



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Ana Letícia Sgaviolli Serignolli

**DOENÇA ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO
CUTÂNEA AGUDA: INCIDÊNCIA E IMPACTO NA
MORTALIDADE**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestre
em Biotecnologia Médica

Orientadora: Dra. Ana Gabriela Sálvio
Coorientador: Dr. Mair Pedro de Souza

**Botucatu
2016**

Ana Letícia Sgaviolli Serignolli

DOENÇA ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO
CUTÂNEA AGUDA: INCIDÊNCIA E IMPACTO NA
MORTALIDADE

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Biotecnologia Médica.

Orientadora: Dra. Ana Gabriela Sálvio
Coorientador: Dr. Mair Pedro de Souza

Botucatu

2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Serignolli, Ana Leticia Sgaviolli.

Enxerto Contra o Hospedeiro cutânea aguda : incidência e impacto na mortalidade / Ana Leticia Sgaviolli Serignolli. - Botucatu, 2016

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Ana Gabriela Sálvio
Coorientador: Mair Pedro de Souza
Capes: 21104000

1. Doença enxerto contra hospedeiro. 2. Transplante de medula óssea. 3. Células-tronco hematopoéticas. 4. Sobrevida. 5. Transplante de Células-Tronco. 6. Rejeição de enxertos. 7. Mortalidade.

Palavras-chave: Doença Enxerto Contra Hospedeiro; Sobrevida; Transplante de medula óssea.

Ana Letícia Sgaviolli Serignolli

DOENÇA ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO
CUTÂNEA AGUDA: INCIDÊNCIA E IMPACTO NA
MORTALIDADE

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre
em Biotecnologia Médica.

Orientadora: Dra. Ana Gabriela Sálvio

Coorientador: Mair Pedro de Souza

Comissão examinadora

Prof(a). Dr(a).....
Universidade.....

Prof(a). Dr(a).....
Universidade.....

Prof(a). Dr(a).....
Universidade.....

Botucatu, _____ de _____ de _____

DEDICATÓRIA

Ao meu esposo Pedro Paulo Grizzo Serignolli, pelo apoio e incentivo em todas as minhas escolhas e decisões. E ao meu filho Matheus Sgaviolli Grizzo Serignolli que ainda no ventre já traz tantas alegrias para nossa família. A vitória desta conquista dedico com todo o meu amor, unicamente a vocês!

AGRACIMENTO

À Deus pela minha vida, família e amigos.

*Ao Programa de Pós-Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento:
Biotecnologia Médica, corpo docente, direção e administração pela
oportunidade de aprimoramento profissional e de desenvolver este trabalho.*

*À Dra. Ana Gabriela Sálvio, minha orientadora, pela competência, paciência,
respeito e simplicidade em me ensinar. Agradeço por me guiar e proporcionar
novas oportunidades.*

*Ao meu coorientador, Dr. Mair Pedro de Souza, pelo tempo dispendido a me
ensinar com tanto carinho e dedicação.*

*Ao Serviço de Transplante de Medula Óssea de Jaú, por permitir o
desenvolvimento deste trabalho. Em especial a enfermeira Ana Claudia dos
Santos, sempre disposta a ajudar.*

*Ao Setor Administrativo do Serviço de Transplante de Medula Óssea,
principalmente ao Anderson, tão presente na elaboração deste trabalho.*

*Ao meu marido pela compreensão, paciência e pelos momentos de minha
ausência.*

*À minha mãe, pela minha educação, permitindo que eu sempre corresse atrás
dos meus sonhos.*

*Ao meu pai, que mesmo não estando presente fisicamente, esteve sempre
presente em pensamento. Obrigada por tudo pai.*

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para execução deste estudo.

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

*"A verdadeira viagem do descobrimento não consiste em procurar novas paisagens,
mas em ter novos olhos"*

Marcel Proust

Resumo

SERIGNOLLI, A.L.S.: **Doença Enxerto Contra o Hospedeiro Cutânea Aguda: Incidência e impacto na mortalidade.** Dissertação (Mestrado Profissional – Biotecnologia Médica). Universidade Estadual Paulista. Botucatu/SP, 2016.

A Doença Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) é uma das principais complicações em pacientes pós transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), onde as células T do doador agridem os tecidos do receptor resultando em uma das principais causas de mortalidade e morbidade. Ocorre em cerca de metade dos pacientes que realizaram transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH). A pele é um dos órgãos mais acometidos. A DECH é dividida da forma aguda (DECH-a) e crônica (DECH-c), de acordo com o tempo de aparecimento dos achados clínicos e histopatológicos. A DECH de pele é classificada em graus variados, de I a IV, de acordo com o comprometimento. O presente estudo teve como objetivo avaliar a incidência de DECH-a cutânea entre os pacientes submetidos ao TCTH alogênico, aparentado, no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital Amaral Carvalho em Jaú/SP. Também foi objetivo do estudo a análise do perfil destes pacientes, a incidência e o impacto da doença na mortalidade precoce nos 100 primeiros dias pós TCTH. Os procedimentos metodológicos envolveram análise retrospectiva de dados retirados de planilhas do setor administrativo do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital Amaral Carvalho em Jaú/SP, contendo informações de 1113 pacientes que estiveram internados para a realização de transplante de medula óssea alogênico, aparentado, no período de agosto de 1996 a dezembro de 2013. Foram incluídos 582 pacientes cujas as doenças eram de linhagem mielóide - as mielopatias malignas (Leucemia Mieloide Aguda, Leucemia Mieloide Crônica, Síndrome Mielodisplásica e Doença Mieloproliferativa Crônica) para que o grupo pesquisado se tornasse homogêneo em termos de drogas e condicionamento. Esses 582 pacientes englobaram 2 grupos: pacientes que apresentaram DECH-a exclusiva de pele e pacientes que não apresentaram nenhum tipo de DECH. Todos os dados foram revisados e submetidos a análise estatística univariada e multivariada. Na análise univariada, observa-se maior sobrevida em 10 anos para os indivíduos com DECH-a de pele grau I e II ($p=0.039$) e para os transplantados com células de Medula Óssea (0.018). Essa significância estatística foi mantida na análise multivariada. A principal causa da mortalidade nos primeiros 100 primeiros dias do transplante foi a recidiva da doença de base, sendo a DECH aguda responsável por 6% dos óbitos nesse período. Não houve diferença significativa para os outros dados pesquisados. Conclui-se então que uma escolha adequada de doadores, além do uso de fonte de medula óssea como principal escolha para realização de transplante de medula óssea, podem diminuir a incidência de DECH-a de pele, além de aumentar a sobrevida dos pacientes transplantados.

Palavras-chave: Transplante de medula óssea. Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro. Sobrevida.

Abstract

SERIGNOLLI, A.L.S: **Graft versus Host Disease Acute Cutaneous: Incidence and impact on mortality.** Dissertation (Professional Master - Medical Biotechnology). Universidade Estadual Paulista, Botucatu / SP, 2016.

