

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
DOUTORADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

PRISCILA DE OLIVEIRA DA SILVA

**IMPACTO DAS COMPLICAÇÕES TARDIAS NA QUALIDADE DE VIDA DOS  
PACIENTES PÓS-TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

PORTO ALEGRE

2021

PRISCILA DE OLIVEIRA DA SILVA

**IMPACTO DAS COMPLICAÇÕES TARDIAS NA QUALIDADE DE VIDA DOS  
PACIENTES PÓS-TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

A apresentação desta tese é requisito parcial para título de doutor do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Liane Esteves Daudt

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Mariana Bohns Michalowski

PORTO ALEGRE

2021

## FICHA CATALOGRÁFICA

### CIP - Catalogação na Publicação

Silva, Priscila de Oliveira  
Impacto das complicações tardias na qualidade de vida de pacientes pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas / Priscila de Oliveira Silva. -- 2021.  
164 f.  
Orientadora: Liane Esteves Daudt.

Coorientadora: Mariana Bohns Michalowski.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Transplante de células-tronco hematopoiéticas.  
2. Qualidade de vida. 3. Complicações tardias. I. Daudt, Liane Esteves, orient. II. Michalowski, Mariana Bohns, coorient. III. Título.

**PRISCILA DE OLIVEIRA DA SILVA**

**IMPACTO DAS COMPLICAÇÕES TARDIAS NA QUALIDADE DE VIDA DOS  
PACIENTES PÓS-TRANSPLANTE DE CÉLULAS -TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

A apresentação desta tese é requisito parcial para título de doutor do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Liane Esteves Daudt

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Mariana Bohns Michalowski

Porto Alegre, 30 de novembro de 2021.

BANCA EXAMINADORA:

---

Prof. Carmen Maria Salles Bonfim  
Faculdades Pequeno Príncipe (Curitiba-PR)

---

Prof. Quênia Camille Barth  
Universidade Federal do Rio Grande do Norte (Natal-RN)

---

Prof. Lauro José Gregianin  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por tudo, em especial por ter guiado os meus caminhos para o TCTH.

Agradeço aos meus pais, Sergio e Walkiria, por acreditarem em mim e pela importância que sempre deram à educação.

Agradeço ao meu marido, Paulo, por todo o companheirismo, incentivo e compreensão nesse período.

Agradeço ao meu filho Rafael, por entender todos os momentos de ausência.

Agradeço às professoras Liane e Mariana pela orientação deste estudo e por todos os conhecimentos que compartilharam ao longo desse período.

Agradeço à minha colega e amiga Gabrielli pelo incentivo e ajuda na realização deste trabalho.

Agradeço à Dra Alessandra Paz pelo incentivo e por todo o conhecimento compartilhado.

Agradeço aos secretários da zona 11, Ana Paula, Carlos e Ângelo, por toda ajuda durante o período de coleta de dados.

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação na Saúde da Criança e Adolescente pela oportunidade de obter o título de Doutora e por todos os ensinamentos compartilhados ao longo desses quatro anos.

Agradeço à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, por oferecer um ensino de qualidade e gratuito.

E, por último, agradeço a todos os pacientes que aceitaram participar desse estudo!

## RESUMO

**Introdução:** O Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) Alogênico é uma opção terapêutica para muitas crianças que apresentam doenças hematológicas malignas e não malignas, assim como doenças hereditárias e imunológicas. Complicações agudas e tardias relacionadas ao período pré, peri e pós-TCTH podem impactar negativamente a qualidade de vida, assim como aumentar os índices de morbi-mortalidade. **Objetivo:** Este estudo tem como objetivo geral avaliar o impacto das complicações tardias em pacientes adultos que transplantaram quando criança ou adolescente. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal observacional descritivo e analítico com grupo controle. A amostragem foi não probabilística de conveniência. Foram incluídos os pacientes com mais de 18 anos no momento da coleta de dados que realizou TCTH com idade inferior a 18 anos e que haviam realizado transplante há mais de um ano. O grupo controle foi constituído por doadores de sangue pareados por idade e sexo. Para a avaliação da qualidade de vida, os pacientes preencheram as escalas FACT-BMT e SF-36. O grupo controle preencheu a escala SF-36. Para análise dos dados foi utilizado estatística descritiva, assim como o teste t de Student e o teste não-paramétrico de Mann-Whitney para comparação entre as amostras independentes. Valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística. **Resultados:** Foram incluídos 34 pacientes e 34 participantes no grupo controle. A maioria pertencia ao sexo masculino (58,8%), mediana de idade no transplante de 13,5 anos (4-17) e tempo pós-TCTH de 11,5 anos (2-23). A maioria dos pacientes apresentavam pelo menos uma complicação tardia. A complicação tardia mais frequente foi esquelética. A média do escore da FACT-BMT foi 121 (DP 19). Os pacientes com complicações apresentaram escore menor nos domínios bem-estar emocional, FACT-TOI e FACT-BMT. Pela escala SF-36, os pacientes com complicações também apresentaram escores mais baixos nos domínios capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde e saúde mental. Quando comparado ao grupo controle, os pacientes apresentaram escores mais baixos nos domínios capacidade funcional e aspecto físicos. **Conclusões:** Conclui-se que os pacientes, em geral, apresentam boa qualidade de vida. Os resultados sugerem que as complicações tardias interferem na QV dos pacientes transplantados. Contudo, o fato de ter feito TCTH por si só não implica em pior qualidade de vida. O desenvolvimento de estratégias de adaptação pode ser um dos motivos que favoreçam a manutenção de bons níveis de qualidade de vida.

**Palavras-Chave:** Transplante de células-tronco hematopoéticas. Alogênico. Qualidade de vida. Complicações tardias.

## ABSTRACT

**Introduction:** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo HSCT) is an effective and curative treatment for various types of malignant and non-malignant hematologic diseases, immunologic deficiency diseases, and inherited metabolic disorders for many children and adolescents. Acute and late complications related to the pre, peri, and post-HSCT period can impair quality of life, as well as increase morbidity and mortality rates. **Aims:** This study aims to evaluate the impact of late complications in adult patients after HSCT when children and adolescents. **Methods:** It's a descriptive cross-sectional study with a control group. The sampling was non-probabilistic for convenience. It was included participants aged  $\geq 18$  years that received an allo HSCT as a child or adolescent (aged  $< 18$  years at HSCT), and subsequently survived at least 1 year after transplantation, and age- and sex-matched blood donors as a control group. To assess the quality of life, patients completed the FACT-BMT and SF-36. The control group completed the SF-36. Descriptive statistics were used for data analysis, as well as the Student t-test and the non-parametric Mann-Whitney test for comparison between independent samples. Values of  $p < 0.05$  indicate statistical significance. **Results:** 34 patients and 34 participants in the control group were included. 58.8% were male and the median age at transplant was 13.5 years (range, 4-17 years). At the time of analysis, the median follow-up was 11.5 years (range, 2.0-23.0 years after HSCT). The most common late effect was bone alterations, followed by endocrine complications. The median FACT-BMT score was 121 (SD= 19). Patients with at least one late complication had lower scores in the emotional well-being subscale, FACT-TOI, and FACT-BMT than patients with no complications. Concerning SF-36, patients with some late complications had the worst QOL in the following dimensions: physical functioning, role physical, bodily pain, general health, and mental health. When compared with the control group, scores for the case group were significantly lower in two dimensions, physical functioning and role physical. **Conclusions:** Patients, in general, have a good quality of life. The results suggest that late complications affect the QoL of transplanted patients, however, the fact of having undergone HSCT by itself is not related to a worse quality of life. The development of adaptation strategies can be one of the reasons that favor the maintenance of good levels of quality of life.

**Keywords:** Haematopoietic stem cell transplantation. Allogeneic. Quality of life. Late complications.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos pacientes participantes do estudo.....51

### FIGURAS DO ARTIGO 1

Figura 1 - Fluxograma adaptado do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) sobre a descrição do processo de seleção das publicações nas bases de dados mediante combinação de descritores e utilização de filtros, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, 2021 .....71

Figura 2 - Frequência das complicações tardias nas publicações.....72

Figura 3 - Caracterização dos estudos segundo autor(es), ano de publicação e país, amostra, complicação tardia e nível de evidência, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, 2021.....73

### FIGURAS DO ARTIGO 2

Figure 1 - Frequency and type of late complications.....107

Figure 2 - Number of complications.....108

### FIGURAS DO ARTIGO 3

Figure 1 - Description of participant inclusion flow.....132

Figure 2 - Total of complications by patient.....132

Figure 3- Number and type of late complications.....133



## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Estadiamento clínico de DECH aguda por órgão acometido.....	26
Tabela 2 - Graduação geral de DECH aguda .....	26
Tabela 3 - Escore de severidade global de DECH crônica.....	29

## **TABELAS DO ARTIGO 2**

Table 1 - Patients' characteristics .....	105
Table 2 - FACT Subscale Scores for HSCT Recipients .....	108

## **TABELAS DO ARTIGO 3**

Table 1 - Demographic and clinical characteristics of case and control group.....	128
Table 2 - Patients' scores with and without late complications.....	129
Table 3 - Patients and control group's scores .....	130

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	<i>Additional Concerns</i>
Allo HSCT	<i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>
ATG	<i>Antithymocyte Globulin</i>
AYA	<i>Adolescent and Young Adult</i>
BASES	Behavioral, Affective and Somatic Experiences Scale
BMTS	Bone Marrow Transplantation Subscale
BO	<i>Bronchiolitis Obliterans</i>
BOOP	<i>Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia</i>
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CMV	Citomegalovirus
COP	<i>Cryptogenic Organizing Pneumonia</i>
DECH	Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro
DM	Diabetes Mellitus
EQ-5D	European Quality-of-Life Questionnaire
EWB	<i>Emotional Well-Being</i>
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement System
FACT-BMT	Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplantation
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy- General
FACT-TOI	Functional Assessment of Cancer Therapy - Trial Outcome Index
FSH	<i>Follicle Stimulating Hormone</i>
FWB	<i>Functional Well-Being</i>
G- CSF	<i>Granulocyte Colony-Stimulating-Factor</i>
GVHD	<i>Graft-Versus-Host Disease</i>
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HRQOL	<i>Health-Related Quality Of Life</i>
IQ	<i>Intelligence Quotient</i>
NIH	National Institute of Health
POQOL	Pediatric Oncology QoL Scale
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROMIS	Patient-reported Outcomes Measurement Information System-Adult

PWB	<i>Physical Well-Being</i>
QoL	<i>Quality Of Life</i>
QV	Qualidade de Vida
REDOME	Registro Brasileiro de Doadores de Medula
RIC	<i>Reduced- Intensity Conditioning</i>
SBTMO	Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea
SF-36	Short-Form-36 Health Survey
SFWB	<i>Social/Family Well-Being</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SOBOPE	Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica
SOS	Síndrome Obstrutiva Sinusoidal
TBI	<i>Total Body Irradiation</i>
TCTH	Transplante de Células-Tronco Hematopoiética
TOI	<i>Trial Outcome Index</i>
WHOQOL	World Health Organization Quality of Life

## LISTA DE SÍMBOLOS

Gy	Gray
kg	Quilograma
mg	Miligramma
ml	Mililitro
m <sup>3</sup>	Metro cúbico
®	Marca registrada

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	14
2 REVISÃO DE LITERATURA .....	17
2.1 TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS NA PEDIATRIA .....	17
<b>2.1.1 Indicações, tipos de transplante e fonte de células</b> .....	18
<b>2.1.2 Regime de condicionamento e imunossupressão</b> .....	20
<b>2.1.3 Complicações agudas</b> .....	22
<b>2.1.4 Complicações tardias no paciente pós-TCTH</b> .....	26
2.1.4.1 Doença do Enxerto Contra Hospedeiro Crônica .....	27
2.1.4.2 Complicações endocrinológicas .....	29
2.1.4.3 Complicações musculoesqueléticas .....	31
2.1.4.4 Complicações pulmonares .....	33
2.1.4.5 Complicações oculares .....	34
2.1.4.6 Complicações cardiovasculares e síndrome metabólica .....	35
2.1.4.7 Complicações renais .....	37
2.1.4.8 Complicações hepáticas e gastrointestinais .....	38
2.1.4.9 Complicações orais .....	39
2.1.4.10 Infecções tardias .....	40
2.1.4.11 Neoplasias secundárias .....	41
2.1.4.12 Complicações neurológicas .....	42
2.1.4.13 Complicações psicológicas e sociais .....	42
2.1.4.14 Outras complicações .....	43
2.2 QUALIDADE DE VIDA DO PACIENTE TRANSPLANTADO DE MEDULA .....	44
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	47
<b>4 HIPÓTESES</b> .....	48
<b>5 OBJETIVOS</b> .....	49
5.1 OBJETIVO GERAL .....	49
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	49
<b>6 METODOLOGIA</b> .....	50
6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	50
6.2 LOCAL DO ESTUDO .....	50
6.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA .....	50

6.4 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS .....	52
6.5 VARIÁVEIS UTILIZADAS.....	52
6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	53
6.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	53
REFERÊNCIAS.....	54
7 RESULTADOS .....	64
7.1 ARTIGO 1.....	64
7.2 ARTIGO 2.....	99
7.3 ARTIGO 3.....	117
8 CONCLUSÕES .....	133
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	134
APÊNDICE A - INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS DO PACIENTE .....	135
APÊNDICE B - INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS DO CONTROLE ...	137
APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO/PACIENTE.....	138
APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO/CONTROLE.....	140
<b>ANEXO A - ESCALA NA LÍNGUA PORTUGUESA DA FUNCTIONAL ASSESSMENT CANCER THERAPY – BONE MARROW TRANSPLANTATION .</b>	<b>142</b>
<b>ANEXO B - VERSÃO BRASILEIRA DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA -SF-36.....</b>	<b>145</b>
<b>ANEXO C – ORIENTAÇÕES PARA OS CÁLCULOS DOS ESCORES DA ESCALA FACT-BMT.....</b>	<b>151</b>
<b>ANEXO D- ORIENTAÇÕES PARA OS CÁLCULOS DOS ESCORES ESCALA SF- 36 .....</b>	<b>154</b>
<b>ANEXO E - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HCPA .....</b>	<b>158</b>
<b>ANEXO F- AUTORIZAÇÃO PARA O USO DA ESCALA FACT-BMT.....</b>	<b>162</b>
<b>ANEXO G- AUTORIZAÇÃO PARA O USO DA ESCALA SF-36.....</b>	<b>164</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) é uma opção de tratamento curativo para muitas crianças que apresentam doenças hematológicas malignas e não malignas, assim como doenças hereditárias e imunológicas (ORTEGA *et al.*, 2004; CHOW *et al.*, 2016). É um procedimento que apresenta alto risco de mortalidade, onde o paciente é submetido a um regime de condicionamento com quimioterapia em altas doses incluindo ou não radioterapia.

Anualmente, tem-se observado um aumento mundial no número de TCTH realizados, principalmente TCTH alogênicos (NIEDERWIESER *et al.*, 2021). Dados do *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) mostram que nos Estados Unidos, em 2019, foram estimados cerca de 9.498 TCTH alogênicos, dos quais 8% seriam pediátricos (PHELAN *et al.*, 2020). O aumento anual do número de transplantes reportados também chama a atenção do centro internacional. Em 2019, foi documentada a marca de um milhão e meio de TCTH realizados no mundo (NIEDERWIESER *et al.*, 2021).

Já no Brasil, foram reportados à Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO) em 2020, 1.268 TCTH alogênicos, entre adultos e crianças, sendo o Rio Grande do Sul responsável por pelo menos 4% destes (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 2020). No que diz respeito aos transplantes pediátricos, foram reportados também à ABTO, 326 TCTH alogênicos realizados em 2020. Ainda sobre os TCTH pediátricos, entre 2008 e 2019, os centros de transplantes brasileiros que fazem parte do CIBMTR, reportaram a realização de 1.604 transplantes em pacientes com idade inferior a 18 anos. (SEBER *et al.*, 2021).

Para algumas doenças benignas, a sobrevida dos pacientes pós-TCTH em 10 anos pode ultrapassar os 90% (PHELAN *et al.*, 2020). E, em doenças malignas pode variar de 30 a 70%, de acordo com o status da doença no momento do transplante (PHELAN *et al.*, 2020). Estima-se que haverá cerca de 502.000 pacientes vivos transplantados em 2030 e 14% destes pacientes teriam menos de 18 anos no momento do transplante (MAJHAIL *et al.*, 2013).

Visto que, o TCTH é realizado no Brasil há mais de 40 anos e, os avanços tecnológicos ocorridos ao longo deste período, como a utilização de diferentes regimes de condicionamento e utilização de doadores alternativos (NIEDERWIESER *et al.*, 2021), é possível inferir que, assim como o número de TCTH realizados

anualmente, o número de pacientes brasileiros que sobrevivem ao TCTH também pode estar tendo um aumento progressivo. Tanto os centros de transplante quanto as redes de apoio devem estar preparadas para receber e atender as demandas provenientes dos pacientes que estão passando por esse período (BHATIA *et al.*, 2018; MARINHO *et al.*, 2020).

