AVERBUCH, D. *et al*. Host and graft factors impacting infection risk in hematopoietic cell transplantation. Infectious Disease Clinics of North America, v. 33, n. 2, p. 311-329, 2019. DOI: 10.1016/j.idc.2019.02.001.

BEELEN, D. W. *et al*. Treosulfan compared with reduced-intensity busulfan improves allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes of older acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients: final analysis of a prospective randomized trial. American Journal of Hematology, v. 97, n. 8, p. 1023-1034, 2022. DOI: 10.1002/ajh.26620.

ELIAS, S. *et al*. The Simplified Comorbidity Index predicts non-relapse mortality in reduced-intensity conditioning allogeneic haematopoietic cell transplantation. British Journal of Haematology, v. 203, n. 5, p. 840-851, 2023. DOI: 10.1111/bjh.19055.

HAMMOUDI, T. *et al*. Harmonized immune recovery monitoring after HCT: evidence and practical guidance from the Westhafen Intercontinental Group. Blood Advances, v. 9, n. 23, p. 6141-6157, 2025. DOI: 10.1182/bloodadvances.2025016915.

HOLLER, E.; GREINIX, H.; ZEISER, R. Acute Graft-Versus-Host Disease. In: SUREDA, A.; CORBACIogLU, S.; GRECO, R. *et al*., eds. The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies. 8. ed. Cham: Springer, 2024. p. 385-393. DOI: 10.1007/978-3-031-44080-9_43.

HUANG, Y. *et al*. Effects of donor-specific antibodies on engraftment and long-term survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. Bone Marrow Transplantation, v. 58, p. 544-551, 2023. DOI: 10.1038/s41409-023-01932-6.

JANDIAL, A. *et al*. Management of BK virus-associated haemorrhagic cystitis in allogeneic stem cell transplant recipients. Therapeutic Advances in Infectious Disease, v. 8, p. 1-13, 2021. DOI: 10.1177/2049936121991377.

KANELLOPOULOS, A. *et al*. Non-myeloablative versus reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia patients aged ≥65: a study from the ALWP of EBMT. Bone Marrow Transplantation, v. 61, n. 8, p. 1091-1097, 2026. DOI: 10.1038/s41409-026-02935-9.

KANDURI, S. R. *et al*. Incidence and mortality of acute kidney injury in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. QJM: An International Journal of Medicine, v. 113, n. 9, p. 621-632, 2020. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa072.

KIM, D. H. *et al*. Pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. Journal of Korean Medical Science, v. 21, n. 3, p. 406-411, 2006. DOI: 10.3346/jkms.2006.21.3.406.

KONUMA, T. *et al*. Association of individual comorbidities with outcomes in allogeneic hematopoietic cell transplantation from unrelated adult donors versus unrelated cord blood: a study on behalf of the Donor/Source and Transplant Complications Working Groups of the Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy. American Journal of Hematology, v. 99, n. 2, p. 263-273, 2024. DOI: 10.1002/ajh.27174.

LEE, S. J. *et al*. NIH Chronic Graft-Versus-Host Disease Consensus Conference 2025 Update. Transplantation and Cellular Therapy, v. 31, n. 9, p. 678.e1-678.e16, 2025. DOI: 10.1016/j.jtct.2025.05.016.

MAFFINI, E. *et al*. Impact of conditioning regimen on outcomes of young AML patients (< 40 years) undergoing HCT in complete remission, with transplant conditioning intensity score of 3.5-4.0. A study from the acute leukemia working party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplantation, v. 61, n. 10, p. 1343-1352, 2026. DOI: 10.1038/s41409-026-02991-1.

MEHTA, R. S. *et al*. Impact of donor age and donor cytomegalovirus serostatus on outcomes after related donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. American Journal of Hematology, v. 100, n. 6, p. 987-997, 2025. DOI: 10.1002/ajh.27662.

MOHAMED AHMED, A. B. *et al*. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adult Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review. Cureus, v. 17, n. 9, art. e92549, 2025. DOI: 10.7759/cureus.92549.

MOHTY, M. *et al*. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives – a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplantation, v. 50, n. 6, p. 781-789, 2015. DOI: 10.1038/bmt.2015.52.

NATHAN, S.; USTUN, C. Complications of stem cell transplantation that affect infections in stem cell transplant recipients, with analogies to patients with hematologic malignancies. Infectious Disease Clinics of North America, v. 33, n. 2, p. 331-359, 2019. DOI: 10.1016/j.idc.2019.01.002.

PENACK, O. *et al*. Association of pre-existing comorbidities with outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation: a retrospective analysis from the EBMT. Bone Marrow Transplantation, v. 57, n. 2, p. 183-190, 2022. DOI: 10.1038/s41409-021-01502-8.

PENACK, O. *et al*. Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Lancet Haematology, v. 11, n. 2, p. e147-e159, 2024. DOI: 10.1016/S2352-3026(23)00342-3.

RAMDIAL, J. L. *et al*. Acute graft-versus-host disease is the foremost cause of late nonrelapse mortality. Bone Marrow Transplantation, v. 56, n. 8, p. 2005-2012, 2021. DOI: 10.1038/s41409-021-01274-1.

REIKVAM, H. *et al*. Future biomarkers for acute graft-versus-host disease: potential roles of nucleic acids, metabolites, and immune cell markers. Expert Review of Hematology, v. 21, n. 3, p. 305-321, 2025. DOI: 10.1080/1744666X.2024.2441246.

SABATINO, M. *et al*. Complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Critical Reviews in Oncology/Hematology, v. 91, n. 3, p. 232-245, 2014. DOI: 10.3109/07357907.2014.919301.

SCOTT, B. L. *et al*. Myeloablative versus reduced-intensity conditioning for hematopoietic cell transplantation in acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes – long-term follow-up of the BMT CTN 0901 clinical trial. Transplantation and Cellular Therapy, v. 27, n. 6, p. 483.e1-483.e6, 2021. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.02.031.

SHOUVAL, R. *et al*. The Simplified Comorbidity Index: a new tool for prediction of nonrelapse mortality in allo-HCT. Blood Advances, v. 6, n. 5, p. 1525-1535, 2022. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004319.

SONG, Z. *et al*. Comprehensive management of hematopoietic stem cell transplantation complications: from infection prevention to immune microenvironment reconstruction. Frontiers in Immunology, v. 17, art. 1740067, 2026. DOI: 10.3389/fimmu.2026.1740067.

SUNG, A. D. *et al*. Preconditioning frailty phenotype influences survival and relapse for older allogeneic transplantation recipients. Transplantation and Cellular Therapy, v. 30, n. 4, p. 415.e1-415.e16, 2024. DOI: 10.1016/j.jtct.2024.01.062.

YAPPALPARVI, A. *et al*. Prevalence of BK virus and BK virus-associated hemorrhagic cystitis in stem cell transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. International Urology and Nephrology, v. 57, n. 10, p. 3117-3129, 2025. DOI: 10.1007/s11255-025-04507-0.

ZOU, J. *et al*. Refined HLA-DPB1 mismatch with molecular algorithms predicts outcomes in hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica, v. 107, n. 4, p. 844-856, 2022. DOI: 10.3324/haematol.2021.27899.