Graft versus host disease (GVHD) is a major complication occurred in patients posttransplantation hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), where the donor's T cells attack the recipient's tissues resulting in a major cause of mortality and morbidity. This is a recurrent and severe event, which occurs in about half of patients who underwent hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), the skin is one of the most affected organs. GVHD is divided as acute (GVHD) and chronic (chronic GVHD), according to the time, clinical and histopathological findings. This study aimed to evaluate the incidence of GVHDskin among patients undergoing allogeneic HSCT, akin in Marrow Transplant Service Bone Amaral Carvalho Hospital, Jaú / SP, the profile of this patient and the impact of the disease in early mortality in the first 100 days after HSCT. The methodological procedures involved retrospective analysis of data from spreadsheets in the administrative sector of the Bone Marrow Transplant Service, Hospital Amaral Carvalho - Jau, containing information of 1,113 patients who were hospitalized for performing allogeneic bone marrow transplantation, related in the period August 1996 to December 2013. to equalize the analysis were included only 582 patients whose diseases were of myeloid lineage - malignant myelopathy (Acute myeloid Leukemia, Chronic myeloid Leukemia, Myelodysplastic Syndrome and Chronic myeloproliferative disease) so that the study group became homogeneous in terms of drugs and conditioning. These 582 patients were divided into 2 groups: patients with GVHDexclusive skin and patients without any GVHD. All data were reviewed and subjected to statistical analysis. In univariate analysis, there is greater survival at 10 years for patients with GVHD to skin grade I and II ($p = 0.039$) and the transplanted cells Bone Marrow (0018). This significance was maintained in multivariate analysis. The main cause of mortality in the first 100 early days of transplantation was the recurrence of the underlying disease, and acute GVHD responsible for 6% of deaths in this period. There was no significant difference for the other surveyed data. It was concluded that a suitable choice of donors, and the use of bone marrow source as the primary choice for bone marrow transplantation, can reduce the incidence of GVHD, the skin, and increase the survival rate of transplant patients.

Keywords: Bone marrow transplantation. Graft-versus-host disease. Survival

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estágio Clínico da DECHa de pele.....	19
Tabela 2 - Causas de mortalidade em pacientes aproximadamente aos 100 primeiros dias pós transplante de células tronco hematopoiéticas	25
Tabela 3 - Distribuição dos pacientes transplantados que apresentaram DECH-a exclusiva de pele e de pacientes sem DECH-a de acordo com o sexo.....	25
Tabela 4 - Pacientes Transplantados com DECH exclusiva de pele e pacientes sem DECH quanto à fonte de células e incompatibilidade ABO	27
Tabela 5 -Doadores de pacientes transplantados com DECH-a exclusiva de pele e sem DECHa, quanto ao sexo e número de gestações das doadoras.....	29
Tabela 6 - Estatística multivariada quando houve significância estatísticas entre os grupos	30

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição dos 582 pacientes transplantados quanto ao tipo de mielopatias malignas.....	22
Gráfico 2 - Distribuição dos 582 pacientes transplantados com mielopatia maligna quanto à presença de DECH aguda.....	23
Gráfico 3 - Distribuição dos 111 pacientes transplantados com DECH-a exclusiva de pele de acordo com o grau da DECH.....	23
Gráfico 4 - Sobrevida global em 10 anos dos 582 pacientes transplantados com e sem DECH-a pele	24
Gráfico 5 - Sobrevida global em 10 anos de pacientes transplantados sem DECH-a e com DECH-a exclusiva de pele, de acordo com o grau	24
Gráfico 6 - Distribuição dos pacientes transplantados com DECH-a exclusiva de pele (n=111) quanto ao diagnóstico	26
Gráfico 7 - Distribuição dos pacientes que não apresentaram DECH-a (n=471) quanto ao diagnóstico	26

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

DECH – Doença Enxerto Contra o Hospedeiro

DECH-a – Doença Enxerto Contra o Hospedeiro Aguda

DECH-c – Doença Enxerto Contra o Hospedeiro Crônica

TCTH – Transplante de células tronco hematopoiéticas

LMA – Leucemia Mielóide Aguda

LMC – Leucemia Mielóide Crônica

SMD – Síndrome Mielodisplásica

DMPC – Doença Mieloproliferativa Crônica

MO – Medula Óssea

CTP – Células Tronco Periféricas

HLA – Antígeno Leucocitária Humano

CPP – Células Progenitoras Periféricas

SUMÁRIO

Sumário

1 ARTIGO.....	18
1.1 Introdução	18
1.2 Objetivos	21
1.3 Metodologia.....	21
1.4 Resultados	22
1.5 Discussão.....	30
1.6 Conclusões.....	33
REFERÊNCIAS.....	35

1 ARTIGO

1.1 Introdução

A Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH), é uma síndrome clínica, sistêmica, causada por uma resposta imunológica entre linfócitos transplantados e tecido do hospedeiro, representando uma das principais causas de mortalidade e morbidade do Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH)¹. Pode se apresentar na forma aguda (DECHa) ou crônica (DECHc).

Segundo Filipovich, a DECH aguda clássica ocorre nos 100 primeiros dias após o transplante, e a aguda tardia pode ocorrer após 100 dias do transplante, muitas vezes quando ocorre a retirada da imunossupressão². Já no caso da DECH crônica, os sintomas podem ocorrer em até três anos após o transplante e, normalmente, são precedidos por uma história de DECH aguda, sendo esta considerada a forma mais grave da doença³⁻⁶.

Três condições contribuem para o desenvolvimento da DECHa:

1. O enxerto deve conter células imunes competentes;
2. Disparidade imunológica entre células receptoras e doadoras;
3. Incapacidade do hospedeiro produzir uma resposta imunológica ao enxerto, destruindo as células transplantadas⁷.

Nas formas agudas há necrose das células epiteliais em três principais órgãos alvo: pele (em cerca de 80% dos casos), fígado (em cerca 50% dos casos) e trato gastrointestinal (em cerca de 50% dos casos), apresentando-se clinicamente com exantema maculopapular, icterícia, diarreia e até hemorragia digestiva⁸. Na forma crônica ocorre fibrose e atrofia de um ou mais órgãos, onde são acometidos os mesmos órgãos da forma aguda, incluindo ainda, pulmões, mucosa oral, olhos, sistema musculoesquelético e outros⁹⁻¹⁰.

A DECH aguda pode estar presente em até 60% dos pacientes submetidos ao TCTH utilizando doadores aparentados e em até 80% quando são utilizados doadores não aparentados¹¹⁻¹².

A agressão à pele é a forma mais frequentemente observada na DECH aguda. Exantema maculopapular, acompanhado ou não de prurido, pode ser o primeiro sinal clínico. Eritema palmo-plantar pode preceder as lesões em outras áreas do corpo. A maioria dos casos ocorre logo após o estabelecimento da enxertia, mas pode preceder este momento ou até mesmo acontecer semanas depois da

pega. Pode ter início na face, pescoço, tronco e a confluência de lesões pode acometer todo o tegumento. O aparecimento de lesões bolhosas denota gravidade e configura estágios mais avançados da doença ¹³⁻¹⁸.

Nas fases mais avançadas pode estar presente o sinal de Nikolsky, quando há descolamento de camadas superficiais da pele em pequenos traumas ou fricção. Devem ser considerados como diagnósticos diferenciais da DECH-a exclusiva de pele: lesões decorrentes da quimioterapia e radioterapia utilizadas no condicionamento, farmacodermia e exantemas virais ¹⁹⁻²³.

De acordo com os danos e a gravidade causados à pele, a DECH pode ser classificada como: Grau I, II, III e IV conforme Tabela 1 abaixo²⁴.

Tabela 1 - Estágio Clínico da DECHa de pele

Estágio	Pele
I	<i>Rash</i> maculopapular acometendo 25% da superfície corporal total
II	<i>Rash</i> maculopapular acometendo 25 – 50% da superfície corporal total
III	<i>Rash</i> maculopapular acometendo mais de 50% da superfície corporal total
IV	Eritema generalizado com escamação e/ou presença de bolhas

Fonte: Glucksberg, Storb et al. 1974

São considerados como principais fatores de risco da DECH, relacionados aos doadores: a compatibilidade *Human Leukocyte Antigen* (HLA), que mesmo quando completa, pode haver antígenos incompatíveis que não são detectados pelos métodos tradicionais de tipagem e que podem ser responsáveis pelo aparecimento da DECH; a doação feita por mulheres para pacientes receptores masculinos, o número de gestações das doadoras e também o tipo de fonte de células utilizadas, sendo mais frequente quando utilizadas células tronco periféricas²⁵⁻²⁷. Com relação ao receptor observa-se forte influência da idade, do regime de condicionamento, quantidade de infusões sanguíneas, pois, múltiplas transfusões podem levar à sensibilização dos pacientes que desenvolvem aloanticorpos contra as células

alogênicas, podendo advir de sérias complicações como refratariedade plaquetária e DECH e também no modelo de profilaxia utilizado no transplante²⁸⁻³². A ocorrência da DECH vem aumentando e isso se deve aos transplantes realizados em pacientes mais velhos, ao maior número de transplantes entre não aparentados e maior utilização de células tronco obtidas em sangue periférico, chamadas Células Progenitoras Periféricas (CPP), ou Células Tronco Periféricas (CTP)³³⁻³⁵. No entanto, estudos mais recentes não têm demonstrado essa diferença³⁶.