Vivendo mais, os pacientes que realizam TCTH apresentam mais complicações tardias e estas podem afetar a qualidade de vida destes impedindo uma vida normal (CHOW *et al.*, 2016). As complicações tardias e doenças crônicas em pacientes são mais frequentes entre os 5 a 15 anos pós-TCTH, com incidência variando entre 30-60% (SUN *et al.*, 2010).

As causas de complicações tardias podem estar associadas com a quimioterapia e radioterapia utilizadas no condicionamento para o TCTH, assim como com o efeito cumulativo de tratamentos realizados para doenças malignas antes do TCTH (SYRJALA *et al.*, 2012). Diversos sistemas podem ser afetados, tais como gastrointestinal, pulmonar, endócrino, neurológico e cardiovascular, assim como o desenvolvimento de infecções tardias e neoplasias secundárias (MAJHAIL *et al.*, 2012; ATILLA *et al.*, 2017). Além destes, danos psicológicos e sociais também são relatados em pacientes durante o acompanhamento tardio (MAJHAIL *et al.*, 2012; ATILLA *et al.*, 2017).

Com o intuito de reduzir a morbi-mortalidade resultante das complicações físicas, psicológicas e sociais, o acompanhamento multiprofissional a longo prazo dos pacientes pós-TCTH é recomendando, pois além da detecção precoce e monitoramento das complicações tardias, ações educativas que visem promover hábitos saudáveis de saúde tanto para o paciente quanto para os familiares podem ser planejadas e realizadas (KUROSAWA *et al.*, 2020; CARPENTER, 2021).

Embora as complicações tardias possam afetar todas as faixas etárias, os pacientes com doenças malignas que realizam TCTH durante a infância podem desenvolver mais complicações e mais severas quando comparados a pacientes que são tratados apenas com quimioterapia, e pior qualidade de vida (DVORAK *et al.*, 2011; DIETZ *et al.*, 2017).

Os estudos com esta temática no cenário brasileiro são escassos. Recentemente, Marinho *et al.* (2020) avaliou a sobrevida, complicações tardias e qualidade de vida de pacientes pediátricos com Leucemias Agudas com mais de dois anos pós-TCTH, em um centro de transplante, no Paraná. Ela identificou que mais de



70% dos pacientes apresentaram alguma complicação tardia, e quanto mais longa a sobrevida mais complicações os pacientes desenvolviam (MARINHO *et al.*, 2020).

Visto que, o Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) realiza transplantes alogênicos desde 1994, a realização de estudos como este permite que se identifique as complicações desenvolvidas pelos pacientes e o impacto delas na qualidade de vida. Esses dados possibilitarão elaborar estratégias para identificação e manejo precoce dessas complicações, reduzindo assim o impacto do tratamento na vida dos inúmeros pacientes pediátricos que realizam transplante não só no HCPA, mas também em outros Centros de Transplante.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS NA PEDIATRIA

O TCTH é o processo pelo qual se substitui a medula doente por uma medula normal. A medula óssea é encontrada no interior dos ossos, é um tecido rico em células progenitoras ou *stem cell*, com capacidade de proliferação e diferenciação das células sanguíneas (eritrócitos, leucócitos e plaquetas) (BONASSA & GATO, 2012).

Essa terapia celular visa reconstituir os sistemas hematopoiético e imunológico. Espera-se que o novo enxerto assuma a produção das células sanguíneas e participe da destruição citotóxica de células doentes remanescentes do receptor. Com o sucesso do transplante, a hematopoese torna-se subordinada ao novo enxerto e não mais à medula óssea doente (ZAGO *et al.*, 2001).

A história do TCTH inicia em 1939, quando houve o primeiro relato de infusão intravenosa de medula óssea, quando um paciente recebeu 18 ml de medula de seu irmão como tentativa de tratamento para a aplasia de medula óssea (CASTRO JR *et al.*, 2001). Contudo, esse procedimento não foi considerado um transplante (BLUME *et al.*, 2004).

Em novembro de 1968, foi relatado o primeiro TMO alogênico bem-sucedido em um paciente com imunodeficiência congênita (BLUME *et al.*, 2004). Em 1969, o Dr. E. Donnall Thomas e seu grupo realizaram, em Seattle - Estados Unidos da América, o primeiro transplante dentro de um modelo que é utilizado até hoje, em um paciente com leucemia que recebeu doses letais de irradiação corporal total, seguido da infusão de medula de seu irmão (BLUME *et al.*, 2004). Em 1990, o mesmo Dr. Thomas foi agraciado com um Prêmio Nobel de Medicina pelo trabalho experimental e clínico em transplante de medula óssea (CASTRO JR *et al.*, 2001).

Mais de 20% dos TCTH são realizados em pacientes com menos de 20 anos (SUREDA *et al.*, 2015) e, devido aos riscos associados ao procedimento, tanto a curto quanto a longo prazo nas crianças, sua indicação é restrita ao tratamento de doenças nas quais a sobrevida com o transplante seja significativamente superior à sobrevida com o tratamento convencional (como a quimioterapia), ou quando o transplante puder proporcionar uma melhora significativa da qualidade de vida (VOLTARELLI *et al.*, 2010).

Quando indicado o TCTH à criança, algumas peculiaridades devem ser observadas, tais como variações na metabolização de drogas, segundo a idade, menor mortalidade associada ao transplante e enorme impacto dos efeitos tardios, já que as crianças têm uma perspectiva de sobrevida longa (VOLTARELLI *et al.*, 2010).

### **2.1.1 Indicações, tipos de transplante e fonte de células**

As principais indicações para realização de TCTH alogênico em crianças incluem doenças hematológicas malignas e não-malignas, como hemoglobinopatias, distúrbios imunológicos, doenças genéticas e falências medulares, sendo estas últimas responsáveis por mais de 30% dos TCTH em crianças, e tem como objetivo o restabelecimento da função normal das células hematopoiéticas através das células do doador (PULSIPHER *et al.*, 2010; KENYON & BABIC, 2018).

Já as doenças hematológicas malignas, como as leucemias e linfomas, são responsáveis por cerca de 65-70% dos TCTH alogênicos realizados em crianças (PULSIPHER *et al.*, 2010). Quando realizado em pacientes com doenças malignas, o objetivo principal do TCTH é erradicar a doença (KENYON & BABIC, 2018), o que acontece através da quimioterapia, associada ou não à radioterapia, recebida no regime de condicionamento, e ao efeito do enxerto-contra-tumor, no qual as células do sistema imunológico do doador reconhecem e atacam as células tumorais do receptor (VOLTARELLI *et al.*, 2010).

No Brasil, as indicações para o TCTH estão publicadas em Portarias do Ministério da Saúde, as quais regulamentam a realização de transplantes em todo território nacional (BRASIL, 2009; BRASIL, 2020).

Uma vez determinada a indicação, será avaliado qual o tipo de transplante é o mais apropriado para cada caso. O paciente poderá ser submetido ao TCTH autólogo, singênico ou alogênico (BONASSA & GATO, 2012).

No TCTH autólogo ocorre a reinfusão das células do próprio paciente após aplicação de quimioterapia em altas doses, associadas ou não à radioterapia (BONASSA & GATO, 2012; KENYON & BABIC, 2018). Após o período de mobilização, no qual o paciente recebe um fator estimulador de colônias de granulócitos, também conhecido como G-CSF (*Granulocyte Colony-Stimulating-Factor*), por um período de 5 a 7 dias para aumentar os níveis de células progenitoras

na corrente sanguínea, as células do paciente são coletas por aférese e criopreservadas (KENYON & BABIC, 2018).

O TCTH singênico é quando o doador é um irmão gêmeo idêntico. Não é um transplante comum, devido ao tipo de doador, mas expõe o paciente a toxicidades menores e diminui o risco de complicações, assim como risco de DECH (KENYON & BABIC, 2018; KHADDOUR *et al.*, 2021).

Já o TCTH alogênico utiliza células de um doador aparentado ou não aparentado, compatível ou parcialmente compatível. (KENYON & BABIC, 2018; KHADDOUR *et al.*, 2021). Para identificar a compatibilidade dos doadores, são analisados os antígenos de superfície dos leucócitos, o chamado sistema HLA (*Human Leukocyte Antigen*), do paciente e de seus potenciais doadores (familiares), através de amostras de sangue periférico (BONASSA & GATO, 2012; KENYON & BABIC, 2018). O melhor doador é aquele que possui antígenos que se assemelham ao paciente, em seus *locus* A, B e DRB1 (BONASSA & GATO, 2012; KENYON & BABIC, 2018). Como cada *locus* possui dois alelos, o doador será compatível quando apresentar seis antígenos idênticos ao paciente. Quando apenas três antígenos são compatíveis, a combinação é chamada de haploidêntica. O paciente tem 25% de chances de ter um irmão compatível (BONASSA & GATO, 2012; KENYON & BABIC, 2018).

Quando não houver irmãos compatíveis, busca-se um doador não aparentado voluntário em Bancos ou Registros de Doadores de Medula Óssea e Bancos de Células de Cordão Umbilical. O Registro Brasileiro de Doadores de Medula (REDOME) é o terceiro maior registro do mundo, tendo mais de cinco milhões de doadores cadastrados (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2021). Devido ao aumento de doadores cadastrados, a chance de identificação de um doador compatível, no Brasil, é de 64% (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2021). Para a avaliação da compatibilidade dos doadores não aparentados, são incluídos os *locus* C e DQB1, além daqueles que já são avaliados nos doadores familiares (A, B, DRB1) (HOWARD *et al.*, 2015). Sendo assim, considera-se doador não aparentado compatível aquele que tem 10 antígenos compatíveis (10/10). O *locus* DPB1 é a sexta classe e também pode ser considerado na avaliação da compatibilidade (HOWARD *et al.*, 2015). As incompatibilidades ou mismatches devem ser avaliados caso a caso e alguns podem ser aceitos, tornando o doador compatível 9/10 no caso de uma incompatibilidade, por exemplo (HOWARD *et al.*, 2015).

Outra opção de TCTH é o alogênico aparentado haploidêntico que utiliza doadores alternativos familiares que tenham pelo menos 50% de compatibilidade, como filhos, irmãos e pais (BAUMEISTER *et al*, 2020). Essa modalidade oportuniza aos pacientes que não tenham doadores compatíveis, aparentado ou não aparentado, a chance de obter a cura de doenças tratadas com o transplante (CIUREA & BAYRAKTAR, 2015).

Em relação à fonte de células, a escolha leva em consideração o doador/receptor, doença de base e disponibilidade da fonte. Os tipos de fontes celulares utilizadas para obtenção de células hematopoéticas para realização de TCTH são medula óssea, sangue periférico e cordão umbilical (SUREDA *et al*, 2015).

Para o TCTH autólogo, é utilizado com maior frequência as células de sangue periférico por favorecer mais rápido a reconstituição hematopoética (SUREDA *et al*, 2015). Já para os TCTH alogênicos, os três tipos de fonte podem ser utilizados, embora cada um tenha vantagens e desvantagens. No caso de células do sangue periférico, a enxertia é mais rápida, contudo há mais risco de DECH em relação a utilização de células da medula óssea (SUREDA *et al*, 2015; KENYON & BABIC, 2018). Esse é um dos motivos pelo qual essa fonte não seja a primeira escolha para crianças e em pacientes com doenças não malignas (SUREDA *et al*, 2015).

Devido à disponibilidade, as células de cordão umbilical não aparentado são uma opção para os pacientes que não tem doadores aparentados ou não aparentados compatíveis e precisam realizar o transplante com urgência (SUREDA *et al*, 2015).

### **2.1.2 Regime de condicionamento e imunossupressão**

O regime preparatório ou condicionamento no TCTH consiste na administração de quimioterapia com ou sem radioterapia com o objetivo de erradicar a doença (no caso de doenças malignas), preparar o espaço para possibilitar a enxertia das células do doador e provocar imunossupressão para diminuir o risco de rejeição do enxerto (BONASSA & GATO, 2012; KENYON & BABIC, 2018; KHADDOUR *et al*, 2021).

De acordo com a intensidade, o condicionamento pode ser dividido em mieloablativo, intensidade reduzida (RIC) e não mieloablativo. O tipo a ser escolhido dependerá do tipo de doença, a existência de comorbidades e o tipo de fonte celular (KENYON & BABIC, 2018; KHADDOUR *et al.*, 2021).

O condicionamento mieloablativo consiste na administração de Irradiação Corporal Total (*Total Body Irradiation* - TBI) e/ou agentes alquilantes em doses em que não é possível a reconstituição hematopoética autóloga, causando pancitopenia não reversível (BACIGALUPO *et al*, 2009). As combinações mais utilizadas nesse regime são bussulfano e TBI, Ciclofosfamida e Bussulfano (BACIGALUPO *et al*, 2009). Outras combinações também podem ser utilizadas com melfalano, thiotepa e etoposideo (BACIGALUPO *et al*, 2009). Este tipo de condicionamento está associado com maiores índices de toxicidade e mortalidade (BACIGALUPO *et al*, 2009).

A TBI proporciona excelente imunossupressão e atividade antitumoral contra diversas doenças malignas, penetrando no sistema nervoso central e em outras áreas dificilmente atingidas pela quimioterapia, podendo ser utilizada em todas as intensidades de condicionamento, mudando apenas a dose a ser administrada (VOLTARELLI *et al*, 2010; BONASSA & GATO, 2012; BAKER *et al*, 2019). No entanto, a TBI associada à quimioterapia é fator de risco para o desenvolvimento de complicações agudas e crônicas (BAKER *et al*, 2019). A aplicação da TBI pode ser feita através de bomba de cobalto ou acelerador linear, em doses fracionadas, que diminuem os riscos de complicações (VOLTARELLI *et al.*, 2010; BONASSA & GATO, 2012).

Os agentes alquilantes representam a maior classe de fármacos utilizados em condicionamento para TCTH, por terem maior toxicidade hematológica (efeito desejado para a destruição das células doentes da medula óssea), além de terem a capacidade de atingir as células em qualquer fase do ciclo celular (VOLTARELLI *et al*, 2010).

Com uma toxicidade reduzida, o condicionamento não mieloablativo pode ser utilizado em pacientes mais velhos e/ou com comorbidades. As combinações que são feitas nesse tipo de condicionamento são fludarabina e ciclofosfamida, TBI 2Gy e Imunoglobulina Anti-timócitos, também conhecida como ATG (*Antithymocyte Globulin*). Esse tipo de condicionamento causa mínima citopenia, mas mantém o efeito imunossupressor (BACIGALUPO *et al*, 2009). E, com intensidade intermediária, o RIC causa citopenia, mas não tão prolongada em relação ao mieloablativo. Uma das principais diferenças é que a dose do agente alquilante e da TBI é reduzida em torno de 30% (BACIGALUPO *et al*, 2009). Geralmente é a combinação de fludarabina com algum agente alquilante como melfalano, bussulfano, thiotepa ou TBI em dose reduzida (BACIGALUPO *et al*, 2009).

Embora o condicionamento cause certo grau de imunossupressão, é necessário o uso de medicações imunossupressoras por um período como profilaxia da DECH aguda. Inibidores de calcineurina, associados ao metotrexato são a combinação mais utilizada para profilaxia da DECH aguda (VOLTARELLI *et al*, 2010). A ciclosporina e o tacrolimus são inibidores da calcineurina utilizados com maior frequência em nosso meio.

A ação imunossupressora da ciclosporina depende da formação da ciclofilina, que é uma peptil-propil-isomerase que se liga e inibe a atividade da fosfatase da calcineurina, resultando na inibição da expressão de genes de proteínas nucleares envolvidas na ativação celular e formação do linfócito T citotóxico. O tacrolimus tem um mecanismo de ação muito semelhante a ciclosporina (KENYON & BABIC, 2018).

Outra droga utilizada é o micofenolato mofetil, que é um éster morfolinoetil do ácido micofenólico, e inibe a proliferação de células T e B e a produção de anticorpos (VOLTARELLI *et al*, 2010). A utilização de sirulimus ou rapamicina, um antibiótico macrolídeo derivado do *Streptomyces hygroscopicus*, com potente efeito imunossupressor também é uma alternativa (VOLTARELLI *et al*, 2010). O ATG também é utilizado para profilaxia da DECH aguda diminuindo os níveis de linfócitos T (KENYON & BABIC, 2018).

### **2.1.3 Complicações agudas**

As complicações agudas ocorrem nos primeiros 90 dias após o TCTH e, podem estar associadas a fatores como idade do paciente, "*performance status*", fonte das células, tipo de transplante e intensidade do condicionamento. As principais complicações agudas são:

- Mucosite: É caracterizada por uma inflamação na mucosa, causando eritema e ulcerações que podem envolver a cavidade oral, faringe, laringe e todo o trato gastrointestinal. A quimioterapia e a radioterapia presentes no condicionamento são causas, assim como a condição prévia da cavidade oral e o estado nutricional prévio ao TCTH (VOLTARELLI *et al*, 2010; BONASSA & GATO, 2012; KENYON & BABIC, 2018).

- Infecções: São resultado da profunda mielossupressão e imunossupressão causadas pelo condicionamento e pelas medicações imunossupressoras usadas para profilaxia de DECH aguda. Os principais sítios de infecção são trato gastrointestinal, orofaringe, pulmões, pele e cateter. As infecções podem ser causadas por bactérias, vírus e fungos (VOLTARELLI *et al*, 2010; BONASSA & GATO, 2012; KENYON & BABIC, 2018).
- Cistite Hemorrágica: Trata-se de um sangramento urinário causado pela toxicidade do condicionamento e/ou infecções virais. Ocorre um dano do epitélio vesical e da microcoagulação, podendo levar a necrose da mucosa vesical, fibrose com contraturas, refluxos vesicoureteral e até predisposição a neoplasias malignas locais secundárias. Acomete com maior frequência homens adultos. O condicionamento mieloablativo pode estar associado ao aumento de casos (VOLTARELLI *et al*, 2010; LUDE *et al*, 2015).
- Complicações Pulmonares: As complicações pulmonares agudas e tardias são a maior causa de morbidade e mortalidade após o TCTH. São causadas pela toxicidade do condicionamento e/ou infecções bacterianas, virais, fúngicas ou por protozoários. Dentre as principais complicações pulmonares agudas (antes dos 100 dias) estão: síndrome da pneumonia idiopática, edema pulmonar, hemorragia pulmonar e infecções pulmonares. Os fatores de risco para o desenvolvimento de complicações pulmonares são radioterapia (prévia ou durante o condicionamento), uso de quimioterapia com toxicidade pulmonar, doenças pulmonares prévias ao TCTH e exposição prévia a agentes nocivos (fumo) (VOLTARELLI *et al*, 2010; BONASSA & GATO, 2012; KENYON & BABIC, 2018).
- Complicações Neurológicas: Estão associadas a diferentes fatores tais como a doença de base e/ou a seu tratamento, pois podem deixar o sistema nervoso central (SNC) mais suscetível a infecções, hemorragias ou degenerações. Geralmente estão relacionadas a drogas do regime de condicionamento e as utilizadas para prevenção de DECH aguda, como a ciclosporina. A manifestação pode se dar por parestesias, convulsões, confusão, coma, torpor,



letargia, sonolência e alterações de personalidade (VOLTARELLI *et al*, 2010; BONASSA & GATO, 2012; KENYON & BABIC, 2018).

- Síndrome da Obstrução Sinusoidal (SOS): É desencadeada por dano endotelial dos sinusóides hepáticos, causando obstrução e necrose e levando à insuficiência hepática. As manifestações clínicas são hepatomegalia dolorosa, retenção hídrica com aumento de peso e elevados níveis de bilirrubinas. Os principais fatores de riscos são hepatite ou anormalidades hepáticas prévias, condicionamento, idade superior a 15 anos, diagnóstico de leucemia, uso de medicamentos como aciclovir, anfotericina, etc, transplantes com incompatibilidades e não aparentados (VOLTARELLI *et al*, 2010; BONASSA & GATO, 2012; KENYON & BABIC, 2018).
- Microangiopatia relacionada ao TCTH: É caracterizada pela anemia hemolítica microangiopática e plaquetopenia, além de disfunção renal e alteração neurológica. Ocorre por formação de microtrombos arteriolares secundários ao dano da parede desses vasos, levando à necrose da camada íntima das arteríolas e à ativação do sistema de coagulação e das plaquetas, com consequente formação de trombos na microcirculação. As causas que levam a estes danos celulares estão relacionadas ao condicionamento, infecção e DECH (VOLTARELLI *et al*, 2010; BONASSA & GATO, 2012; KENYON & BABIC, 2018).
- DECH aguda: A DECH é uma reação causada pela agressão das células T do doador aos tecidos do receptor. A DECH aguda "clássica" inicia antes dos 100 dias após o TCTH e "tardia" quando ocorre após (MARTIN *et al*, 2011). Os principais alvos são pele, fígado e trato gastrointestinal. As principais manifestações clínicas na pele são eritema maculopapular, acompanhado por prurido ou não, podendo progredir para eritroderma generalizado com franca descamação e formação de bolhas. O envolvimento hepático é caracterizado principalmente pela elevação das enzimas hepáticas, podendo desencadear dor no quadrante superior direito, hepatomegalia e icterícia. E, os sintomas do trato gastrointestinal são náuseas, vômitos, anorexia, diarreia profusa esverdeada e aquosa. A realização de biópsia do órgão afetado poderá

confirmar o diagnóstico (MARTIN *et al*, 2012). Para avaliar a gravidade da DECH aguda é utilizada uma escala que pontua de 0 (ausência) até 4 (grave) o comprometimento da pele, fígado e trato gastrointestinal (Tabela 1). A partir dessa avaliação é criado o escore final graduado em I (leve) até IV (com risco de vida) (Tabela 2) (SCHOEMANS *et al*, 2018). Os fatores de risco para o desenvolvimento de DECH aguda são o grau de compatibilidade de HLA e a relação do doador com o receptor. Diferença entre os sexos e idade do doador são fatores que também podem influenciar no desenvolvimento de DECH aguda. O tratamento inicial consiste no uso de corticóides sistêmicos em altas doses, como 2 mg/kg/dia de metilprednisolona ou prednisona. O início do tratamento não depende apenas da severidade das manifestações, mas também das progressões das mesmas. A severidade e a duração das manifestações poderão indicar resistência ao corticóide, sendo necessário o uso de outros medicamentos para o controle e tratamento (MARTIN *et al*, 2012).

Algumas complicações agudas são comuns e podem influenciar na morbidade e mortalidade dos pacientes logo após o TCTH. A identificação e o manejo precoce são essenciais para o desfecho favorável na maioria dos casos.

Tabela 1 - Estadiamento clínico de DECH aguda por órgão acometido

<b>Escore</b>	<b>Pele</b>	<b>Fígado</b>	<b>TGI</b>
<b>0</b>	Sem rash	Bilirrubinas <2 mg/dL	Adultos: Diarréia <500 ml/dia Crianças: Diarréia <10mL/kg/dia ou <4 episódios/dia.
<b>1</b>	Exantema maculopapular em <25% da Superfície Corporal Total	Bilirrubinas de 2-3 mg/dL	Adultos: Diarréia de 500 – 999 mL/dia persistente ou náuseas. Crianças: Diarréia de 10-19.9 mL/kg/dia ou 4-6 episódios/dia.
<b>2</b>	Exantema maculopapular de 25% a 50% da Superfície Corporal Total	Bilirrubinas de 3.1-6 mg/dL	Adultos: Diarréia de 1000-1500 ml/dia. Crianças: Diarréia de 20-30 mL/Kg/dia ou 7-10 episódios/dia.
<b>3</b>	Eritrodermia Generalizada	Bilirrubinas de 6.1-15 mg/dL	Adultos: Diarréia > 1500/dia Crianças: Diarréia >30 mL/kg/dia ou >10 episódios/dia.
<b>4</b>	Descamação e bolhas	Bilirrubinas >15 mg/dL	Dor com ou sem obstrução intestinal

Fonte: Adaptado de FUNKE et al., 2016 e SCHOEMANS *et al*, 2018.

Tabela 2 - Graduação geral de DECH aguda

<b>Grau</b>	<b>Pele</b>	<b>Fígado</b>	<b>TGI</b>
<b>I</b>	1 a 2	0	0
<b>II</b>	1 a 3	1	1
<b>III</b>	2 a 3	2 a 3	2 a 3
<b>IV</b>	2 a 4	2 a 4	2 a 4

Fonte: Adaptado de FUNKE et.al, 2016 e SCHOEMANS *et al*, 2018.

#### 2.1.4 Complicações tardias no paciente pós-TCTH

As complicações tardias são problemas de saúde que ocorrem após o D+90, podendo iniciar meses ou anos após o transplante e incluir tantos problemas físicos,

mentais quanto sociais (KENYON & BABIC, 2018). As causas são multifatoriais e qualquer órgão ou sistema pode ser afetado (MOHTY & APPERLEY, 2010).

O risco e o tipo de complicação dependem do condicionamento, idade do paciente no momento do transplante e comorbidades (MOHTY & APPERLEY, 2010). O tratamento prévio ao transplante das doenças de base também pode causar efeito tóxico cumulativo e aumentar a incidência de complicações tardias (SYRJALA *et al.*, 2012).

A seguir serão descritas as principais complicações tardias desenvolvidas pelos pacientes pós-TCTH.

#### 2.1.4.1 Doença do Enxerto Contra Hospedeiro Crônica

A DECH crônica é uma complicação tardia grave, que afeta de 30 a 70% dos pacientes que receberam TCTH (JAGASIA *et al.*, 2015), sendo a principal causa de morte não relacionada à recidiva em pacientes curados da doença de base (LEE *et al.*, 2015). Os efeitos adversos podem incluir déficits físicos, funcionais e psicossociais, incapacidade de retornar ao trabalho e baixa qualidade de vida (QV) (LEE *et al.*, 2015).

Características como a atrofia tímica, a depleção de linfócitos e a formação de autoanticorpos têm sido descritas nesta síndrome, além do envolvimento de um grande número de órgãos (VIZONI *et al.*, 2008; VOLTARELLI *et al.*, 2010; JAGASIA *et al.*, 2015;).

O processo inicia com o ataque mediado das células T do doador, presentes no processo de reconstituição pós-TCTH, às células do receptor que apresentam diferenças nos antígenos principais e secundários de histocompatibilidade (VOLTARELLI *et al.*, 2010). Estes linfócitos T ativados são capazes de levar à lise da célula alvo e à produção de citocinas que podem ser a causa da disfunção imunológica associada com esta síndrome, incluindo a produção de auto-anticorpos. A expansão e funções efetoras de células T auto-reativas podem promover a ativação de células B auto-reativas e produção de auto-anticorpos com dano do órgão alvo (VIZONI *et al.*, 2008).

Diversos fatores podem desencadear ou influenciar no desenvolvimento de DECH crônica como o tipo de doador, fonte celular, intensidade do condicionamento, diagnóstico de base, depleção de células T “in vivo”, uso de ciclofosfamida pós-TCTH,

sexo do doador, incompatibilidades HLA e infecções prévias por citomegalovírus e Epstein-Barr (COOKE *et al*, 2017).

A DECH crônica pode ser classificada como clássica quando há manifestações de DECH crônica na ausência de alterações típicas de DECH aguda, ou como “overlap syndrome” ou síndrome de sobreposição definida por manifestações de DECH crônica e DECH aguda (pele, fígado e trato gastrointestinal) ao mesmo tempo (MARTIN *et al*, 2011). Esta última tem sido associada à pior prognóstico (SCHOEMANS *et al*, 2018).

Além disso, a DECH crônica pode ser classificada de acordo com o início, necessidade de tratamento sistêmico ou risco de mortalidade (LEE, 2017). Quanto ao início das manifestações pode ser definida como “de novo”, quando a DECH crônica é diagnosticada pela primeira vez em pacientes que não tiveram DECH aguda prévia, “quiescente”, quando o DECH crônico é identificado após manifestações de DECH aguda terem sido controladas ou resolvidas e, “progressiva”, quando as manifestações iniciais de DECH crônica iniciam ainda quando os sintomas de DECH aguda estiverem ativos (SCHOEMANS *et al*, 2018). Esse último tipo de DECH crônica, “progressiva”, sempre será uma “overlap syndrome” ou síndrome de sobreposição, contudo nem toda “overlap syndrome” será uma DECH crônica “progressiva” (SCHOEMANS *et al*, 2018).

O tratamento da DECH crônica está relacionado ao grau de severidade, o qual é determinado por uma escala criada em 2004 e revisada em 2014 por um grupo de especialistas do National Institute of Health (NIH) que inclui os principais órgãos e sistemas afetados pela DECH crônica, como pele, pulmão, fígado, gastrointestinal, osteomuscular e genital, e também pode haver comprometimento ocular e oral (SCHOEMANS *et al*, 2018).

Nesta escala o envolvimento dos órgãos é definido por um escore que vai de 0 (sem comprometimento) até 3 (severo). Ao final da avaliação, é definido o escore de severidade global (Tabela 3). A avaliação pulmonar é a única que altera o escore global do paciente, pois se o paciente que pontuar pelo menos escore 1, será considerado como DECH crônica moderada e, se escore 2, já será grave. Isto se deve ao fato do comprometimento pulmonar e do prognóstico dos pacientes acometidos com DECH crônica pulmonar (LEE, 2017).

Tabela 3 - Escore de severidade global de DECH crônica

<b>Grau</b>	<b>Definição</b>
<b>Leve</b>	- 1 ou 2 órgãos (exceto pulmão) acometidos com escore 1.
<b>Moderada</b>	- 3 ou mais órgãos com escore 1; ou - Pelo menos 1 órgão com escore 2; ou - Pulmão com escore 1.
<b>Grave</b>	- Pelo menos 1 órgão com escore 3; ou - Pulmão com escore 2.

Fonte: Adaptado de LEE, 2017.

Para o tratamento de DECH crônica leve, em paciente sintomático, é possível utilizar tratamento tópico (como, por exemplo, corticosteróides tópicos quando houver o envolvimento da pele). Em pacientes com DECH crônica com envolvimento de 3 ou mais órgãos com no mínimo escore 2, o tratamento sistêmico deverá ser empregado (VOLTARELLI *et al.*, 2010; JAGASIA *et al.*, 2015). Geralmente, o tratamento empregado nesses casos são os inibidores de calcineurina associados com corticóide, com dose inicial de 1mg/kg/dia (MARTIN *et al.*, 2011). Este tratamento pode causar complicações infecciosas e outras complicações, como por exemplo, complicações ósseas. Quando há piora da DECH crônica, não havendo resposta após um mês de tratamento ou quando não foi possível a redução do corticóide após dois meses de tratamento, um tratamento de segunda linha deve ser considerado (MARTIN *et al.*, 2011). Não há consenso de qual seria o melhor, contudo a experiência e a disponibilidade de certas terapias devem ser levadas em consideração.

Alguns medicamentos como o micofenolato mofetil, rituximabe e sirolimo são alternativas, assim como outros tipos de terapias, como fotoquimioterapia PUVA e a fotoaférese extracorpórea poderão ser considerados, embora não estejam disponíveis em todos os centros (MARTIN *et al.*, 2011; VOLTARELLI *et al.*, 2010).

#### 2.1.4.2 Complicações endocrinológicas

O sistema endocrinológico é altamente suscetível aos danos causados pela quimioterapia de altas doses e/ou radioterapia que são utilizadas no condicionamento para o transplante (DVORAK *et al.*, 2011). A tireóide, a hipófise e as gônadas são as

mais afetadas, causando alterações nas secreções dos principais hormônios, e com isso comprometendo a função de vários órgãos. Atraso no crescimento, alterações puberais, hipotireoidismo são as principais complicações endocrinológicas enfrentadas pelos pacientes pós-TCTH (DVORAK *et al*, 2011).

As alterações na tireóide após o TCTH tem incidência mais alta na população pediátrica pós-TCTH do que nos adultos, com incidência de até 52%, de acordo com o tamanho da coorte analisada e tipo de transplante (DVORAK *et al*, 2011). Os danos causados na tireoide são relacionados ao condicionamento mieloablativo, principalmente naqueles onde é empregado altas doses de radioterapia (MYERS *et al*, 2016). Entretanto, pacientes que receberam condicionamento não-mieloablativo também podem apresentar algum comprometimento da tireoide (MYERS *et al*, 2016). Tratamentos realizados antes do TCTH podem contribuir para os danos na tireoide (MAJHAIL *et al*, 2012). A mediana do tempo de diagnóstico de hipotireoidismo é de 4 anos após o TCTH (MAJHAIL *et al*, 2012). Tireoidite autoimune e neoplasias de tireoide também poderão ocorrer após o TCTH, principalmente se a irradiação fizer parte do condicionamento.

Outra complicação endocrinológica, que afeta principalmente a população pediátrica, é o atraso no crescimento com prevalência, em média, de 20 a 84% (PAETOW *et al.*, 2020). Além da alteração hormonal pela hipófise do hormônio de crescimento, outros fatores podem estar relacionados à estatura final como função tireoidiana, tratamento com corticoide, nutrição, e a produção dos hormônios sexuais na fase puberal (DVORAK *et al*, 2011; MAJHAIL *et al*, 2012). Quanto mais jovem o paciente no momento do TCTH, maior é a chance de apresentar atraso no crescimento (MAJHAIL *et al*, 2012).