Como forma de prevenção e tratamento da DECH, utiliza-se imunossuppressores como corticóides, ciclosporina e metotrexate de forma combinada, visando bloquear as células T do doador³⁷⁻³⁸.

É comum que para o controle da DECH-a sejam utilizadas altas doses de imunossuppressores para que os linfócitos do doador deixem de “atacar” o receptor, mas este acréscimo de medicamentos deixa o sistema imune do paciente deficiente, facilitando assim o surgimento de infecções³⁷⁻⁴⁰.

A mortalidade relacionada ao transplante tem diminuído nos últimos anos. Em pacientes que realizaram transplante de medula óssea alogênico, a mortalidade ocorre entre 10 – 40% dos casos nos 100 primeiros dias, devido as complicações do transplante em si, destacando a imunossupressão usada para o tratamento da DECH, o que predispõe o paciente a infecções causadas por diversos agentes etiológicos (bactérias, vírus, fungos ou parasitas)^{1,35-38}.

Curiosamente, os doentes que apresentam DECH têm menor probabilidade de recaída da leucemia. No entanto, os problemas relacionados com esta doença, e as dificuldades em controlar suas manifestações, tornam-na indesejada e todos os esforços devem ser feitos para preveni-la³⁹.

1.2 Objetivos

1.2.1 - Avaliar retrospectivamente a incidência de DECH cutânea aguda entre os pacientes submetidos ao Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) alogênico, aparentado, no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital Amaral Carvalho de Jaú/SP no período de agosto de 1996 a dezembro de 2013;

1.2.2 - Analisar o perfil do paciente que apresentou DECH-a exclusiva de pele em comparação dos que não apresentaram nenhum tipo de DECH

1.2.3 - Analisar o impacto da doença na mortalidade precoce nos 100 primeiros dias pós transplante de células tronco hematopoiéticas.

1.3 Metodologia

Este é um estudo observacional, retrospectivo, realizado através de dados obtidos de planilhas do setor administrativo do Serviço de Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) do Hospital Amaral Carvalho, da cidade de Jaú/SP, no período de agosto de 1996 a dezembro de 2013.

População: Foram analisados 1113 dados de pacientes pós transplante de células tronco hematopoiéticas no referido período. Dentre esses, foram selecionados os pacientes com mielopatia maligna: Leucemia Mieloide Aguda (LMA), Leucemia Mielóide Crônica (LMC), Síndrome Mielodisplásica (SMD) e Doença Mieloproliferativa Crônica (DMPC), totalizando 582 indivíduos, onde, 471 (81%) não apresentaram nenhum tipo de DECH e 111 (19%) apresentaram DECH-a exclusiva de pele.

Dados avaliados: nesta pesquisa de dados foram avaliadas as mortalidades relacionadas ao transplante nos 100 primeiros dias, sexo do paciente e doador, diagnóstico, idade média do paciente e doador, gestação doador sexo feminino, fonte de células, incompatibilidade ABO entre paciente e doador, grau de DECH, a incidência da doença e seu impacto na sobrevida do paciente.

Neste trabalho vamos considerar a DECH cronológica, porém, nos dias atuais, sua classificação se dá por sintomas clínicos e achados patológicos.

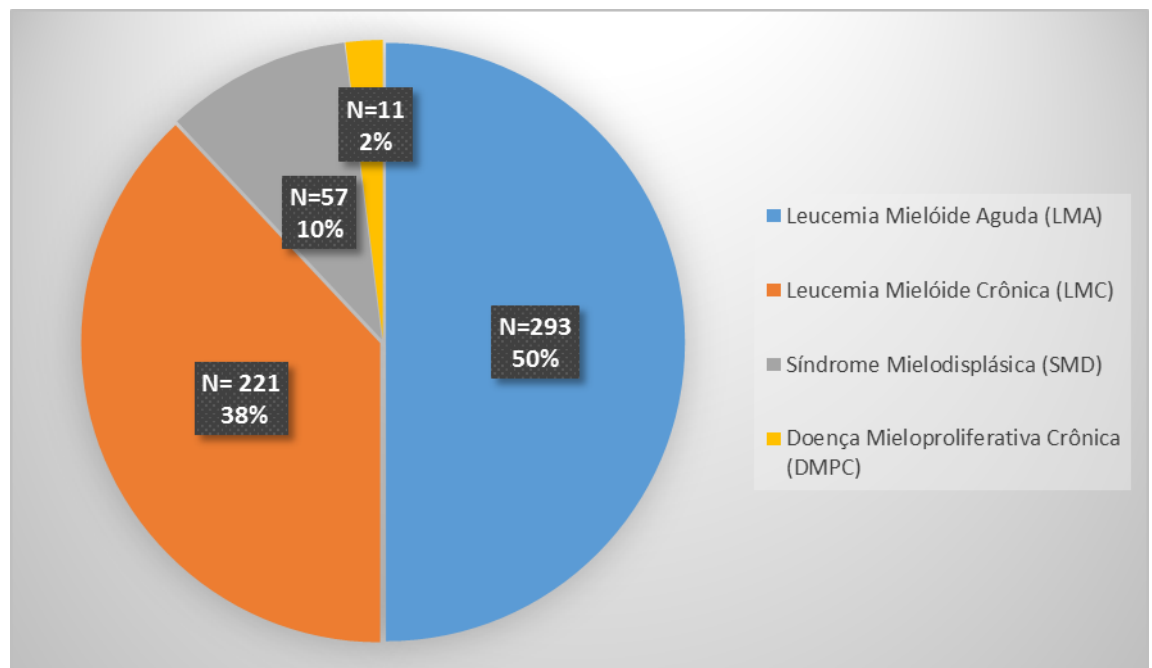
Análise Estatística: Todos os dados pesquisados foram revisados manualmente e, após, colocados em uma planilha de Excel e submetidos à análise estatística univariada de probabilidade, Kaplan Meier, Descritiva, Quantitativa. Quando houve significância estatística, foi realizado a análise multivariada.

Aspectos éticos: O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Fundação Doutor Amaral Carvalho e está disponível em <http://aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil/login.jsf>, sob o número 1.351.317.

1.4 Resultados

Dos 582 pacientes transplantados selecionados com mielopatia maligna: 293 (50%) apresentaram Leucemia Mielóide Aguda (LMA), 221 (38%) Leucemia Mielóide Crônica (LMC), 57 (10%) Síndrome Mielodisplásica (SMD) e 11 (2%) Doença Mieloproliferativa Crônica (DMPC), conforme *Gráfico 1*.