Comprometimento gonadal e alterações puberais também são complicações comuns entre os adolescentes e adultos jovens pós-TCTH (CHOW *et al*, 2016; MARINHO *et al.*, 2020). A puberdade, fase de transição entre a infância e a vida adulta, é complexa devido ao processo de amadurecimento, com alterações físicas e emocionais (RANKE *et al*, 2005). O desenvolvimento puberal normal exige um funcionamento do eixo hipotalâmico-pituitário-gonadal, e altas doses de quimioterápicos alquilantes associadas ou não à radiação no SNC ou gônadas utilizadas no condicionamento podem comprometer esse processo (RANKE *et al*, 2005; SHALITIN *et al*, 2018). As toxicidades decorrentes de tratamentos prévios ao

TCTH podem também afetar a função gonadal e interferir na puberdade (CHOW *et al*, 2016).

Tanto meninos quanto meninas podem apresentar alterações na puberdade. O desenvolvimento puberal incompleto ou inexistente tem tido uma incidência de aproximadamente 57% nas meninas e 53% nos meninos (MAJHAIL *et al*, 2012). Nestes, a insuficiência primária gonadal é definida como o comprometimento da espermatogênese, produção de testosterona, ou ambos (GUNN *et al*, 2016).

Nas meninas, essa complicação é caracterizada pela amenorréia primária (pré-puberal) ou secundária (por mais de 4 meses), hormônio folículo estimulante (FSH) elevado e baixos níveis de estradiol (GUNN *et al*, 2016). A insuficiência ovariana primária afeta mais de 75% das meninas que realizaram TCTH, o que poderá afetar a fertilidade (SHALITIN *et al*, 2018). A idade e o status puberal no momento do TCTH estão relacionados aos riscos de disfunção ovariana e infertilidade (CHOW *et al*, 2016). A falência ovariana pode manifestar-se com menopausa precoce logo após o transplante ou anos após (CHOW *et al*, 2016).

Embora, a infertilidade seja uma complicação que não tenha relação com a mortalidade pós-TCTH, ela está associada com danos psicológicos tanto para o paciente quanto para sua família, afetando tanto homens quanto mulheres (DVORAK *et al*, 2011; TICHELLI & ROVÓ, 2013). Além da falência ovariana, a insuficiência vascular uterina e a estenose vaginal causada pela DECH crônica podem afetar a fertilidade nas mulheres (CHOW *et al*, 2016).

#### 2.1.4.3 Complicações musculoesqueléticas

A baixa densidade óssea é uma complicação pós TCTH que pode levar a osteopenia e osteoporose, com incidência de 25% e 50%, respectivamente (MAJHAIL *et al*, 2012; INAMOTO & LEE, 2017). A perda óssea rápida inicia entre os 6 a 12 meses após o TCTH e é reportado em pelo menos um quarto dos pacientes que fazem transplante na infância (CHOW *et al*, 2016; INAMOTO & LEE, 2017).

Os principais fatores de risco são idade, sexo feminino, baixo peso, raça caucasiana, estilo de vida sedentário e terapia prolongada com corticóide antes do transplante e para tratamento de DECH (CHOW *et al*, 2016). Outros fatores relacionados com a perda óssea são hipogonadismo, hiperparatireoidismo secundário



a baixos níveis de cálcio e vitamina D e a toxicidade do condicionamento (MAJHAIL *et al*, 2012). A prevenção inclui a prática de exercícios físicos pós-TCTH, suplementação de cálcio e vitamina D e considerar a reposição de estrogênio em mulheres que apresentarem deficiência (MAJHAIL *et al*, 2012).

Já a necrose avascular ou osteonecrose foi a primeira complicação pós-TCTH identificada, em 1987, tendo prevalência na população pediátrica, com estimativas de até 14%, podendo ser maior quando implementado o rastreamento com exames de imagem (DVORAK *et al*, 2011). A TBI está associada às altas incidências de necrose avascular, além de outros fatores como tratamento com corticoide, inibidores de calcineurina e idade avançada (INAMOTO & LEE,2017). A dor ou desconforto nas articulações são as primeiras manifestações de necrose avascular comprometendo a qualidade de vida e, geralmente, inicia em torno de 3 anos após o TCTH e, precocemente, de um a seis meses após o início do tratamento com corticoide. (DVORAK *et al*, 2011; MAJHAIL *et al*, 2012). Nas crianças, o quadril é o mais afetado (mais de 80% dos casos), seguido do joelho, ombros, pulsos e tornozelos (DVORAK *et al*, 2011; MAJHAIL *et al*, 2012). A maioria dos pacientes adultos requerem intervenção cirúrgica.

Já as complicações que afetam mais os músculos incluem a miopatia induzida pelo corticóide, fasceíte e polimiosite (MAJHAIL *et al*, 2012). Miopatia é a complicação mais frequente após o tratamento prolongado com corticóide para tratamento de DECH crônica e está associada com comprometimento funcional e pode estar relacionada à maior mortalidade pós-TCTH (MAJHAIL *et al*, 2012). A fadiga pós-TCTH contribui para falta de exercício, aumentando a atrofia muscular (MAJHAIL *et al*, 2012)

A miosite e a polimiosite geralmente estão associadas a DECH crônica e são mais raras, iniciando, geralmente, entre 2 a 5 anos após o TCTH, com sintomas que incluem fraqueza muscular e mialgia (MAJHAIL *et al*, 2012).

Outra complicação que pode afetar o sistema muscular é a esclerose que além de comprometer a pele, pode afetar também os músculos e tendões, evoluindo para fibrose muscular e contratura, acometendo principalmente dedos, pulsos, ombros, cotovelos e tornozelos (MAJHAIL *et al*, 2012).

#### 2.1.4.4 Complicações pulmonares

As complicações pulmonares tardias estão relacionadas com altos índices de morbi-mortalidade pós-TCTH (MAJHAIL *et al*, 2012). Há o acometimento tanto das vias aéreas quanto do parênquima pulmonar e, podem ser classificadas como infecciosas e não infecciosas (TICHELLI *et al*, 2008; TICHELLI & ROVÓ, 2013;). Bronquiolite obliterante (BO), bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP) também conhecida como pneumonia em organização criptogênica (COP) e síndrome de pneumonia idiopática são as complicações não infecciosas mais comuns (TICHELLI *et al*, 2008; INAMOTO & LEE, 2017). Elas iniciam, geralmente, entre 3 meses a 2 anos e as sequelas podem permanecer por anos após o TCTH. O tratamento para a maioria das complicações não infecciosas tardias é o aumento da imunossupressão (GOWER *et al.*, 2010)

A BO é uma manifestação grave caracterizada por uma reação inflamatória inespecífica que afeta principalmente pequenas vias aéreas e está relacionada a DECH crônica (TICHELLI *et al.*, 2008). Na fase inicial apresenta-se como doença respiratória obstrutiva, evoluindo progressivamente para fibrose peribronquiolar, causando alterações funcionais obstrutivas e restritivas. A BO tem uma incidência que pode variar de 0 a 48% (TICHELLI *et al*, 2008; INAMOTO & LEE, 2017).

Os sintomas incluem dispnéia aos esforços, tosse e respiração ofegante, embora o paciente pode estar assintomático até uma perda significativa da função pulmonar (INAMOTO & LEE, 2017). Pacientes que receberam TCTH de fonte periférica apresentam mais risco para desenvolver bronquiolite obliterante (TICHELLI *et al*, 2008). Outros fatores de risco incluem o uso de metotrexato para profilaxia de DECH, idade avançada do receptor e doador, condicionamento mieloablativo, infecção viral prévia e baixos níveis séricos de imunoglobulina (TICHELLI *et al*, 2008; INAMOTO & LEE, 2017).

Outra complicação pulmonar não infecciosa é a BOOP/COP, definida como uma síndrome que envolve bronquíolos, ductos alveolares e alvéolos e apresenta-se como uma pneumonia intersticial (TICHELLI *et al*, 2008; INAMOTO & LEE, 2017). Em comparação com a bronquiolite obliterante, este tipo pode ocorrer entre um a 12 meses após o TCTH e, com uma incidência de menos de 2%. Entretanto, a forma tardia pode iniciar anos após o TCTH (TICHELLI *et al*, 2008; INAMOTO & LEE, 2017).

Já a síndrome de pneumonia idiopática ou intersticial geralmente ocorre até 120 dias após o TCTH e está relacionada com a TBI, quimioterapia pré-transplante, DECH e idade avançada no TCTH (TICHELLI *et al.*, 2008; INAMOTO & LEE, 2017). Contudo, a pneumonia intersticial pode ter início anos após o TCTH, principalmente em paciente com DECH crônica severa, com manifestações cutâneas de esclerodermia (TICHELLI *et al.*, 2008). É raro, que esta síndrome quando iniciada tardiamente, progrida para falência respiratória, e nestes casos há relação com toxicidade pulmonar causada pela quimioterapia e radioterapia. (TICHELLI *et al.*, 2008)

Em relação às complicações pulmonares infecciosas tardias, podemos citar as infecções sinopulmonares recorrentes que podem ocorrer em pacientes com atraso na reconstituição imune e DECH crônica (MAJHAIL *et al.*, 2012).

Ainda é possível citar outras complicações pulmonares mais raras, como a hemorragia alveolar difusa, tromboembolismo pulmonar, doença veno-oclusiva pulmonar e derrames pleurais (MAJHAIL *et al.*, 2012).

#### 2.1.4.5 Complicações oculares

As complicações oculares pós-TCTH incluem aquelas relacionadas a DECH ocular e as que não estão relacionadas à DECH ocular. O envolvimento ocular em pacientes com DECH crônica é comum, estando presente em mais de 50% dos transplantados. A complicação mais comum relacionada à DECH crônica ocular é a ceratoconjuntivite sicca, também conhecida como “olho seco”. Os sintomas geralmente iniciam de 6 a 9 meses após o TCTH, e incluem irritação, queimação, dor, vermelhidão, fotofobia, visão borrada, lacrimejamento excessivo e sensação de que tem algo irritando os olhos (INAMOTO *et al.*, 2019a)

Disfunção da glândula lacrimal, disfunção da glândula meibomiana e inflamação corneconjuntival são alterações presentes em pacientes com DECH crônica ocular. Os fatores de risco para o desenvolvimento de DECH crônica ocular são DECH aguda prévia, uso de fonte de sangue periférico, doadores femininos para receptores masculinos, ausência de timoglobulina antibióticos para profilaxia de DECH aguda, vários órgãos envolvidos por DECH, não caucasianos e doador com Epstein Baar Virus (EBV) positivo (INAMOTO *et al.*, 2019a).

As complicações que não estão relacionadas à DECH são menos comuns, mas afetam a realização das atividades de vida diária e a qualidade de vida. Glaucoma, infecções, alterações no segmento posterior, retinopatia microvascular isquêmica e cataratas fazem parte desse grupo (HASHMI, 2019)

A exposição à TBI é o maior fator de risco para o desenvolvimento da catarata, assim como idade avançada, uso de corticóide. A TBI em doses fracionadas pode reduzir em até 70% a incidência de catarata em dez anos. Cerca de 45% dos pacientes que fazem uso de corticoide por longo período desenvolvem catarata em 10 anos. Catarata pode ser tratada cirurgicamente, principalmente quando o prejuízo na visão afeta as atividades da vida diária (MAJHAIL *et al*, 2012; INAMOTO *et al*, 2019b).

Com frequência menor, outra complicação que tem como fatores de risco a irradiação do condicionamento e uso de corticosteroides por tempo prolongado é o glaucoma. O risco de aumento da pressão intraocular é maior em crianças do que em adultos (INAMOTO *et al*, 2019b).

Em relação a retinopatia microvascular isquêmica, a causa está relacionada ao dano vascular no fundo ocular e se apresenta com manchas algodinosas na retina, hemorragia vítrea e edema do disco óptico. Os pacientes sintomáticos geralmente relatam visão curva e alteração nas cores que podem iniciar de forma abrupta, gradual ou progressiva. Um ou ambos os olhos podem ser afetados (MAJHAIL *et al*, 2012; INAMOTO *et al*, 2019b).

#### 2.1.4.6 Complicações cardiovasculares e síndrome metabólica

As complicações tardias cardíacas e vasculares pós-TCTH, em relação às outras, são menos frequentes, podendo iniciar anos ou mesmo décadas após o TCTH. Porém, é uma das principais causas de morte não relacionada à recaída em pacientes pós-TCTH (BATHIA *et al.*, 2017). A toxicidade cardíaca é responsável por 3% dos óbitos tardios no TCTH alogênico. As complicações cardíacas incluem qualquer disfunção cardíaca devido à cardiomiopatia, anomalias valvulares ou anomalias de condução levando a insuficiência cardíaca subclínica ou evidente após o TCTH (TICHELLI *et al.*, 2008; MAJHAIL *et al*, 2012).

As manifestações podem envolver alterações subclínicas ou presentes como insuficiência cardíaca congestiva ou angina. Os fatores de risco para o desenvolvimento de complicações tardias cardíacas são o uso de antracíclicos e irradiação torácica antes do TCTH, assim como alterações na função cardíaca antes do TCTH, intensidade e tipo de condicionamento (TICHELLI *et al.*, 2008; MAJHAIL *et al.*, 2012).

Por outro lado, as doenças cardiovasculares podem envolver os vasos sanguíneos arteriais, os quais são responsáveis pelas doenças cerebrovasculares, doença arterial coronariana e doença arterial periférica. Esses eventos podem ter diversas manifestações clínicas, como acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório, infarto do miocárdio, angina, doença coronariana crônica e dor isquêmica nas pernas e gangrena (TICHELLI *et al.*, 2008; MAJHAIL *et al.*, 2012).

A DECH e as complicações cardiovasculares podem estar relacionadas uma vez que, a DECH causa a diminuição do número de microvasos no compartimento subcutâneo e, ao dano endotelial, o qual pode ser responsável por alterações ateroscleróticas, levando a acidentes cardiovasculares prematuros após o TCTH (TICHELLI *et al.*, 2008).

Os fatores de riscos cardiovasculares já estabelecidos (hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes, tabagismo, sedentarismo) estão associados a maiores riscos de complicações cardiovasculares pós-TCTH (MAJHAIL *et al.*, 2012). Outros fatores incluem o tratamento com imunossupressores e alterações endócrinas, como hipotireoidismo ou redução na secreção do hormônio de crescimento (TICHELLI *et al.*, 2008).

Dentro deste contexto, a síndrome metabólica é um conjunto de fatores inter-relacionados que aumentam o risco de doenças cardiovasculares, diabetes (DM) e mortalidade por todas as causas, tendo uma prevalência de 31 a 49% em adultos e até 32% em crianças, num tempo médio pós-TCTH de 3 a 9 anos e 4 a 15 anos, respectivamente. Os quatro principais fatores que caracterizam a síndrome metabólica são aumento do peso corporal/gordura visceral, dislipidemia, hipertensão e hiperglicemia (TURCOTTE *et al.*, 2016; DEFILIPP *et al.*, 2017).

Os pacientes pós-TCTH tem maior predisposição a desenvolver a síndrome metabólica em relação à população em geral por diferentes razões, tais como condicionamento, alterações endócrinas, DECH e tratamento com imunossupressores e corticoides (BATHIA *et al.*, 2017; DEFILIPP *et al.*, 2017).

#### 2.1.4.7 Complicações renais

A doença renal crônica é definida por uma diminuição sustentada da filtração glomerular abaixo de 60ml/min/1,73m<sup>3</sup> por três meses ou mais e, geralmente, é diagnosticada entre 6 a 12 meses após o transplante, podendo acontecer antes ou depois desse período também. Mais da metade dos pacientes que sobreviveram experienciam algum grau de doença renal crônica (CHOW *et al*, 2016; INAMOTO & LEE, 2017).

Em geral os fatores de risco para as complicações renais são a quimioterapia e a radioterapia que fizeram parte de tratamentos prévios ao transplante, idade avançada no momento do TCTH, condicionamento, uso de inibidores de calcineurina, antibióticos nefrotóxicos, complicações infecciosas, DECH e hipertensão podem afetar a função renal após o TCTH (MAJHAIL *et al*, 2012; CHOW *et al*, 2016).

A disfunção renal pós-TCTH pode apresentar-se como microangiopatia trombótica, glomerulonefrite ou síndrome nefrótica e nefrite por exposição a TBI. Os pacientes com doença renal crônica idiopática apresentam etiologias multifatoriais (MAJHAIL *et al*, 2012; CHOW *et al*, 2016).

A microangiopatia trombótica ocorre de 2 a 21% dos pacientes pós-TCTH e é caracterizada por disfunção renal, trombocitopenia, disfunção neurológica, anemia hemolítica com esquistócitos, lactato elevado e haptoglobina baixa. Os fatores de risco para o desenvolvimento de microangiopatia trombótica pós-TCTH são TBI, uso de inibidores de calcineurina, vírus BK e DECH aguda e crônica (HINGORANI, 2016; INAMOTO & LEE, 2017).

Em relação à síndrome nefrótica (caracterizada por proteinúria, hipoalbuminúria e edema), a incidência é de 6 a 8% em pacientes pós-TCTH, e geralmente está associada a DECH crônica. A nefropatia membranosa compreende 61% dos casos e os mecanismos envolvem a formação de auto e alo-anticorpos (HINGORANI, 2016; INAMOTO & LEE, 2017).

E, a doença renal crônica idiopática é responsável pela maioria dos casos de doença renal crônica pós-TCTH. Os fatores de riscos são DECH aguda e crônica, lesão renal aguda, uso prolongado de inibidores de calcineurina e TCTH autólogo prévio (INAMOTO & LEE, 2017).

#### 2.1.4.8 Complicações hepáticas e gastrointestinais

A maioria das complicações tardias relacionadas ao sistema gastrointestinal estão relacionadas com DECH aguda e crônica. Quando a DECH aguda e a DECH crônica são controladas, os sintomas desaparecem (PULSIPHER *et al*, 2010). Outras complicações descritas são cálculos biliares, hepatite, cirrose e câncer (BARKER *et al*, 2005). Algumas complicações estão relacionadas aos efeitos adversos de medicamentos como gastrite e esofagite induzida por esteroide, colite induzida por micofenolato e infecções (geralmente colite induzida por citomegalovírus) (HASHMI & INAMOTO, 2021).

Em relação às complicações hepáticas, os danos causados pelas hepatites virais ou induzidas por medicamentos são comuns, assim como a sobrecarga de ferro. Pacientes com hepatite B geralmente apresentam casos leves a moderados de doença hepática, embora tenham mais riscos de causar falência hepática fulminante. Já os pacientes com hepatite C podem ser assintomáticos com alterações nos níveis de transaminases e desenvolver hepatite crônica. A incidência cumulativa de hepatite C com progressão para cirrose é de 11% em 15 anos pós-TCTH e 24% em 20 anos (MAJHAIL *et al*, 2012).

Em torno de um terço dos pacientes pós-TCTH apresentam sobrecarga de ferro devido às transfusões de concentrado de hemácias no período pré, peri e pós-TCTH. As sobrecargas de ferro em pacientes pós-TCTH podem estar associadas com aumento de infecções e ser um fator de confusão no diagnóstico de DECH crônica, além de poder causar cardiomiopatia (MAJHAIL *et al*, 2012; HASHMI & INAMOTO, 2021).

Outra causa de complicação hepática é a DECH crônica, que quando não tratada pode levar à falência hepática, com altas taxas de mortalidade (HASHMI & INAMOTO, 2021). As alterações relacionadas à DECH crônica podem causar alterações nas transaminases, fosfatase alcalina e gama glutamil transferase. A avaliação deve excluir outras causas da disfunção hepática (como viral, infecções e danos medicamentosos). A biópsia é indicada para confirmar o diagnóstico e a terapia imunossupressão e poderá ser iniciada, e estar ou não associada ao ácido ursodesoxicólico. Em casos raros, o transplante hepático pode ser considerado quando houver falência hepática progressiva (MAJHAIL *et al*, 2012).

#### 2.1.4.9 Complicações orais

As complicações orais podem afetar significativamente a qualidade de vida dos pacientes pós-TCTH e, causar perda de peso (por baixa ingestão nutricional), mortalidade (câncer), pneumonia aspirativa (especialmente em casos de comprometimento orofaríngeo) e sequelas psicológicas (principalmente quando alteram a imagem facial) (HASHMI, 2019)

Os fatores de risco que envolvem as complicações tardias são DECH crônica oral, o uso e dose de irradiação na região da cabeça e pescoço, pacientes com diagnóstico de Anemia de Fanconi e a idade do paciente no momento do transplante (MAJHAIL *et al*, 2012).

As complicações mais comuns são lesões liquenóides, esclerodermia, câncer oral, cáries, alterações nas glândulas salivares e mucoceloses. Dor oral, xerostomia, odinofagia, disfagia e sensibilidade (desconforto ou irritação com alimentos que eram normalmente tolerados) podem limitar a ingestão oral (MAJHAIL *et al*, 2012; HASHMI, 2019).

Em relação à DECH crônica, as alterações podem apresentar-se com a presença de líquen plano, placas hiperqueratóticas e restrição da abertura oral por fascíte peri-oral ou escleroderma. Outras alterações identificadas são eritema de mucosa, atrofia, xerostomia, mucocelose (por inflamação ou obstrução dos ductos das glândulas salivares), pseudomembranas e úlceras. As alterações nas glândulas salivares e xerostomia aumentam o risco de desenvolvimento de cáries, doença periodontal e câncer oral. A disgeusia (alteração na sensação do paladar) pode também ser uma alteração causada pela DECH crônica oral (HASHMI, 2019).

Em torno de 50-80% das crianças que realizaram tratamentos anteriores e/ou condicionamento para o transplante podem apresentar alguma alteração dentária, como por exemplo, agenesia dentária, hipodontia, estreitamento do canal pulpar, erupção retardada e retenção de dente decíduo (MAJHAIL *et al*, 2012). O principal fator de risco para a ocorrência de complicações dentárias é a TBI. Alterações na articulação mandibular também podem ocorrer, assim como os carcinomas de cavidade oral, principalmente em pacientes com o diagnóstico de Disqueratose Congênita e Anemia de Fanconi (BONFIM *et al.*, 2016; HASHMI & INAMOTO, 2021).



#### 2.1.4.10 Infecções tardias

A reconstituição imune após o TCTH ocorre gradualmente com o passar do tempo (em torno de 12-18 meses), podendo ser mais lenta em pacientes que receberam as células de fonte de sangue de cordão umbilical e placentário, de doadores com incompatibilidade HLA, em depleção de células T e em pacientes com DECH ou àqueles com imunossupressão por tempo prolongado (MAJHAIL *et al*, 2012; HASHMI & INAMOTO, 2021).

Infecções bacterianas, fúngicas e virais podem ocorrer meses ou anos após o TCTH em pacientes com reconstituição imune lenta. Entre as infecções tardias virais, o Epstein- Barr, Varicela Zoster e Citomegalovírus são os vírus responsáveis pela maioria das infecções. As infecções tardias causadas pelo citomegalovírus geralmente ocorrem naqueles pacientes que já tenham tido anteriormente infecção por citomegalovírus e recebido tratamento para tal, assim como para aqueles com DECH ou naquelas que tiveram alguma manipulação imune tardia (como a infusão de linfócitos do doador). O vírus da Varicela Zoster ocorre com maior frequência no primeiro ano pós-TCTH, principalmente em pacientes com DECH crônico. As infecções respiratórias tardias virais também ocorrem com frequência, sendo causadas na maioria das vezes por rinovírus, vírus sincicial respiratório, parainfluenza, metapneumovirus humano e influenza, e estão associadas a altos índices de mortalidade (MAJHAIL *et al*, 2012; INAMOTO & LEE, 2017).

As infecções tardias fúngicas podem ser causadas por *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium* e *Zigomicetos*, e ocorrem, geralmente, poucos meses após o TCTH. Em relação às infecções bacterianas, os principais patógenos envolvidos são: *staphylococcus*, *pseudomonas* e bactérias encapsuladas. Os riscos de infecções por bactérias encapsuladas são maiores entre os pacientes com deficiências de IgG e com DECH crônico severo (HASHMI & INAMOTO, 2021).

As infecções bacterianas são as causas mais comuns de mortalidade por infecções tardias tanto em pacientes adultos quanto em pacientes pediátricos (SAUNDERS *et al*, 2020).

Baixos níveis de imunoglobulina podem contribuir para o desenvolvimento de infecções tardias, como sinusites, por exemplo. Outro fator que pode tornar o paciente mais suscetível a desenvolver certos tipos de infecções é a região geográfica onde ele reside (como chagas, tuberculose, malária, etc) (MAJHAIL *et al*, 2012).

#### 2.1.4.11 Neoplasias secundárias

Os pacientes que realizam TCTH tem de 2 a 3 vezes mais chances de desenvolver neoplasias quando comparados à população geral, levando em consideração a idade, sexo e local de residência (MAJHAIL *et al*, 2012; HASHMI & INAMOTO, 2021;).

As neoplasias secundárias pós-TCTH podem ser classificadas em tumores sólidos, neoplasias hematológicas e doença linfoproliferativa pós-TCTH (ATILLA *et al*, 2017). Os tumores sólidos são a quarta causa de morte em pacientes pós-TCTH que sobrevivem mais que dois anos. A incidência aumenta com o passar dos anos podendo chegar a quase 15% em pacientes com 15 anos pós-TCTH (HASHMI & INAMOTO, 2021) Tumores na cavidade oral, fígado, sistema nervoso central, tireoide, osso, tecidos moles e melanoma de pele são exemplos de tumores sólidos (SAUNDERS *et al*, 2020). Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de tumores sólidos pós-TCTH são TBI e DECH crônico. A TBI induz a quebra da fita dupla de DNA que geram instabilidades genômicas e alterações moleculares como deleções, mutações e translocações. E, por sua vez, as alterações imunológicas envolvidas na DECH crônico podem influenciar no desenvolvimento dos tumores sólidos. Outros fatores podem aumentar a predisposição dos pacientes a desenvolver neoplasias secundárias, tais como o diagnóstico de Anemia de Fanconi, idade, sexo, predisposição genética e hábitos de vida, como o tabagismo (DEL GALY *et al*, 2021).

Em relação às neoplasias hematológicas pós-TCTH, a incidência é rara, sendo observadas em menos de 1% dos pacientes que realizaram TCTH alogênico. Contudo, a origem dessas neoplasias podem ser as células do doador (MAJHAIL, 2008)

A doença linfoproliferativa compreende um grupo heterogêneo de proliferações linfóides anormais, geralmente de células B, que ocorrem em pacientes neutropênicos severos após-TCTH. Afeta cerca de 1% dos pacientes após 10 anos de TCTH e está associada a incompatibilidade HLA, depleção de células T, DECH e infecção por Epstein-Barr (DEL GALY *et al.*, 2021).

#### 2.1.4.12 Complicações neurológicas

As complicações neurológicas tardias podem afetar o Sistema Nervoso Central (SNC) e periférico, causando alterações neurocognitivas, neuropáticas, DECH de SNC e infecções SNC (MAJHAIL *et al*, 2012; HASHMI & INAMOTO, 2021).

A função neurocognitiva refere-se às atividades do cérebro que geram os comportamentos complexos da vida cotidiana (BUCHBINDER *et al*, 2018). As alterações neurocognitivas descrevem uma mudança negativa na função neurocognitiva, que é independente do envelhecimento normal, e pode afetar atividades da vida diária como as interações sociais, funcionamento ocupacional ou acadêmico. A etiologia é multifatorial, e envolve fatores do período pré-TCTH (como tratamentos prévios no SNC), durante o TCTH (tipo de tratamento, por exemplo) e pós-TCTH (complicações como a DECH) (BUCHBINDER *et al*, 2018).

A incidência de alterações cognitivas em pacientes adultos pós-TCTH pode chegar a 60% entre 22 a 82 meses após o TCTH. Em relação às crianças, a incidência é variável, mas se sabe que pelo menos uma pequena parte dos pacientes pós-TCTH apresenta disfunção neurocognitiva persistente. Além disso, crianças muito jovens na época do TCTH e o uso de TBI no condicionamento podem apresentar maiores riscos para o desenvolvimento de alterações neurocognitivas (BUCHBINDER *et al*, 2018).

Outra alteração relacionada às complicações neurológicas são as neuropáticas que geralmente estão associadas aos quimioterápicos utilizados no condicionamento. No que diz respeito à DECH de SNC, há poucas informações, contudo, as evidências da presença desta complicação têm aumentado. Sugere-se a realização de biópsia para descartar outras causas de dano no SNC. Já as infecções no SNC, geralmente são causadas pelo herpes vírus humano tipo 6 e encefalite por CMV, além das causas microbianas de meningite (HASHMI & INAMOTO, 2021).

#### 2.1.4.13 Complicações psicológicas e sociais

As demandas emocionais dos pacientes pós-TCTH podem ser variadas e incluir o estresse de viver com as incertezas, medo de recaídas, hipervigilância nos sintomas, raiva e revolta, ansiedade, sintomas de depressão e síndrome do estresse pós-traumático (SYRJALA *et al* 2012; INAMOTO & LEE, 2017; BARATA *et al*, 2021).

De 20 a 45% dos pacientes apresentam algum sintoma psicológico, mas menos da metade dos pacientes recebem algum tipo de tratamento (SYRJALA *et al*, 2012).

Em relação à depressão, a incidência é de 12 a 30% nos pacientes pós-TCTH e é mais frequente em mulheres, pacientes mais jovens com suporte social frágil, dor crônica e DECH crônica. Já a síndrome do estresse pós-traumático pode ocorrer em 28% dos pacientes até 6 meses após o transplante e persiste em pelo menos de 5 a 13% dos casos (INAMOTO & LEE, 2017).

As questões sociais também podem contribuir para as demandas psicológicas e vice-versa. Dificuldades na reinserção social, problemas conjugais, desemprego, dependência familiar, dificuldades financeiras, assim como fragilidade na rede de apoio são algumas demandas sociais que os pacientes podem apresentar durante o acompanhamento tardio (MAJHAIL *et al*, 2012; CHOW *et al.*, 2016; HONG & MAJHAIL, 2021).

#### 2.1.4.14 Outras complicações

As alterações relacionadas à aparência podem afetar a qualidade de vida dos pacientes pós-TCTH. Sequelas da DECH crônica na pele como alopecia, alterações nos fios de cabelos, alterações nas unhas e manchas na pele são exemplos de alterações que podem afetar a imagem corporal dos pacientes pós-TCTH (MAJHAIL *et al*, 2012). A alopecia permanente é definida como a alopecia que persiste de 6 meses a 1 ano após o tratamento com quimioterapia e radioterapia. A incidência varia de 0,9 a 70%, sendo que nas crianças é em torno de 16%. O uso do bussulfano no condicionamento foi associado ao maior risco de desenvolver alopecia. (BRESTERIS *et al*, 2017).

Outra complicação que os pacientes podem apresentar é a fadiga, que é caracterizada pelo cansaço e diminuição da capacidade física e mental. A incidência de fadiga entre os primeiros 5 anos pode ser de 41% (GIELISSEN *et al*, 2007). A fadiga profunda pode afetar vários aspectos da vida diária ao reduzir a capacidade dos pacientes em realizar as atividades diárias. A inatividade e a fadiga a longo prazo podem resultar em fraqueza, intolerância às atividades, diminuição da força muscular, além de prejudicar a concentração, comprometer as relações sociais e reduzir a qualidade de vida (MITCHEL, 2021).

Em relação à vida sexual, as complicações tardias podem causar disfunções sexuais afetando tanto homens quanto mulheres. Além das alterações hormonais citadas anteriormente, outros fatores podem contribuir para as complicações tardias relacionadas à vida sexual, tais como fatores psicológicos e sociais. As mulheres apresentam mais disfunções sexuais quando comparadas aos homens, com taxas de 26-83% e 6-46% respectivamente. As principais dificuldades apresentadas por homens estão relacionadas à ereção, ejaculação e orgasmo e, as mulheres relatam problemas relacionados com a libido, secura vaginal e dispareunia (SYRJALA *et al.*, 2012; HUNTER *et al.*, 2021).

## 2.2 QUALIDADE DE VIDA DO PACIENTE TRANSPLANTADO DE MEDULA

A qualidade de vida (QV) tem sido definida de diferentes formas, às quais fazem referência a levar uma vida normal, uma vida socialmente produtiva, atingir objetivos de vida, experimentar felicidade e satisfação com a vida (MITCHELL *et al.*, 2021). The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) group definiu a qualidade de vida como sendo uma percepção do indivíduo da sua inserção na vida, no contexto cultural e no sistema de valores nos quais vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações. A QV relacionada à saúde limita-se às condições de saúde, doença ou tratamento que afetam o bem-estar físico, emocional ou social de um paciente, excluindo aspectos não relacionados à saúde como liberdade política e transporte (NORKIN *et al.*, 2012; MITCHELL *et al.*, 2021;).