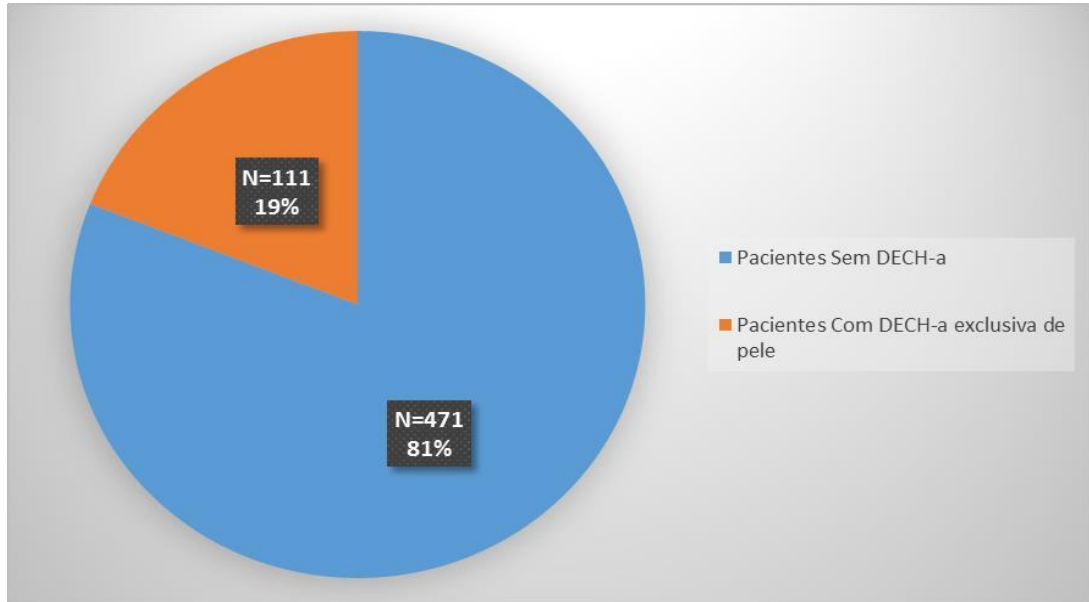
Gráfico 1 - Distribuição dos 582 pacientes transplantados quanto ao tipo de mielopatias malignas



Dos 582 pacientes transplantados selecionados com mielopatia maligna, 471 (81%) não apresentaram nenhum tipo de DECH e 111 (19%) apresentaram DECH-a

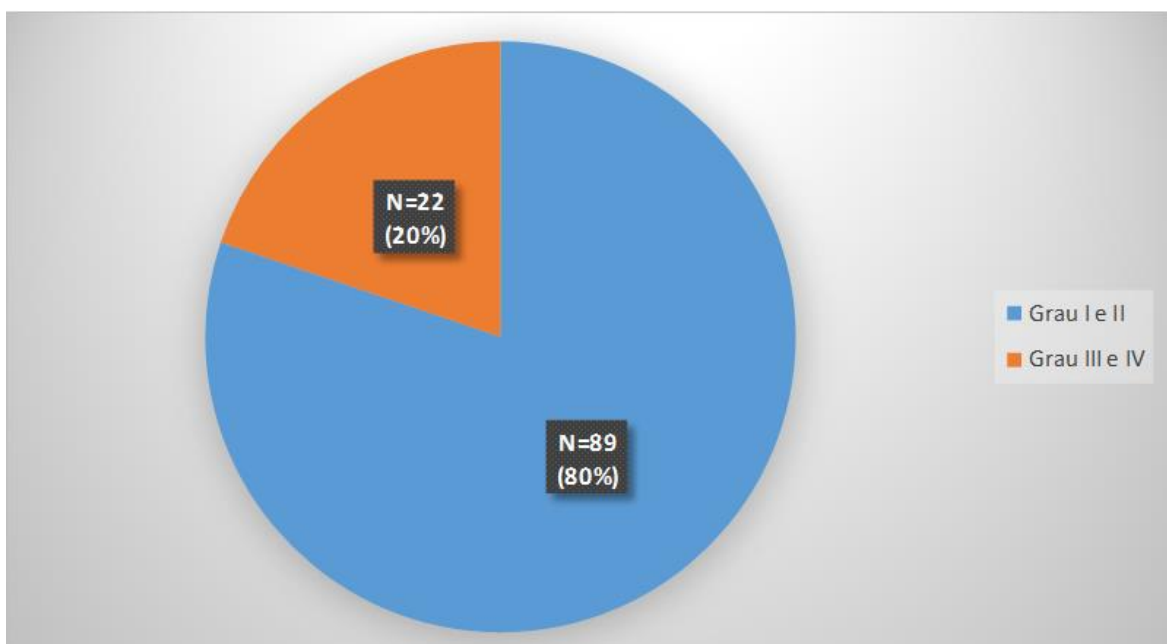
exclusiva de pele após transplante de células tronco hematopoiética (TCTH), conforme Gráfico 2.

Gráfico 2 - Distribuição dos 582 pacientes transplantados com mielopatia maligna quanto à presença de DECH aguda



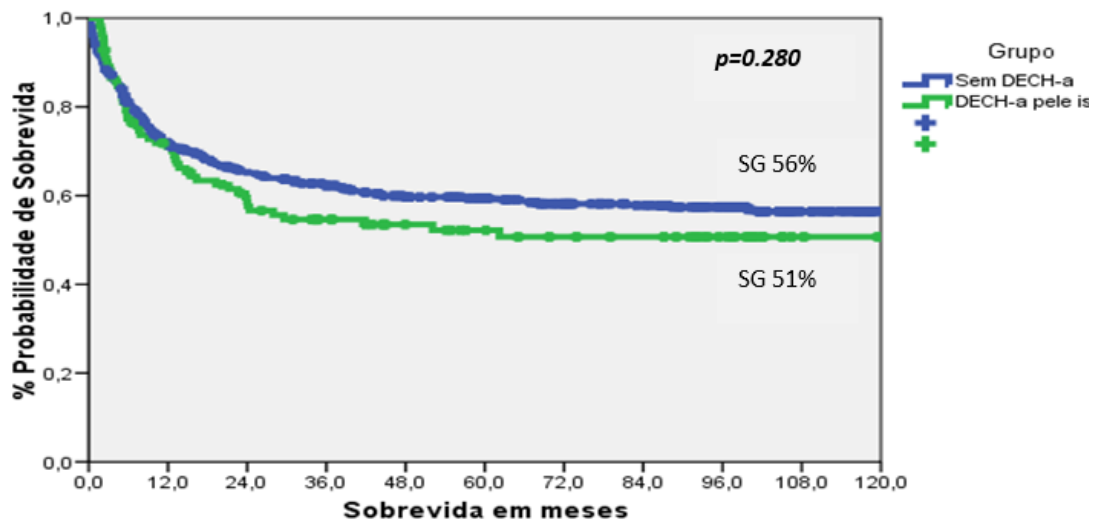
Dos 111 pacientes transplantados que desenvolveram DECH-a pele, 80% (n=89) desenvolveram DECH grau I e II e 20% (n=22) desenvolveram DECH grau III e IV, conforme Gráfico 3.