Vários fatores ao longo do período tardio do TCTH podem afetar a qualidade de vida dos pacientes adultos e pediátricos, como as alterações físicas, psicológicas e sociais causadas muitas vezes por complicações tardias (BRICE *et al.*, 2016). Os fatores de riscos para o comprometimento da qualidade de vida são saúde física pior no pré-transplante, idade mais nova no TCTH, depressão, sexo feminino, baixo nível educacional, pouco suporte social, sintomas físicos, doador não aparentado (para as crianças submetidas ao TCTH) e DECH crônica em atividade (BEVANS *et al.*, 2017)

A QV é um constructo dinâmico e multidimensional que é frequentemente avaliado através do autorrelato do paciente (PIDALA *et al.*, 2010). Para avaliar a qualidade de vida existem instrumentos específicos, tanto para adultos quanto para crianças pós-TCTH. As escalas mais utilizadas para avaliação da QV em pacientes adultos pós-TCTH, e que estão validadas para o uso na população brasileira, são

European Quality-of-Life questionnaire (EQ-5D), WHOQOL brief e Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplantation (FACT-BMT), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement System (FACIT), Patient-reported Outcomes Measurement Information System-Adult (PROMIS®), Short-Form-36 Health Survey (SF-36) (MITCHELL *et al*, 2021).

Em relação à avaliação da QV em crianças, as escalas Behavioral, Affective and Somatic Experiences Scale (BASES), Pediatric Oncology QoL Scale (POQOL), Patient Reported Outcomes Measurement Information System-Pediatric (PROMIS®) são alguns exemplos a serem utilizados para essa população (MITCHELL *et al*, 2021). Contudo, há uma carência em escalas pediátricas validadas para a língua portuguesa, principalmente para avaliação de crianças que realizam TCTH. Neste estudo optou-se por utilizar as escalas SF-36 e FACT-BMT por entender que elas, sendo utilizadas juntas, pudessem fornecer dados mais completos relacionados à QV nos pacientes pós-TCTH.

O SF-36 foi elaborado originalmente na língua inglesa, sendo traduzido e adaptado para a língua portuguesa (CICCONELLI *et al*, 1999). Trata-se de um instrumento de avaliação genérica de saúde, multidimensional, de fácil administração e compreensão. Ele tem como objetivo mensurar as necessidades humanas básicas, bem-estar emocional e funcional. O SF-36 versão 2 é constituído por 36 questões, divididos em 8 domínios (WARE *et al*, 2007):

- Capacidade Funcional: avalia as limitações relacionadas às atividades físicas;
- Aspectos Físicos: afere o quanto as limitações físicas dificultam a realização de atividades diárias;
- Dor: mensura a interferência da dor nas atividades da vida diária;
- Estado Geral de Saúde: avalia a percepção do indivíduo sobre sua saúde e motivação pessoal.
- Aspectos Sociais: avalia a frequência da interferência nas atividades sociais devido a problemas físicos ou emocionais;
- Vitalidade: examina os sentimentos de cansaço e exaustão;
- Aspectos Emocionais: mensura as limitações para realizar atividades devido à interferência de problemas emocionais;
- Saúde Mental: avalia a percepção de sintomas de ansiedade, depressão, alteração do comportamento e descontrole emocional.

Os pacientes são avaliados a partir de escore final de zero a 100, onde zero representa o pior estado geral de saúde e 100 o melhor (MASTROPIETRO *et al*, 2010)

Já o FACT-BMT é um questionário simples, breve e auto-administrável, originalmente desenvolvido e validado na língua inglesa (MCQUELLON *et al*, 1997). Esta escala foi validada para a língua portuguesa por Mastropietro *et al*. (2007).

A atual versão 4 é composta por 50 questões divididas em cinco domínios: bem-estar físico, bem-estar social/familiar, bem-estar funcional, bem-estar emocional e preocupações adicionais, o qual se refere aos aspectos específicos do TCTH. O escore final do FACT-BMT varia de 0 a 148. Quanto maior o escore, melhor é a qualidade de vida (MCQUELLON *et al*, 1997; ZAJAC-SPYCHALA *et al*, 2019).

Ambos os instrumentos possuem a formatação tipo Likert, caracterizada por enunciados com respostas ordinais que, através de uma pontuação, expressam o ponto de vista sobre determinado tópico.

### 3 JUSTIFICATIVA

O número crescente de transplantes associado aos avanços na área do transplante tem aumentado a sobrevida dos pacientes. As crianças, pela idade no momento do transplante, apresentam mais anos de sobrevida, o que aumenta a possibilidade de desenvolver complicações tardias.

As complicações tardias podem comprometer diversos aspectos da vida dos pacientes, causando prejuízo à qualidade de vida. Visto que diferentes fatores podem contribuir para o desenvolvimento de complicações tardias e impactar a qualidade de vida, conhecer o perfil dos pacientes e avaliar a presença de complicações de um determinado local pode auxiliar no planejamento de estratégias para identificação e monitoramento das complicações, assim como medidas de promoção da qualidade de vida.

Visto que, no Brasil é realizado TCTH há mais de 40 anos, com um aumento gradual do números de procedimentos realizados por ano, refletindo no aumento de pacientes em acompanhamento tardio nos centros e, diante da escassez de estudos que descrevam as complicações tardias e avaliem qualidade de vida na população brasileira, torna-se cada vez mais necessário a realização de estudos como este, para compreensão e aplicação de estratégias adaptadas a nossa realidade.



## 4 HIPÓTESES

A hipótese de nulidade ( $H_0$ ) é que as complicações tardias não alteram a qualidade de vida dos pacientes e a hipótese alternativa ( $H_1$ ) é que as complicações tardias pioram a qualidade de vida destes pacientes.

## 5 OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar o impacto das complicações tardias na qualidade de vida dos pacientes adultos que realizaram transplante durante a infância e adolescência.

### 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar as complicações mais prevalentes;
- Avaliar qualidade de vida dos pacientes;
- Comparar a qualidade de vida de pacientes com pessoas saudáveis.

## 6 METODOLOGIA

### 6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal observacional descritivo e analítico com grupo controle.

### 6.2 LOCAL DO ESTUDO

Os dados dos pacientes foram coletados no ambulatório (zona 11) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). O HCPA é centro de referência para realização de TCTH no Estado do Rio Grande do Sul. O primeiro TCTH realizado foi autólogo, em 1993. No ano seguinte, foi realizado o primeiro TCTH alogênico aparentado e em 2005, o primeiro TCTH alogênico não-relacionado. Os pacientes sem complicações ou com complicações leves são acompanhados em nível ambulatorial. Àqueles com mais de um ano são acompanhados em dia específico (quinta-feira), destinado ao acompanhamento tardio.

Os dados relacionados ao grupo controle foram coletados no Banco de Sangue do HCPA, pertencente ao Serviço de Hemoterapia.

### 6.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Este estudo utilizou uma amostragem não probabilística de conveniência. Foram incluídos todos os pacientes que mantinham acompanhamento ambulatorial no momento da coleta de dados e que aceitaram participar do estudo. Além destes, os pacientes também deveriam:

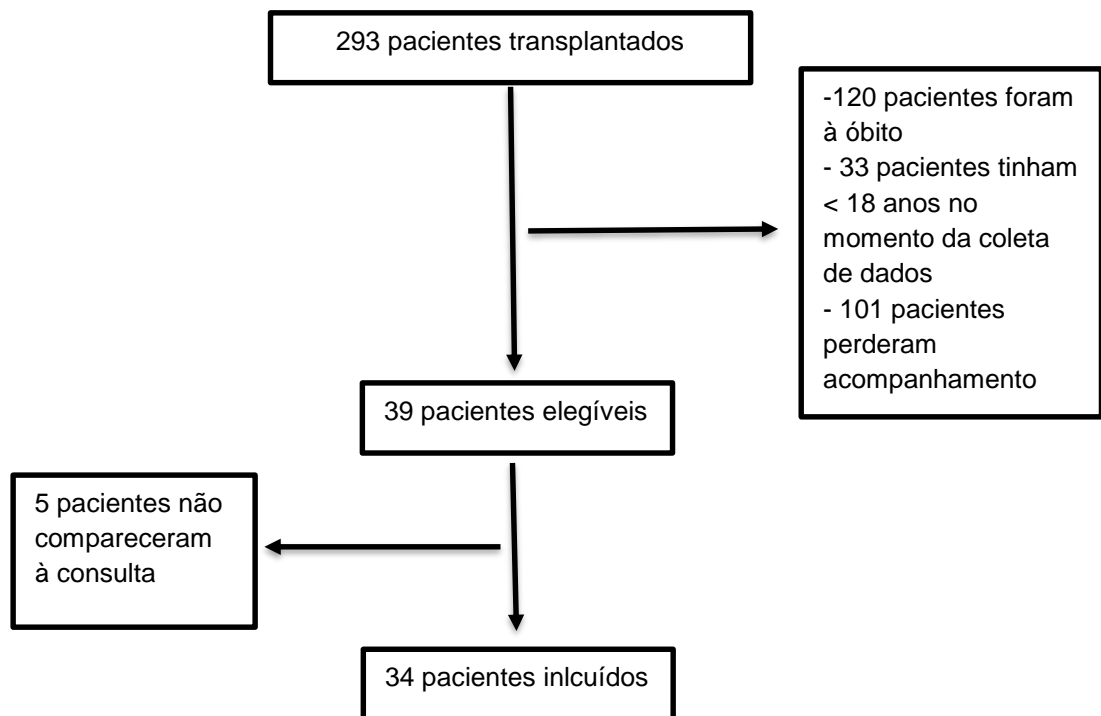
- Ter, no mínimo, 18 anos completos no momento da coleta de dados;
- Ter idade inferior a 18 anos no momento da realização do transplante;
- Ter pelo menos um ano de acompanhamento pós-TCTH.

Foram excluídos aqueles que perderam o acompanhamento ou tiveram alta ambulatorial durante o período da coleta de dados. Foram identificados 101 pacientes com falha de enxertia, que recaíram da doença de base, que retornaram ao Estado de procedência ou que estavam em bom estado geral e por razões desconhecidas não retornaram às consultas de acompanhamento com a equipe de transplante.

Sendo assim, 39 pacientes foram elegíveis para inclusão deste estudo. Cinco pacientes não compareceram às consultas de avaliação e coleta de dados. Estes não foram considerados perda de follow-up, uma vez que mantinham o acompanhamento anual. Então, fizeram parte deste estudo 34 pacientes que realizaram TCTH alogênico e, 34 participantes recrutados enquanto aguardavam a avaliação para doação de sangue, pareadas por idade e sexo com os pacientes e que aceitaram participar do estudo.

A figura 1 descreve o fluxograma da seleção da amostra de pacientes.

Figura 1: Fluxograma da seleção dos pacientes participantes do estudo



Fonte: Autora

## 6.4 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS

O período de coleta de dados compreendeu os meses de março de 2018 a fevereiro de 2020. Foram utilizados três instrumentos para coletar os dados dos pacientes:

- Instrumento para coleta de dados dos pacientes (APÊNDICE A): Incluindo informações relacionadas ao perfil clínico e social do paciente, assim como informações relacionadas à doença e transplante;
- Escala para avaliação de qualidade de vida FACT-BMT (versão 4) (ANEXO A);
- Escala para avaliação de qualidade de vida SF-36 (versão 2) (ANEXO B).

Para a coleta de dados dos participantes do grupo controle utilizou-se dois instrumentos:

- Instrumento para coleta de dados dos controles (APÊNDICE B): Incluindo informações relacionadas ao perfil clínico e social dos participantes.
- Escala para avaliação de qualidade de vida SF-36 (versão 2) (ANEXO B).

Algumas informações relacionadas ao processo de doença, transplante e acompanhamento foram coletadas dos prontuários eletrônicos. Os dados provenientes dos questionários foram digitados no programa Microsoft Excel<sup>®</sup> 2010.

## 6.5 VARIÁVEIS UTILIZADAS

As variáveis que foram coletadas dos pacientes estão relacionadas ao perfil, como idade (atual e no momento do TCTH), sexo, escolaridade (atual e no momento do transplante), estado civil, filhos, ocupação; informações relacionadas à doença de base e transplante como diagnóstico, tipo de TCTH, fonte de células, tempos pós-TCTH, condicionamento, complicação tardia; e dados relacionados à qualidade de vida (APÊNDICE A, ANEXOS A e B).

Em relação ao grupo controle, as variáveis coletadas eram relacionadas ao perfil dos participantes (APÊNDICE B), tais como idade, sexo, escolaridade, estado civil, filhos e ocupação.

## 6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram descritos por médias, medianas, valores mínimos, valores máximos e desvios padrões (variáveis quantitativas) ou por frequências e percentuais (variáveis categóricas).

Os cálculos relacionados às escalas de qualidade de vida, tanto a FACT-BMT quanto a SF-36 seguiram as orientações das organizações responsáveis pelas mesmas (ANEXOS C e D).

A avaliação da associação entre variáveis quantitativas e a presença de complicações foram feitas usando-se o teste t de Student para amostras independentes. Variáveis categóricas foram analisadas usando-se o teste exato de Fisher ou o teste de Qui-quadrado.

A associação entre variáveis quantitativas e os escores de qualidade de vida foi avaliada estimando-se coeficientes de correlação de Spearman. Para a comparação da qualidade de vida entre os dois grupos foi usado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.0.

## 6.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo seguiu os termos das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde – CNS (BRASIL, 2012), e a Lei Geral de Proteção de Dados (BRASIL, 2018), sendo aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA, sob o nº CAAE: 80152017.0.0000.5327 (ANEXO E).

Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICES C e D). As organizações responsáveis pelas escalas utilizadas autorizaram o uso das mesmas nesse estudo (ANEXOS F e G).

## REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS. **Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada Estado (2013-2020)**. Ano XXVI, Nº4, 2020. Disponível em: [https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2021/03/rbt\\_2020\\_populacao-1-1.pdf](https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2021/03/rbt_2020_populacao-1-1.pdf) Acesso em: 21 set. 2021.

ATILLA, E; ATILLA, P.A.; TOPRAK, S.K.; DEMIRER, T. A review of late complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. **Clinical Transplantation**, v.31, n. 10, e13062, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753218/>. Acesso em: 21 set. 2021.

BACIGALUPO, M.D. *et al.* Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. **Biology Blood Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v.15, n. 12, p.1628-1633, 2009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879109003231>. Acesso em: 21 set. 2021.

BARATA, A.; HOOGLAND, A. I.; JIM, H. S. L. Psychological distress. *In*: SAVANI, B.N.; TICHELLI, A. (eds). **Blood and Marrow Transplantation Long Term Management**, p:330–336, 2021. doi:10.1002/9781119612780.ch33. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119612780>. Acesso em: 07 out. 2021.

BARKER, C.C.; ANDERSON, R.A.; SAUVE, R.S; BUTZNER, J.D. GI complications in pediatric patients post-BMT. **Bone Marrow Transplantation** v. 36, p:51–58, 2005. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705004>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15908980/>. Acesso em: 07 out. 2021.

BHATIA, S.; ARMENIAN, S.H.; LANDIER, W. How I monitor long-term and late effects after blood or marrow transplantation. **Blood**, v.130, n. 11, p.:1302-1314, 2017. doi:10.1182/blood-2017-03-725671

BAUMEISTER, SHC; RAMBALDI, B.; SHAPIRO, R.M; ROMEE, R. Key aspects of the immunobiology of haploidentical hematopoietic cell transplantation. **Frontiers in Immunology**, v. 11, n.191,2020. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00191>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7033970/>. Acesso em: 07 out. 2021.

BEVANS, M. *et al.* National Institutes of Health hematopoietic cell transplantation late effects initiative: the patient-centered outcomes working group report. **Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v.23, n.4,p: 538–55,2017,2017. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.09.011>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5346334/>. Acesso em: 07 out. 2021.

BLUME, K.G., FORMAN, S.J, APPELBAUM, F.R. **Thoma's hematopoetic cell transplantation**. 3rd ed. Blackwell Publishing Ltd, 2004

BONASSA, E.M.A, GATO, M.I.R. **Terapêutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos**. 4ªed. São Paulo: Editora Atheneu, 2012.

BONFIM, C. *et al.* Long-term survival, organ function, and malignancy after hematopoietic stem cell transplantation for fanconi anemia. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, 22(7), 1257–1263, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.03.007>

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria no 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o regulamento técnico do Sistema Nacional de Transplantes. **Diário Oficial da União**. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600\\_21\\_10\\_2009.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html). Acesso em: 21 set. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Brasília, DF, 2012. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Acesso em: 17 mai. 2021.

BRASIL. **Lei nº 13.709, de 14 de agosto de 2018**. Dispõe sobre a proteção de dados pessoais e altera a Lei nº 12.965, de 23 de abril de 2014. Brasília, DF: Presidência da República; 2018. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2015-2018/2018/lei/L13709.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2018/lei/L13709.htm). Acesso em: 07 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria no 1.813, de 22 de julho de 2020. Altera o Anexo 21 do Anexo I da Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017, que dispõe sobre Transplante De Células-Tronco Hematopoéticas, e os atributos dos procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS. **Diário Oficial da União**. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2020/prt1813\\_23\\_07\\_2020.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2020/prt1813_23_07_2020.html). Acesso em: 21 set. 2021.

BRICE, L. *et al.* Haematopoietic stem cell transplantation survivorship and quality of life: is it a small world after all? **Supportive Care in Cancer**, v. 25, n.2, p: 421–427, 2016. doi:10.1007/s00520-016-3418-5. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-016-3418-5>. Acesso em: 07 out. 2021.

BRESTER, D.; WANDERS, D.; LOUWERENS, M.; BALL, L.M.; FIOCCO, M.; DOORN, R.V.. Permanent diffuse alopecia after haematopoietic stem cell transplantation in childhood. **Bone Marrow Transplantation**, v.52, p:984–988, 2017. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.15>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/bmt201715#citeas>. Acesso em: 07 out. 2021.

BUCHBINDER, D. *et al.* Neurocognitive dysfunction in hematopoietic cell transplant recipients: expert review from the late effects and Quality of Life Working Committee of the CIBMTR and complications and Quality of Life Working Party of the EBMT. **Bone**



**Marrow Transplantation**, v.53, n.5, p: 535–555, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29343837/>. Acesso em: 07 out. 2021.

CARPENTER, P.A. Long-term follow-up of children. *In*: SAVANI, B.N.; TICHELLI, A. (eds). **Blood and Marrow Transplantation Long Term Management**, p: 58-74, 2021. doi:10.1002/9781119612780.ch08. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119612780>. Acesso em: 07 out. 2021.

CASTRO JR, C.G; GREGIANIN, L.J.; BRUNETTO, A.L. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. **Jornal de Pediatria**, v.77, n.5, p.345-360, 2001. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572001000500004>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/MNSYPyKHSHgV5Z8qm3SnLLG/?lang=pt>. Acesso em: 07 out. 2021.

CHOW, E.J *et al*. Late effects surveillance recommendations among survivors of childhood hematopoietic cell transplantation: a Children's Oncology Group Report. **Biology of Blood Marrow Transplantation**: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, v. 22, n. 5, p.782-795, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.01.023>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879116000896>. Acesso em: 07 out. 2021.

CICONELLI, M.R.; FERRAZ, M.B.; SANTOS, W; MEINÃO, I.; QUARESMA, M.R. Tradução para a língua portuguesa do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.39, n. 3, 1999. Disponível em: [https://www.ufjf.br/renato\\_nunes/files/2014/03/Valida%C3%A7%C3%A3o-do-Question%C3%A1rio-de-qualidade-de-Vida-SF-36.pdf](https://www.ufjf.br/renato_nunes/files/2014/03/Valida%C3%A7%C3%A3o-do-Question%C3%A1rio-de-qualidade-de-Vida-SF-36.pdf). Acesso em: 07 out. 2021.

CIUREA, S. O.; BAYRAKTAR, U. D. "No donor"? Consider a haploidentical transplant. **Blood Reviews**, v. 29 n.2, p. 63–70, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.09.009>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4379127/>. Acesso em: 07 out. 2021.

COOKE, K.R. *et al*. The biology of chronic graft-versus-host disease: a task force report from the National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, v. 23, n. 2, p:211-234,2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6020045/>. Acesso em: 07 out. 2021.

DEFILIPP, Z. *et al*. Metabolic syndrome and cardiovascular disease following hematopoietic cell transplantation: screening and preventive practice recommendations from CIBMTR and EBMT. **Bone Marrow Transplantation**, v.52, n.2, 173–182, 2017. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.203>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27548466/>. Acesso em: 07 out. 2021.

DEL GALY, A. S.; MICHONNEAU, D.; SOCIÉ, G. Second malignancies. *In*: SAVANI, B.N.; TICHELLI, A. (eds). **Blood and Marrow Transplantation Long Term**

**Management**, p: 101-111, 2021. doi:10.1002/9781119612780.ch12. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119612780>. Acesso em: 07 out. 2021.

DIETZ, A. C. *et al.* The second pediatric blood and marrow transplant consortium international consensus conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: defining the unique late effects of children undergoing hematopoietic cell transplantation for immune deficiencies, inherited marrow failure disorders, and hemoglobinopathies. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, v.23, n. 1, p. 24–29, 2017. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.10.004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27737772/>. Acesso em: 07 out. 2021.

DVORAK, C. C. *et al.* NCI, NHLBI/PBMTTC first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges-thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, & reproductive risks. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, v. 17, n.12, p.1725–1738, 2011. doi:10.1016/j.bbmt.2011.10.006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22005649/>. Acesso em: 07 out. 2021.

FUNKE, V. A. M.; MOREIRA, M.C.R.; VIGORITO, A.C. Acute and chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 62, suppl 1 [Accessed 12 January 2022] , pp. 44-50, 2016. Available from: <<https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.Suppl1.44>>. ISSN 1806-9282. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.Suppl1.44>.

GIELISSEN, M.F.M.; SCHATTENBERG, A.V.M.; VERHAGEN, C.A.H.H.V.M.; RINKES, M.J.; BREMMERS, M.E.J; BLEIJENBERG, G. Experience of severe fatigue in long-term survivors of stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v. 39, 595–603 (2007). <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705624>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/1705624#citeas>. Acesso em: 07 out. 2021.

GOWER, W. A.; COLLACO, J. M.; MOGAYZEL JR, P. J. Lung function and late pulmonary complications among survivors of hematopoietic stem cell transplantation during childhood. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 11, n. 2, p:115–122, 2010. doi:10.1016/j.prrv.2010.01.006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20416548/>. Acesso em: 07 out. 2021.

GUNN, H. M.; RINNE, I.; EMILSSON, H.; GABRIEL, M.; MAGUIRE, A.M.; STEINBECK, K.S. Primary gonadal insufficiency in male and female childhood cancer survivors in a long-term follow-up clinic. **Journal of Adolescent and Young Adult Oncology**, v.5, n. 4, p:344–350, 2016. doi:10.1089/jayao.2016.0007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27195593/>. Acesso em: 07 out. 2021.

HASHMI, S. K. Ocular and oral complications. *In*: CARRERAS, E; DUFOUR, C.; MOHTY, M.; KROGER, N.(Eds.) **The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies**. 7th ed. pp. 367–371. Springer.,2019. Disponível em: [https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019\\_Book\\_TheEBMTHandbook.pdf](https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf). Acesso em: 07 out. 2021

HASHMI, S.K., INAMOTO, Y. Late effects post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *In: SAVANI, B.N.; TICHELLI, A. (eds). **Blood and Marrow Transplantation Long Term Management**, p: 38-46., 2021. doi:10.1002/9781119612780.ch6. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119612780>. Acesso em: 07 out. 2021.*

HINGORANI, S. Renal complications of hematopoietic-cell transplantation. *The New England Journal Medicine*, v. 374, p:2256-2267, 2016. doi:10.1056/NEJMra1404711. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27276563/>. Acesso em: 07 out. 2021.

HONG, S.; MAJHAIL, N. S. Social issues. *In: SAVANI, B.N.; TICHELLI, A. (eds). **Blood and Marrow Transplantation Long Term Management**, p: 349–354, 2021. doi:10.1002/9781119612780.ch35. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119612780>. Acesso em: 07 out. 2021.*

HOWARD, C. A. *et al.* Recommendations for donor human leukocyte antigen assessment and matching for allogeneic stem cell transplantation: consensus opinion of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN). *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, v.21 n. 1, p.4–7, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.09.017>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25278457/>. Acesso em: 7 out. 2021.

HUNTER, R. L. *et al.* Sexual dysfunction in long-term survivors. *In: SAVANI, B.N.; TICHELLI, A. (eds). **Blood and Marrow Transplantation Long Term Management**, p: 221–230, 2021. doi:10.1002/9781119612780.ch23. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119612780>. Acesso em: 07 out. 2021.*

INAMOTO, Y.; LEE, S.J. Late effects of blood and marrow transplantation. *Haematologica*, v.102, n. 4, p:614-625,2017. doi: 10.3324/haematol.2016.150250. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5395102/>. Acesso em: 07 out. 2021.

INAMOTO, Y. *et al.* Ocular graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation: Expert review from the Late Effects and Quality of Life Working Committee of the CIBMTR and Transplant Complications Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplantation*, v.54, p: 662–673, 2019a. doi:10.1038/s41409-018-0340-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30531954/>. Acesso em: 07 out. 2021.

INAMOTO, Y. *et al.* Non-GVHD ocular complications after hematopoietic cell transplantation: expert review from the Late Effects and Quality of Life Working Committee of the CIBMTR and Transplant Complications Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplantation*, v. 54, n. 5, p: 648–661, 2019b. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30531955/>. Acesso em: 07 out. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **REDOME - Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea**, 2021. Disponível em: <http://redome.inca.gov.br/>. Acesso em: 21 set. 2021.

JAGASIA, M.H. *et al.* National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. **Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v.21,n.3: p.389-401.e1, 2015. doi:10.1016/j.bbmt.2014.12.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25529383/>. Acesso em: 07 out. 2021.

KENYON, M.; BABIC, A. **The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses: Under the Auspices of EBMT** [Internet]. Cham (CH): Springer; 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543668/> doi: 10.1007/978-3-319-50026-3. Acesso em: 10 set. 2021

KHADDOUR, K.; HANA, C.K.; MEWAWALLA, P. **Hematopoietic Stem Cell Transplantation**. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536951/>. Acesso em: 21 de setembro de 2021.

KUROSAWA, S. *et al.* Current status and needs of long-term follow-up clinics for hematopoietic cell transplantation survivors: Results of a nationwide survey in Japan. **Biology of Blood Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v.26, n.5, p:949–955, 2020. doi:10.1016/j.bbmt.2020.01.008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31962164/>. Acesso em: 21 set. 2021

LEE, S.J. *et al.* Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease:IV. The 2014 Response Criteria Working Group report. **Biology of Blood Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v.21, p:984–99, 2015. doi:10.1016/j.bbmt.2015.02.025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25796139/>. Acesso em: 21 set. 2021.

LEE, S.J. Classification system for chronic graft-versus host disease. **Blood.**, v. 129, n. 1, p. 30-37, 2017. doi: 10.1182/blood-2016-07-686642. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5216262/>. Acesso em: 21 set. 2021.

LUNDE, L. *et al.* Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors, graft source and survival. **Bone Marrow Transplantation**, v. 50, p:1432–1437, 2015. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.162>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26168069/>. Acesso em: 21 set. 2021.

MAJHAIL, N. S. Old and new cancers after hematopoietic-cell transplantation. **Hematology American Society Hematology Education Program**, v.2008, n.1, p: 142–149, 2008. doi: 10.1182/asheducation-2008.1.142. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19074072/>. Acesso em: 21 set. 2021.

MAJHAIL, N. S. *et al.* Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v. 47, n. 3, p. 337–341, 2012. doi: 10.1038/bmt.2012.5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22395764/>. Acesso em: 21 set. 2021.

MAJHAIL, N. S. *et al.* Prevalence of hematopoietic cell transplant survivors in the United States. **Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 19, n. 10, p.1498–1501, 2013. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.07.020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23906634/>. Acesso em: 21 set. 2021.

MARINHO, D.H. *et al.* The challenge of long-term follow-up of survivors of childhood acute leukemia after hematopoietic stem cell transplantation in resource-limited countries: A single-center report from Brazil. **Pediatric Transplantation**, v.24, e13691, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/petr.13691>. Acesso em: 21 set. 2021.

MARTIN, P.J.; INAMOTO Y; CARPENTER P.A.; LEE, S.J.; FLOWERS, M.E.D. Treatment of chronic graft-versus-host disease: past, present and future. **The Korean Journal of Hematology**, v. 46, n. 3, p: 153-63, 2011. doi: 10.5045/kjh.2011.46.3.153. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22065969/>. Acesso em: 21 set. 2021.

MARTIN, P.J. *et al.* First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 18, n.8, p:1150-63, 2012. doi:10.1016/j.bbmt.2012.04.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22510384/>. Acesso em: 21 set. 2021.

MASTROPIETRO, A.P.; OLIVEIRA E.A.; SANTOS, M.A.S; VOLTARELLI, J.C. Functional Assessment of Cancer Therapy Bone Marrow Transplantation: tradução e validação. **Revista de Saúde Pública**, v.41, n.2, p:260-8, 2007. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102007000200013>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/CmSqpKBHFhKtswgMcXwDWzx/?lang=pt>. Acesso em: 21 set. 2021.

MASTROPIETRO, A. P.; OLIVEIRA-CARDOSO, E.A.; SIMÕES, B.P.; VOLTARELLI, J.C.; SANTOS, M.A. Impacto da DECH crônica na qualidade de vida pós-TCTH alogênico. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v.32, n. 5, 2010. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010000500007>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/8wxgbxVxfLpPgJJCnTWtG6c/?lang=pt>. Acesso em: 21 set. 2021.

MCQUELLON, R.P. *et al.* Quality of life measurement in bone marrow transplantation: development of Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) scale. **Bone Marrow Transplantation**, v. 19, p.357-68, 1997. doi: 10.1038/sj.bmt.1700672. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9051246/>. Acesso em: 21 set. 2021.

MITCHELL, S. A. Evaluation and management of fatigue in survivors of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *In*: SAVANI, B.N.; TICHELLI, A. (eds). **Blood and Marrow Transplantation Long Term Management**, p: 337–348, 2021. doi:10.1002/9781119612780.ch34. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119612780>. Acesso em: 07 out. 2021.

MITCHELL, S. A.; WIENER, L.; HOAG, J.; FRY, A.; BEVANS, M.F. Health-related quality of life in adult and pediatric survivors. *In*: SAVANI, B.N.; TICHELLI, A. (eds). **Blood and Marrow Transplantation Long Term Management**, p: 355–380, 2021. doi:10.1002/9781119612780.ch36. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119612780>. Acesso em: 07 out. 2021.

MOHTY, M.; APPERLEY, J.F. Long-term physiological side effects after allogeneic bone marrow transplantation. **Hematology American Society Hematology Education Program**, v.2010, n. 1, p. 229–236, 2010. doi:10.1182/asheducation-2010.1.229. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21239799/>. Acesso em: 07 out. 2021.

MYERS, K.C. *et al.* Poor growth, thyroid dysfunction and vitamin D deficiency remain prevalent despite reduced intensity chemotherapy for hematopoietic stem cell transplantation in children and young adults. **Bone Marrow Transplantation**, v.51, n.7, p.:980–984, 2016. doi: 10.1038/bmt.2016.39. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26974276/>. Acesso em: 07 out. 2021.

NORKIN, M.; HSU, J.W.; WINGARD, J.R. Quality of life, social challenges, and psychosocial support for long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. **Seminars in Hematology**., v.49, n.1, p:104-109, 2012. doi:10.1053/j.seminhematol.2011.10.004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22221790/>. Acesso em: 07 out. 2021.

ORTEGA, E.T.T.; KOJO, T.K.; LIMA, D.H.; VERAN, M.P.; NEVES, M.I. **Compêndio de Enfermagem em Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas**: rotinas e procedimentos em cuidados essenciais e em complicações. Curitiba (PR): Editora Maio, 2004.

PAETOW, U.; BADER, P.; CHEMAITILLY, W. A systematic approach to the endocrine care of survivors of pediatric hematopoietic stem cell transplantation. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 39, n. 1,p: 69–78, 2020. doi: 10.1007/s10555-020-09864-z. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31980968/>. Acesso em: 07 out. 2021.

PHELAN, R.; ARORA, M.; CHEN, M. **Current Use and Outcome of Hematopoietic Stem Cell Transplantation**: CIBMTR US summary slides, 2020. Disponível em: <https://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/SummarySlides/pages/index.aspx>. Acesso em: 07 out. 2021

PIDALA, J.; ANASETTI, C.; JIM, H. Health-related quality of life following haematopoietic cell transplantation: patient education, evaluation and

intervention. **British Journal of Haematology**, v.148, n.3, p:373–385, 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07992.x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19919651/>. Acesso em: 07 out. 2021

PULSIPHER, M. A. *et al.* Advancement of pediatric blood and marrow transplantation research in North America: priorities of the Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, v. 16, n. 9, p: 1212–1221, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20079865/>. Acesso em: 21 set. 2021.

RANKE, M. B. *et al.* Late effects after stem cell transplantation (SCT) in children – growth and hormones. **Bone Marrow Transplantation**, v. 35, n.S1, p:S77–S81, 2005. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704853>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/1704853#citeas>. Acesso em: 21 set. 2021.

SAUNDERS, I.M.; TAN, M.; KOURA, D.; YOUNG, R. Long-term follow-up of hematopoietic stem cell transplant survivors: a focus on screening, monitoring, and therapeutics. **Pharmacotherapy**, v. 40, n. 8, p:808-841, 2020. doi:10.1002/phar.2443. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32652612/>. Acesso em: 07 out. 2021

SEBER, A. *et al.* Pediatric hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) activity between 2008 and 2019 in Brazil: a report of the Brazilian society of bone marrow transplant and cellular therapy (SBTMO). **Journal of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy**, v.2, n. 3, p.88-92, 2021

SHALITIN, S. *et al.* Endocrine and metabolic disturbances in survivors of hematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 89, n. 2, p: 108–12, 2018. doi: 10.1159/000486034. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29353275/>. Acesso em: 07 out. 2021

SCHOEMANS, H.M. *et al.* EBMT–NIH–CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. **Bone Marrow Transplantation**, v. 53, p:1401–1415, 2018. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0204-7>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29872128/>. Acesso em: 07 out. 2021.