Gráfico 3 - Distribuição dos 111 pacientes transplantados com DECH-a exclusiva de pele de acordo com o grau da DECH



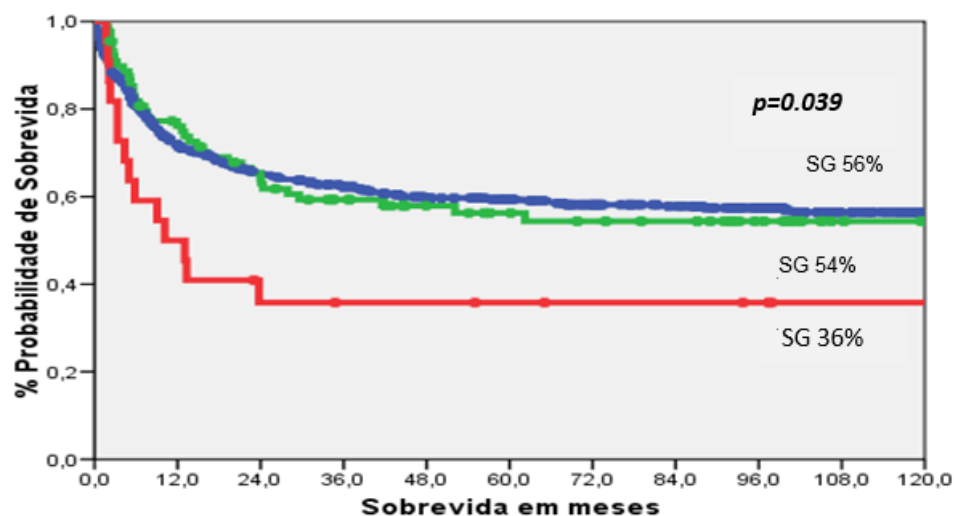
Os pacientes com DECH-a exclusiva de pele, apresentaram sobrevida global em 10 anos de 51%, e os pacientes sem DECH-a apresentaram sobrevida de 56%, não havendo significância estatística entre os grupos ($p=0,280$), conforme *Gráfico 4*. Porém, ao se agrupar DECH grau I e II e DECH grau III e IV, observa-se uma diferença de sobrevida em 10 anos estatisticamente significativa na análise univariada ($p=0,039$), conforme *Gráfico 5*.

Gráfico 4 - Sobrevida global em 10 anos dos 582 pacientes transplantados com e sem DECH-a pele



Sobrevida de 10 anos
SG = Sobrevida Global

Gráfico 5 - Sobrevida global em 10 anos de pacientes transplantados sem DECH-a e com DECH-a exclusiva de pele, de acordo com o grau



Sobrevida de 10 anos
SG = Sobrevida Global

Avaliando-se a causa dos óbitos que ocorreram por volta dos 100 primeiros dias pós TCTH, na totalidade de 52 pacientes, 3 (6%) indivíduos faleceram por motivos relacionados à DECH-a exclusiva de pele, 27 (52%) tiveram óbito relacionado com recidiva da doença, 19 (36%) por infecções (fúngicas, bacterianas, virais), 1 (2%) por hemorragia e 2 (4%) por pneumonia, conforme *Tabela 2*.

Tabela 2 - Causas de mortalidade em pacientes aproximadamente aos 100 primeiros dias pós transplante de células tronco hematopoiéticas

Causa dos óbitos	Número de pacientes N=52 (100%)	
DECH-a pele exclusiva	03	6%
Recidiva da doença	27	52%
Infecções	19	36%
Hemorragias	01	2%
Pneumonia	02	4%

No grupo de pacientes que apresentaram DECH-a exclusiva de pele (n= 111), 61 pacientes (55%) eram do sexo masculino e 50 pacientes (45%) eram do sexo feminino. A idade média era de 36 anos. No grupo de pacientes sem DECH (n= 471), 261 pacientes (55%) eram do sexo masculino e 210 pacientes (45%) eram do sexo feminino, com idade média de 34 anos, sendo a porcentagem entre os sexos igual em ambos os grupos, conforme *Tabela 3*.

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes transplantados que apresentaram DECH-a exclusiva de pele e de pacientes sem DECH-a de acordo com o sexo

	Pacientes com DECH-a pele (número absoluto e porcentagem)	Pacientes sem DECH-a pele (número absoluto e porcentagem)
Sexo Masculino	61 (55%)	261 (55%)
Sexo Feminino	50 (45%)	210 (45%)

Em relação à doença de base, quando avaliado o grupo de pacientes que apresentaram DECH-a exclusiva de pele (n=111), 50% apresentavam diagnóstico de

Leucemia Mielóide Aguda (LMA), 35% Leucemia Mielóide Crônica (LMC), 12% Síndrome Mielodisplásica (MSD) e 3% Doença Mieloproliferativa Crônica (DMPC), conforme o *Gráfico 6*. No grupo controle - 471 dos pacientes que não apresentaram DECH-a - 50% apresentavam LMA, 39% LMC, 9% SMD e 2% DMPC. Essa distribuição homogênea entre os pacientes com e sem DECH pode ser observada nos *Gráficos 6 e 7*.

Gráfico 6 - Distribuição dos pacientes transplantados com DECH-a exclusiva de pele (n=111) quanto ao diagnóstico

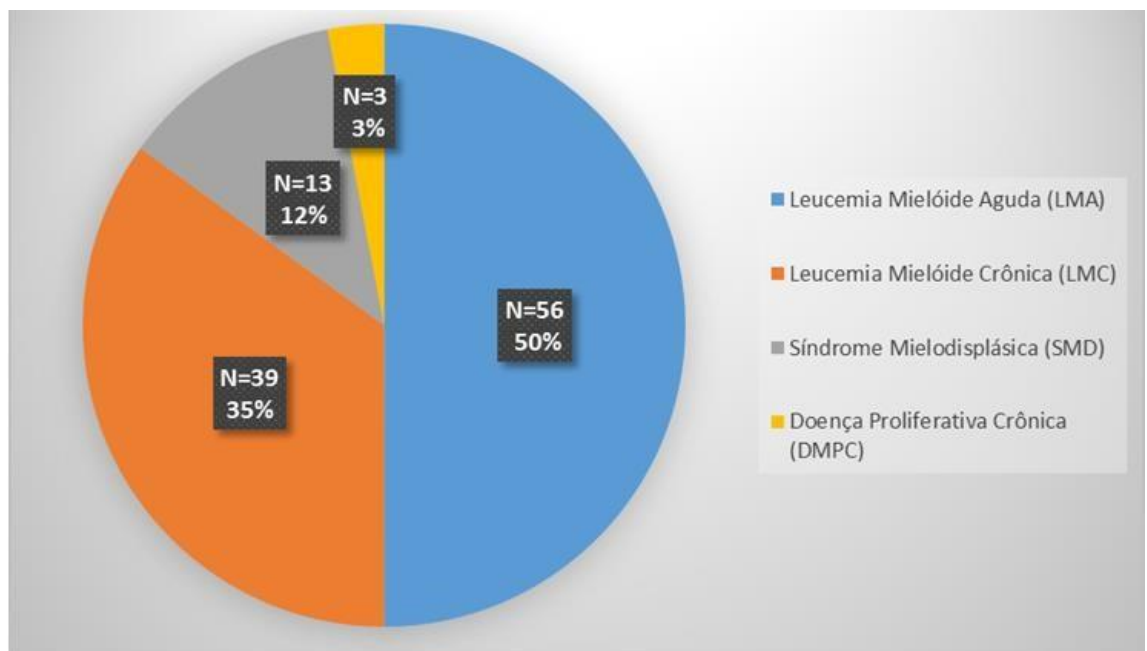
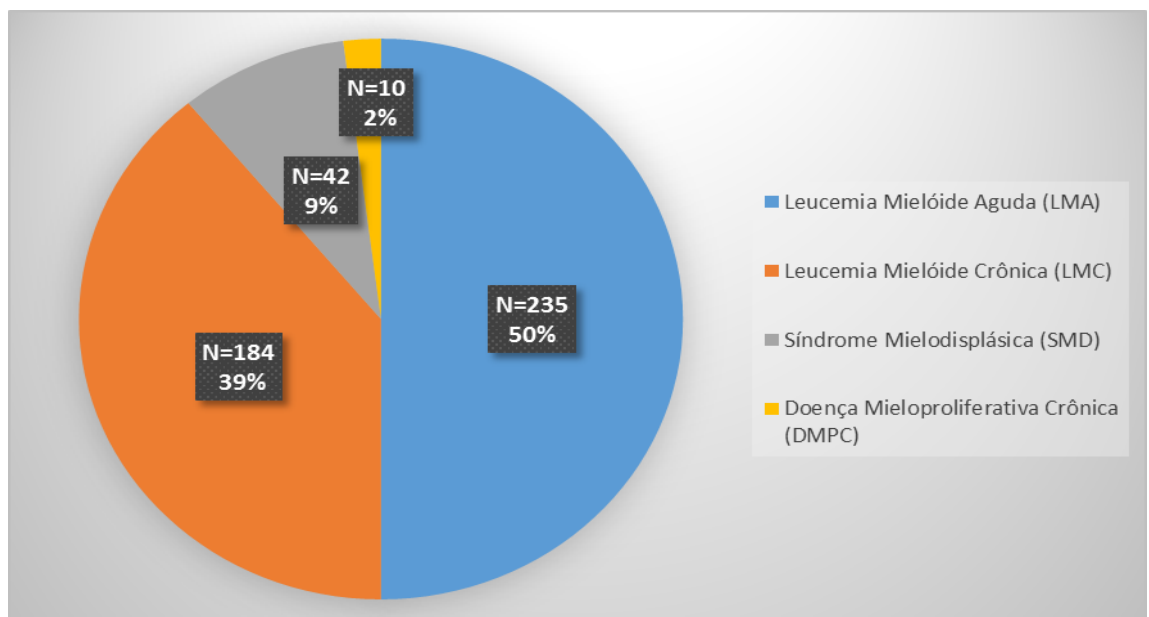


Gráfico 7 - Distribuição dos pacientes que não apresentaram DECH-a (n=471) quanto ao diagnóstico



Quanto à fonte de células, 54% (n=60) dos pacientes com DECH-a exclusiva de pele, receberam o transplante com fonte de Medula Óssea (MO) e 46% (n=51) receberam com fonte de Células Tronco Periféricas (CTP). No grupo de pacientes sem DECH, 52% (n=245), receberam o transplante por MO e 48% (n=226) receberam o transplante por CTP.

Avaliando-se a sobrevida em 10 anos, observou-se nos pacientes com DECH-a exclusiva de pele, 56% de sobrevida aos pacientes transplantados de MO e 45% aos pacientes transplantados por CTP. Nos pacientes sem DECH-a, observou-se sobrevida em 10 anos para 66% dos transplantados por MO e 44% dos pacientes transplantados por CTP, não demonstrando significância estatística ($p=0.699$), conforme *Tabela 4*.

Quanto ao Sistema ABO, 26% dos pacientes com DECH-a exclusiva de pele e 31% dos casos de pacientes sem DECH-a foram incompatíveis com seus doadores. Setenta e quatro por cento dos pacientes que apresentaram DECH-a exclusiva de pele e 69% dos pacientes sem DECH eram compatíveis pelo sistema ABO com seus doadores. Quanto à sobrevida, não houve significância estatística entre os grupos ($p=0,201$), conforme *Tabela 4*.

Tabela 4 - Pacientes Transplantados com DECH exclusiva de pele e pacientes sem DECH quanto à fonte de células e incompatibilidade ABO

	Pacientes com DECH-a exclusiva pele		Pacientes Sem DECH-a		P
	Número em porcentagem	Sobrevida Global em 10 anos	Número em porcentagem	Sobrevida Global em 10 anos	
Total	111		471		
Fonte de Células	<0,093		<0,001		0,699
Medula óssea	60 (54%)	56%	245 (52%)	66%	
Células Tronco Periféricas	51 (46%)	45%	226 (48%)	44%	

Incompatibilidade ABO	0,131		0,895	0,201
Sim	28 (26%)	63%	148 (31%)	51%
Não	83 (74%)	46%	323 (69%)	57%

Quanto aos doadores dos pacientes que apresentaram DECH-a exclusiva de pele (n=111), 61 (55%) eram do sexo masculino e 50 (45%) eram do sexo feminino, com idade média de 36 anos. Destes, 30 doadores do sexo masculinos doaram para pacientes do sexo feminino, 20 doadores do sexo feminino, doaram para pacientes do sexo feminino, 31 doadores do sexo masculino, doaram para pacientes do sexo masculino e 30 doadores do sexo feminino, doaram para pacientes do sexo masculino. No total de 50 doadoras femininas, 24% não tiveram nenhuma gestação, 20% tiveram uma gestação, e 56% são multíparas (*Tabela 5*).

Sobre os doadores dos pacientes sem DECH-a (n=471), 274 (58%) eram do sexo masculino e 197 (42%) do sexo feminino, com idade média de 33 anos. Destes, 125 doadores do sexo masculinos doaram para pacientes do sexo feminino, 85 doadores do sexo feminino, doaram para pacientes do sexo feminino, 149 doadores do sexo masculino, doaram para pacientes do sexo masculino e 112 doadores do sexo feminino, doaram para pacientes do sexo masculino. No total de 197 doadoras femininas, 37% não tiveram nenhuma gestação, 14% tiveram uma gestação, e 49% são multíparas (*Tabela 5*).

Tabela 5 -Doadores de pacientes transplantados com DECH-a exclusiva de pele e sem DECHa, quanto ao sexo e número de gestações das doadoras

	Pacientes com DECH-a exclusiva pele		Pacientes Sem DECH-a (%)		p
	Número em porcentagem	Sobrevida Global em 10 anos	Número em porcentagem	Sobrevida Global em 10 anos	
Total	111		471		
Sexo do Doador		0.144		0.701	0.537
Masculino	61 (55%)	58%	274 (58%)	57%	
Feminino	50 (45%)	40%	197 (42%)	53%	
Sexo Paciente x Doador		0.149		0.230	0.851
Paciente ♀ x Doador ♂	30 (27%)	69%	125 (27%)	52%	
Paciente ♀ x Doador ♀	20 (18%)	38%	85 (18%)	60%	
Paciente ♂ x Doador ♂	31 (28%)	48%	149 (32%)	60%	
Paciente ♂ x Doador ♀	30 (27%)	42%	112 (24%)	47%	
Nº gestações doadoras		0.080		0.141	0.263
Sem filhos	12 (24%)	33%	72 (37%)	56%	
1 gestação	10 (20%)	79%	28 (14%)	78%	
Múltipara	28 (56%)	32%	97 (49%)	46%	

Quanto ao sexo do doador, observou-se 58% de sobrevida para os pacientes com DECH-a exclusiva de pele quando o doador era do sexo masculino e 40% quando doador do sexo feminino; e nos pacientes sem DECH-a 57% de sobrevida quando doador masculino e 53% doador feminino. Observa-se que não houve diferença estatística na sobrevida entre os grupos de pacientes com DECH-a pele e os pacientes que não apresentaram DECH-a, em referência a seus respectivos doadores (sexo, sexo paciente x doador, número de gestações dos doadores do sexo feminino).

Quando realizado uma estatística multivariada, nota-se que houve significância ($p=0,018$) no tipo de fonte de células escolhida, quando comparados sobrevida de 10 anos entre pacientes do mesmo grupo (que apresentaram DECH exclusiva de pele e pacientes que não apresentaram nenhum tipo de DECH) que utilizaram de fonte de Medula Óssea (MO) e fonte de Células Tronco Hematopoiéticas (CTP). Houve também significância estatística ($p=0,003$) quando avaliado o Grau de DECH entre os pacientes que apresentaram DECH-a exclusiva de pele e pacientes que não apresentaram nenhum tipo de DECH, conforme *Tabela 6*.

Tabela 6 - Estatística multivariada quando houve significância estatísticas entre os grupos

	Significância
Sexo do Paciente	0.409
Incompatibilidade ABO	0.527
Fonte de Células	0.018
Gestação Doadora	0.307
Grau DECH	0.003

1.5 Discussão

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é uma terapia potencialmente curativa para uma variedade de doenças hematológicas malignas e benignas. Porém, a infusão da medula, pode gerar algumas complicações com manifestações cutâneas associadas, que fazem parte do processo de reconhecimento do enxerto. O TCTH alogênico ainda está associado a uma alta taxa de mortalidade relacionada ao transplante ⁶.

A Doença do Enxerto contra o hospedeiro (DECH) contribui para esta mortalidade, sendo uma complicação primária pós TCTH, e mesmo com todos os avanços da medicina, ela continua sendo uma complicação frequente neste tipo de tratamento³⁵.

A doença ocorre em pacientes que receberam linfócitos imunocompetentes. Sua fisiopatologia envolve uma reação imunológica entre os linfócitos transplantados

e o tecido do hospedeiro, ocorrendo uma resposta imune das células T do doador às células do hospedeiro, as quais diferem daquelas pelos antígenos de histocompatibilidade¹⁻⁴.

A ocorrência da DECH-a e consequentemente o aumento das terapias imunossupressoras para o tratamento da doença, contribuem para maior ocorrência de fenômenos infecciosos. Essas infecções representam um obstáculo aos pacientes transplantados, por conta de defeitos complexos no sistema de defesa, que o tornam vulnerável a uma série de infecções bacterianas, fúngicas, virais e parasitárias. Quando se fala em mortalidade desses pacientes, os maiores desafios para o tratamento, são as infecções fúngicas, as infecções bacterianas por germes resistentes e algumas infecções virais⁴¹⁻⁴².

Quando avaliadas as causas de morte nos 100 primeiros dias pós TCTH, nota-se que 6% dos pacientes foram a óbito devido a DECH-a exclusiva de pele, mas a maioria teve como causa do óbito a recidiva da doença (52%). Tal situação está de acordo com os dados da literatura.

A pele é um dos órgãos mais afetados com a DECH, cuja terapia e prognóstico da doença aguda é baseada no grau do envolvimento do órgão. A terapia é raramente necessária para o Grau I. Uma DECH progressiva e mais severa aumenta a taxa de morbi-mortalidade podendo ser responsável pelo óbito relacionado a complicações infecciosas²⁹⁻³¹.

Neste estudo, que o número de pacientes transplantados que apresentaram DECH-a pele Grau I e II foi maior do que o número de pacientes que apresentaram DECH-a pele Grau III e IV. A ocorrência de DECH-a pele (englobando todos os graus) não impactou na sobrevida global, mas quando analisamos o impacto da doença de acordo com sua gravidade, observamos que a sobrevida dos pacientes que apresentaram DECH-a Grau III e IV apresentam sobrevida menor, o que se espera pela gravidade do estadiamento da doença. Esses dados foram comprovados na análise multivariada.

Todos os pacientes recebem imunoprofilaxia para DECH, mesmo assim, uma parte significativa deles ainda apresentam a doença e necessitará de tratamento⁴⁰.

As estratégias para prevenção da DECH geralmente visam interferir com a fase aferente da resposta, numa tentativa de eliminar as células T do doador ou

bloquear sua ativação. A profilaxia da DECH é feita com imunossupressores como corticoides, ciclosporina e metrotexate utilizados de forma combinada¹.

Quanto ao sexo do paciente, alguns estudos apontam que alguns tipos de leucemia são mais comuns em indivíduos do sexo masculino¹⁰⁻¹¹. Neste estudo não houve uma diferença significativa quando avaliado o sexo dos pacientes, tanto no grupo de pacientes que apresentaram DECH-a exclusiva de pele, quanto o grupo dos pacientes que não apresentaram DECH-a.

Sobre o diagnóstico da doença, a Leucemia Mielóide Aguda (LMA) é predominante nos grupos estudados. Ambos os grupos (pacientes que apresentaram DECH-a exclusiva de pele e pacientes sem DECH), tiveram uma porcentagem de 50% dos casos de LMA. A LMA representa cerca de 80% dos casos de leucemias agudas em adultos⁴⁰⁻⁴¹.

A escolha da melhor fonte de células para a realização de um TCTH é feita de acordo com a doença de base do paciente. Estudos recentes mostram muitas vantagens no uso de Células Tronco Periféricas em pacientes com leucemia de alto risco. Quando utilizado esta fonte, há uma rápida recuperação hematopoiética, recuperação de granulócitos, menor número de transfusões de hemácias e plaquetas, menor uso de antibióticos e menor tempo de internação e nutrição parenteral, sendo assim, considera-se esse método mais vantajoso em comparação com o uso de fonte de medula óssea (MO)²⁷. Por outro lado, alguns trabalhos mostram um aumento na incidência de Dech quando se usa CTP como fonte ²⁸⁻²⁹. Segundo Bensinger, *et al*, ainda não há argumentos sólidos, para a substituição de MO por CTP em pacientes que necessitam de transplante alogênico aparentado³³. Estudos randomizados realizados em Seattle e Canadá mostraram vantagens quando utilizados fonte CTP³⁰⁻³³.

Neste estudo, a sobrevida dos pacientes estudados que utilizaram fonte CTP foi menor quando comparados aos pacientes que utilizaram fonte MO, tanto no grupo dos que desenvolveram DECH-a pele, quanto o grupo dos pacientes que não apresentaram DECH, demonstrando significância na análise multivariada.

A incompatibilidade ABO não é um problema para a realização de TCTH, pois é realizada a remoção de anticorpos ABO no receptor e/ou da depleção eritrocitária da medula óssea. Este tipo de transplante não tem incidência de rejeição de enxerto nem apresenta uma sobrevida diminuída dos doentes por comparação com aqueles

que receberam TCTH ABO idênticos⁴². No grupo de pacientes estudados que apresentaram DECH-a exclusiva de pele, a sobrevida global em 10 anos foi de 63% nos pacientes que eram incompatíveis com seus doadores e 46% no caso dos pacientes que eram compatíveis com seus doadores. No grupo de pacientes que não apresentaram DECH, a sobrevida foi de 51% nos pacientes incompatíveis com seus doadores, e de 57% no caso dos pacientes que eram compatíveis com seus doadores, não havendo significância estatística.

Sobre o doador, procura-se evitar doadoras do sexo feminino para receptores do sexo masculino, e entre doadoras do sexo feminino, as de menor paridade, por conta da aloimunização²⁶. Este estudo evidencia uma porcentagem maior de sobrevida em ambos os grupos de pacientes quando os doadores são do sexo masculino (com DECH 58% e sem DECH 57%), quando comparados com doadores do sexo feminino (com DECH 40% e sem DECH 53%). Nota-se também uma sobrevida menor quando as doadoras são multíparas, porém sem significância estatística nesta amostra.

Em relação à idade, um trabalho apresentado por Przepiorka *et.al*³⁶, observou maior ocorrência de DECH-a em pacientes acima de 50 anos. Neste estudo não houve diferença significativa na sobrevida global ($p=0.224$) quanto à idade do paciente, quando comparados os que apresentaram DECH-a e os que não apresentaram DECH-a.

1.6 Conclusões

O presente estudo permitiu avaliar um número grande de pacientes transplantados de Medula Óssea no Hospital Amaral Carvalho de Jaú/SP, o que torna o trabalho bastante enriquecedor para área.

Com várias pesquisas em andamento sobre este assunto, cada vez mais o Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) se tornará um procedimento seguro e aplicável a vários tipos de doenças.

Em relação a Doença do Enxerto contra o Hospedeiro, mesmo sabendo que a indicação do transplante, seleção dos doadores, escolha do regime de

condicionamento, fonte de células e profilaxia dependem muito da doença de base e estágio da doença do paciente, idade, e outras avaliações, a melhor política a ser adotada é a prevenção da doença. Para tanto deve-se manter rigorosamente os critérios na indicação dos transplantes, na seleção dos doadores, na escolha do regime de condicionamento, na eleição da fonte de células e na profilaxia da doença.

REFERÊNCIAS

- 1- Silva MM, Bouzas LFS, Filgueira AL. Manifestações tegumentares da doença enxerto contra hospedeiro em pacientes transplantados de medula óssea. *Anais Brasileiro de Dermatologia*, 2005: 69-80.
- 2- Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, *et al.* National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graftversus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *USA*, 2005; v. 11 (12): 945-56.
- 3- Martin PJ, Nash RA. Pitfalls in the design of clinical trials for prevention or treatment of acute graft-versus-host disease. *Biol.Blood Marrow Transplant.* 2006;12:31-36.
- 4- Martin PJ, Weisdorf D, Przepiorka D, *et al.* National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graftversus-Host Disease: VI. Design of Clinical Trials Working Group Report. *USA*, 2006; v. 12:491-505.
- 5- Abbas AK. The control of T cell activation vs. tolerance. *Autoimmun.Rev.* 2003;2:115-118.
- 6- Choi SW, Levine JE, Ferrara JL. Pathogenesis and management of graftversus-host disease. *Immunol.Allergy Clin.North Am.* 2010;30:75-101.
- 7- Botari CME, Souza MP, Salvio AG, Nunes AJF, Orti-Raduan ESL. Doença do Enxerto contra o Hospedeiro crônica em mucosa oral: análise das subpopulações de células dendríticas. 2014. *Anais Brasileiros de Dermatologia*.

- 8- Weisdorf D, Hakke R, Blazar B, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease in histocompatible donor bone marrow transplantation. *Transplantation* 2011;51:1197-1203.

- 9- Jagasia M, Arora M, Flowers ME, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012;119:296-307.

- 10-Diaconescu R, Flowers CR, Storer B, et al. Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors. *Blood* 2014;104:1550-1558.

- 11-Diaconescu R, Storb R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation: from experimental biology to clinical care. *J.Cancer Res.Clin.Oncol.* 2015;131:1-13.

- 12-Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. *Biol.Blood Marrow Transplant.* 2013;9:215-233.

- 13-Jocie G, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease: from the bench to the bedside. *Blood* 2009;114:4327-4336.

- 14-Tsuchiyama J, Yoshino T, Saito T, et al. Cutaneous lymphocyte antigenpositive T cells may predict the development of acute GVHD: alterations and differences of CLA+ T- and NK-cell fractions. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43:863-873.

- 15-Farhi D. History of Nikolsky's sign. *Rev.Prat.* 2006;56:1618-1621.

- 16-Hausermann P, Walter RB, Halter J, et al. Cutaneous graft-versus-host disease: a guide for the dermatologist. *Dermatology* 2008;216:287-304.

- 17-Firoz BF, Lee SJ, Nghiem P, Qureshi AA. Role of skin biopsy to confirm suspected acute graft-vs-host disease: results of decision analysis. *Arch.Dermatol.* 2013;142:175-182.
- 18-Byun HJ, Yang JI, Kim BK, Cho KH. Clinical differentiation of acute cutaneous graft-versus-host disease from drug hypersensitivity reactions. *J.Am.Acad.Dermatol.* 2011;65:726-732.
- 19-Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N.Engl.J.Med.* 2013;354:1813-1826.
- 20-Couriel D, Caldera H, Champlin R, Komanduri K. Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer* 2014;101:1936-1946.
- 21-Broady R, Yu J, Chow V, et al. Cutaneous GVHD is associated with the expansion of tissue-localized Th1 and not Th17 cells. *Blood* 2010;116:5748-5751.
- 22-Fondi C, Nozzoli C, Benemei S, et al. Increase in FOXP3+ regulatory T cells in GVHD skin biopsies is associated with lower disease severity and treatment response. *Biol.Blood Marrow Transplant.* 2009;15:938-947.
- 23-Engelhardt BG, Jagasia M, Savani BN, et al. Regulatory T cell expression of CLA or alpha(4)beta(7) and skin or gut acute GVHD outcomes. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:436-442.
- 24-Hahn T, McCarthy PL, Zhang MJ, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia. *J.Clin.Oncol.* 2015;26:5728-5734.

- 25-Glucksberg H, Storb R, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974;18(4): 295-304.
- 26-Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:749-756.
- 27-Stern M, Brand R, et al. Female-versus-male alloreactivity as a model for minor histocompatibility antigens in hematopoietic stem cell transplantation. *Am.J.Transplant*. 2013;8:2149-2157.
- 28-Paton, Eduardo JA, Coutinho MA, Voltarelli JC. Diagnóstico e tratamento de complicações agudas do transplante de células progenitoras hematopoiéticas. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, Brasil, v. 33, n. 3, p. 264-277, set. 2000. ISSN 2176-7262. Disponível em:

<<http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/7698>>. Acesso em: 15 nov. 2015.

doi:<http://dx.doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v33i3p264-277>
- 29-Chaplin RE, Sscmitz N, Horowitz MM, Chapms B, Chopra R, Comilissen JJ, Gale RP, Goldman JM, Loberiza FR, Hertenstein B, Klein JM, Montserra TJ, Zhang MJ, Ringden O, Tomany SC, Rowlings PA, Vanhoef ME & Gratwohl A. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood*. 2010 95:3702-3709.
- 30-Azevedo W, Ribeiro MC, Fontes de células tronco hematopoiéticas para transplantes. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, Brasil, v. 33, n. 4, p. 381-389, dez. 2000. ISSN 2176-7262. Disponível em:

<<http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/7714>>. Acesso em: 15 nov. 2015.

doi:<http://dx.doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v33i4p381-389>.
- 31-Levine JE, Wiiley J, Kletzel M, Yanik G, Hutchinson RJ, Koehler M & Neurodrf S. Cytokine-mobilized allogeneic peripheral blood stem cell transplants in

children result in rapid engraftment and a high incidence of chronic GVHD. Bone Marrow Transplant. 2010. 25: 13-18.

- 32-Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, Appelbaum F, Badger C, Bearman S, et al. Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplatation. Semin Hematol. 2009: 28:50-259.
- 33-Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA matched sibling donors. Transplantation. 2004; 18:295-304.
- 34-Deeg HJ, Cottler-Fox M. Clinical Spectrum and pathophysiology of acute graftversus-host disease. In: Butakoft SJ, Deeg HJ, Ferrara J, Atkinson K, editors. Graft-versus-host disease: Immunology, pathophysiology and treatment. 2009. New York: Marcel Dekker. p.331-6.
- 35-Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Negrin R, Kashyap A, Flowers ME, Libbery K, Chauncey TR, Storb R & Appelbaum FR.

Transplantation of bone marrow as compared with peripheral blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematological cancers. 2011. N Engl J Med 344 : 175-181.
- 36-Przepiorka D, Smith TL, Follodn J, Khouri I, Ueno NT, Mehra IM, Hug YO, Giral S, Gajewshi J, Donato M, Cleary K, Claxton D, Brauschweig I, Vanbesien K, Andersson BS, Anderlini P & Chaplain R. Risk fac-tors for acute graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. 2009. Blood 94 :1465-1470.
- 37-Pasternack MS, Swartz MN. Cellulitis, necrotizing fasciitis, and subcutaneous tissue infections. Em: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 2009. 7^a ed. Philadelphia, PA Elsevier Churchill Livingstone; cap. 90.

- 38-Reiser H, Staderker MJ. Costimulatory B7 molecules in the pathogenesis of infectious and autoimmune disease. 2006. N Engl J Med; 335:1369-1377.
- 39-Antim JH. Cytokines and graft-v-host disease. Prog Clin Biol Res 2004;390: 193-202.
- 40-Nucci M & Maiolino A. Infection in bone marrow transplant recipients. Medicina, Ribeirão Preto. 2010. 33: 278-293, july/sept.
- 41-Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. Práticas recomendadas para triagem e prevenção de complicações em sobreviventes de longo prazo após transplante de células hematopoéticas. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. [Internet]. 2012 [cited 2016 Feb 29] ; 34(2): 109-133. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151684842012000200012&lng=en. <http://dx.doi.org/10.5581/1516-8484.20120032>.