SYRJALA, K.L.; MARTIN, P.J.; LEE, S.J. Delivering care to long-term adult survivors of hematopoietic cell transplantation. **Journal of Clinical Oncology**, v.30, n. 30, p. 3746–3751, 2012. doi: 10.1200/JCO.2012.42.3038. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23008296/>. Acesso em: 07 out. 2021.

SUN, C. L. *et al.* Prevalence and predictors of chronic health conditions after hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. **Blood**, v. 116, n. 17, p.3129–3377, 2010. doi: 10.1182/blood-2009-06-229369. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20656930/>. Acesso em: 07 out. 2021

SUREDA, A. *et al.* Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe. **Bone Marrow Transplantation**, v. 50, p.1037–1056, 2015. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.6>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25798672/>. Acesso em: 07 out. 2021

TICHELLI, A.; ROVÓ, A; GRATWOHL, A. Late pulmonary, cardiovascular, and renal complications after hematopoietic stem cell transplantation and recommended screening practices. **Hematology American Society of Hematology**. Education Program, p:125–133, 2008. doi:10.1182/asheducation-2008.1.125. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19074070/>. Acesso em: 07 out. 2021

TICHELLI, A.; BHATIA, S.; SOCIÉ, G. Cardiac and cardiovascular consequences after haematopoietic stem cell transplantation. **British Journal of Haematology**, v.142, n. 1, p:11–26, 2008. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07165.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18430191/>. Acesso em: 07 out. 2021.

TICHELLI, A.; ROVÓ, A. Fertility issues following hematopoietic stem cell transplantation. **Expert Review of Hematology**, v.6, n. 4, p: 375–388, 2013. doi:10.1586/17474086.2013.816507. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23991924/>. Acesso em: 07 out. 2021.

TURCOTTE, L. M.; YINGST, A.; VERNERIS, M. R. Metabolic syndrome after hematopoietic cell transplantation: at the intersection of treatment toxicity and immune dysfunction. **Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 22, n.7, p: 1159–1166, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.03.016>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27013015/>. Acesso em: 07 out. 2021.

VIZONI, S.L.; LIEBER, S.R.; SOUZA, C.A., SELL, A.M.; VISENTAINER, J.E.L. Papel das citocinas na imunopatogênese da doença do enxerto contra o hospedeiro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.30, n. 2, p: 142-152, 2008. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842008000200013>. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842008000200013&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000200013&lng=en). Acesso em: 07 out. 2021.

VOLTARELLI, J.C.; PASQUINI R.; ORTEGA, E.T.T. **Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas**. 1ª Ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2010.

ZAJAC-SPYCHALA, O.; PIECZONKA, A.; BARANSKA, M.; WACHOWIAK J. Long-term recipient health-related quality of life and donor-recipient relationship following sibling pediatric hematopoietic stem cell transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, p:1-6, 2019. doi:10.1016/j.bbmt.2019.10.009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31622770/>. Acesso em: 07 out. 2021.

ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R.M. **Hematologia: fundamentos e prática**. Ribeirão Preto: Atheneu, 2001.

WARE, J.E.; KOSINSKI JR, M.; BJORNER, J.B.; TURNER-BOWKER, D.M.; GANDEK, B.; MARUIISH, M.E. **User's manual for the SF-36v2 Health Survey**. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated, 2007.



## 7 RESULTADOS

### 7.1 ARTIGO 1

## 7.2 ARTIGO 2

### 7.3 ARTIGO 3

## 8 CONCLUSÕES

O presente estudo teve como objetivo geral avaliar o impacto das complicações tardias na qualidade de vida dos pacientes pós- TCTH. Os resultados obtidos mostraram que os pacientes, em geral, apresentam boa qualidade de vida. Quando comparada a QV pela escala FACT-BMT do grupo de pacientes sem complicações com os pacientes que apresentaram pelo menos uma complicação, houve diferenças estatisticamente significativas nos scores dos domínios bem-estar emocional, FACT-TOI e FACT-BMT.

Já, quando comparada a QV pela escala SF-36, os scores que apresentaram diferença estatisticamente significativa estavam relacionados com os domínios capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde e saúde mental. Quando comparado o grupo de pacientes com o grupo controle encontramos diferenças estatisticamente significativas nos domínios capacidade funcional e aspectos físicos.

Em relação às complicações tardias, a maioria dos pacientes apresentavam pelo menos uma complicação. A complicação mais comum foi a esquelética, incluindo osteopenia e osteonecrose. Outra complicação também frequente foi a endócrina, na qual os pacientes apresentaram hipotireoidismo, comprometimento gonadal, déficit de crescimento e diabetes. No que diz respeito aos pacientes sem complicações tardias, devido ao elevado número de pacientes que perderam acompanhamento ao longo dos anos, esse dado pode estar subestimado.

Esses resultados sugerem que as complicações tardias interferem na QV dos pacientes transplantados. Contudo, o fato de ter feito TCTH por si só não implica à pior qualidade de vida. O desenvolvimento de estratégias de adaptação pode ser um dos motivos que favoreçam a manutenção de bons níveis de qualidade de vida.

Embora este estudo apresente uma limitação importante quanto o tamanho da amostra, os resultados encontrados são semelhantes a outros estudos. Sugere-se a realização de um estudo de coorte para a possibilidade de avaliação de diferentes aspectos relacionados às complicações.

## 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo foi pioneiro no HCPA permitindo, entre outras informações, conhecer o perfil dos pacientes adultos que realizaram transplante na infância e adolescência, e que ainda mantêm acompanhamento ambulatorial com a equipe de transplante.

É possível afirmar que os resultados encontrados refletem o comprometimento da equipe multiprofissional com os pacientes, uma vez que a avaliação da QV também é um importante indicador de sucesso do TCTH.

Contudo, estratégias precisam ser traçadas para evitar a perda do acompanhamento dos pacientes a longo prazo, assim como o preparo da rede de apoio para atender esses pacientes nas cidades e municípios.

As contribuições deste estudo irão impactar diretamente no atendimento aos pacientes no ambulatório de acompanhamento tardio, possibilitando que seja elaborado estratégias para identificação e monitoramento das complicações tardias.

**APÊNDICE A - INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS DO PACIENTE**

Iniciais do Paciente \_\_\_\_\_ Prontuário \_\_\_\_\_

Sexo ( ) F ( ) M Cor da pele: \_\_\_\_\_

Cidade procedente \_\_\_\_\_

Escolaridade no TCTH: \_\_\_\_\_ Escolaridade atual \_\_\_\_\_

Estado civil: \_\_\_\_\_ Reside com \_\_\_\_\_

Ocupação \_\_\_\_\_

Filhos ( ) sim ( ) não Quantos?

Familiares responsáveis no TCTH: \_\_\_\_\_

Doença de base: \_\_\_\_\_ Status no TCTH \_\_\_\_\_

Comorbidades prévias ao TCTH \_\_\_\_\_

Idade atual: \_\_\_\_\_ Idade no TCTH: \_\_\_\_\_

Data do TCTH \_\_\_\_\_ Tempo pós-TCTH \_\_\_\_\_

Tipo de TCTH ( ) Alogênico Aparentado ( ) Alogênico Não-aparentado

Fonte de Células ( ) MO ( ) SP ( ) SCUP

Condicionamento: \_\_\_\_\_

Profilaxia para DECH: \_\_\_\_\_

Tempo de Imunossupressão: \_\_\_\_\_

Fez uso de corticoide nos 100 primeiros dias ( ) sim ( ) não Tempo: \_\_\_\_\_

DECHa ( ) sim ( ) não . Estadiamento: \_\_\_\_\_ Órgão: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

DECHc ( ) sim ( ) não . Estadiamento: \_\_\_\_\_ Órgão: \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

Apresenta alguma complicação pós-TCTH ( ) sim ( ) não Qual?

Quando foi diagnosticada (tempo pós-TCTH)? \_\_\_\_\_

Tratamento e/ou acompanhamento com outro médico ( ) sim ( ) não Qual?

Apresentou ou apresenta alguma dificuldade no acompanhamento dos estudos?  
( ) sim ( ) não Qual (is)?

Apresentou ou apresenta alguma dificuldade no relacionamento com outras pessoas  
(amigos/família)? ( ) sim ( ) não Qual(is)?

Apresentou ou apresenta alguma dificuldade em realizar atividades de lazer? ( )  
sim ( ) não Qual (is)?

Apresentou ou apresenta alguma dificuldade em seu local de trabalho? ( ) sim  
( ) não Qual (is)?

**APÊNDICE B - INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS DO CONTROLE**

Iniciais do controle \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Sexo ( ) F ( ) M

Cor da pele: \_\_\_\_\_

Cidade procedente \_\_\_\_\_

Escolaridade: \_\_\_\_\_ Estado civil: \_\_\_\_\_

Reside com \_\_\_\_\_

Ocupação \_\_\_\_\_

Filhos ( ) sim ( ) não Quantos?

Apresenta alguma doença crônica? ( ) sim ( ) não Qual (is)?

Quando foi diagnosticada (idade)? \_\_\_\_\_

Faz tratamento e/ou acompanhamento médico ( ) sim ( ) não Qual?

Apresentou ou apresenta alguma dificuldade no acompanhamento dos estudos?  
( ) sim ( ) não Qual (is)?

Apresentou ou apresenta alguma dificuldade no relacionamento com outras pessoas  
(amigos/família)? ( ) sim ( ) não Qual(is)?

Apresentou ou apresenta alguma dificuldade em realizar atividades de lazer? ( )  
sim ( ) não Qual (is)?

Apresentou ou apresenta alguma dificuldade em seu local de trabalho? ( ) sim  
( ) não Qual (is)?



## **APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO/PACIENTE**

**Nº do CAAE 80152017.0.0000.5327**

**Título do Projeto: Impacto das complicações tardias na qualidade de vida dos pacientes pós transplante de células tronco hematopoéticas**

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar o impacto das complicações tardias na qualidade de vida dos pacientes pós transplante de células tronco hematopoéticas. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Hematologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes:

Será realizada uma entrevista, onde serão feitos questionamentos relacionados ao período em que você ficou internado para o transplante, bem como o período pós-transplante. Durante a mesma, serão aplicadas duas escalas de qualidade de vida, uma contendo 36 perguntas e a outra 47, todas de assinalar a resposta. A entrevista durará em torno de 20 minutos e acontecerá enquanto você espera pela consulta médica, na zona 11, em local reservado, definido pelo pesquisador no dia, de acordo com a disponibilidade de salas.

Também será realizada consulta ao seu prontuário eletrônico por integrantes da equipe de pesquisa, onde serão coletadas algumas informações sobre o seu tratamento pré e pós-transplante, como quimioterápicos e outras medicações utilizadas, tempo de internação, etc.

Este estudo não trará benefícios diretos a você, porém contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado, beneficiando futuros pacientes.

Não são conhecidos riscos pela participação na pesquisa, porém você poderá sentir algum desconforto em responder algum questionamento ou pelo tempo de resposta dos questionamentos.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Liane Esteves Daudt, pelo telefone 51 3359 8317, com a pesquisadora Priscila de Oliveira da Silva, pelo telefone 51 3359 7519 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

---

Nome do participante da pesquisa

---

Assinatura

---

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

---

Assinatura

Local e Data: \_\_\_\_\_

## **APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO/CONTROLE**

**Nº do CAAE 80152017.0.0000.5327**

### **Título do Projeto: Impacto das complicações tardias na qualidade de vida dos pacientes pós transplante de células tronco hematopoéticas**

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar o impacto das complicações tardias na qualidade de vida dos pacientes pós transplante de células tronco hematopoéticas (também conhecido como transplante de medula óssea). Neste estudo, iremos comparar as informações sobre a qualidade de vida de um grupo de pacientes que fez o transplante com um grupo de pessoas da mesma faixa etária que não fez este procedimento terapêutico. Estamos realizando este convite para você participar do grupo que não realizou o transplante. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Hematologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes:

Será realizada uma entrevista, onde serão feitos questionamentos sobre você e suas atividades diárias, tais como trabalho, estudo e relacionamentos familiares. Durante a mesma, será aplicada uma escala de qualidade de vida, contendo 36 questões de assinalar a resposta. A entrevista durará em torno de 10 minutos e acontecerá enquanto você espera para realizar a doação de sangue, no banco de sangue, em local reservado, definido pelo pesquisador no dia, de acordo com a disponibilidade de salas.

Este estudo não trará benefícios diretos a você, porém contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado, beneficiando futuros pacientes que realizarão transplante de células tronco hematopoéticas.

Não são conhecidos riscos pela participação na pesquisa, porém você poderá sentir algum desconforto em responder algum questionamento ou pelo tempo de resposta dos questionamentos.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Liane Esteves Daudt, pelo telefone 51 3359 8317, com a pesquisadora Priscila de Oliveira da Silva, pelo telefone 51 3359 7519 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

---

Nome do participante da pesquisa

---

Assinatura

---

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

---

Assinatura

Local e Data: \_\_\_\_\_

## ANEXO A - ESCALA NA LÍNGUA PORTUGUESA DA FUNCTIONAL ASSESSMENT CANCER THERAPY – BONE MARROW TRANSPLANTATION

### FACT-BMT (Versão 4)

Abaixo encontrará uma lista de afirmações que outras pessoas com a sua doença disseram ser importantes. **Faça um círculo ou marque um número por linha para indicar a sua resposta no que se refere aos últimos 7 dias.**

<b><u>BEM-ESTAR FÍSICO</u></b>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitis- simo
001	Estou sem energia.....	0	1	2	3	4
002	Fico enjoado/a .....	0	1	2	3	4
003	Por causa do meu estado físico, tenho dificuldade em atender às necessidades da minha família .....	0	1	2	3	4
004	Tenho dores .....	0	1	2	3	4
005	Sinto-me incomodado/a pelos efeitos secundários do tratamento .....	0	1	2	3	4
006	Sinto-me doente.....	0	1	2	3	4
007	Sinto-me forçado/a a passar tempo deitado/a.....	0	1	2	3	4

<b><u>BEM-ESTAR SOCIAL/FAMILIAR</u></b>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitis- simo
008	Sinto que tenho uma boa relação com os meus amigos .....	0	1	2	3	4
009	Recebo apoio emocional da minha família .....	0	1	2	3	4
010	Recebo apoio dos meus amigos .....	0	1	2	3	4
011	A minha família aceita a minha doença .....	0	1	2	3	4
012	Estou satisfeito/a com a maneira como a minha família fala sobre a minha doença .....	0	1	2	3	4
013	Sinto-me próximo/a do/a meu/minha parceiro/a (ou da pessoa que me dá maior apoio).....	0	1	2	3	4
04	<i>Independentemente do seu nível atual de atividade sexual, por favor responda à pergunta a seguir. Se preferir não responder, assinale o quadrículo <input type="checkbox"/> e passe para a próxima secção.</i>					
017	Estou satisfeito/a com a minha vida sexual.....	0	1	2	3	4

**FACT-BMT (Versão 4)**

Faça um círculo ou marque um número por linha para indicar a sua resposta no que se refere aos últimos 7 dias.

<b><u>BEM-ESTAR EMOCIONAL</u></b>		<b>Nem um pouco</b>	<b>Um pouco</b>	<b>Mais ou menos</b>	<b>Muito</b>	<b>Muitís- simo</b>
001	Sinto-me triste .....	0	1	2	3	4
002	Estou satisfeito/a com a maneira como enfrento a minha doença.....	0	1	2	3	4
003	Estou perdendo a esperança na luta contra a minha doença.....	0	1	2	3	4
004	Sinto-me nervoso/a.....	0	1	2	3	4
005	Estou preocupado/a com a ideia de morrer .....	0	1	2	3	4
006	Estou preocupado/a que o meu estado venha a piorar .....	0	1	2	3	4

<b><u>BEM-ESTAR FUNCIONAL</u></b>		<b>Nem um pouco</b>	<b>Um pouco</b>	<b>Mais ou menos</b>	<b>Muito</b>	<b>Muitís- simo</b>
001	Sou capaz de trabalhar (inclusive em casa).....	0	1	2	3	4
002	Sinto-me realizado/a com o meu trabalho (inclusive em casa).....	0	1	2	3	4
003	Sou capaz de sentir prazer em viver.....	0	1	2	3	4
004	Aceito a minha doença.....	0	1	2	3	4
005	Durmo bem.....	0	1	2	3	4
006	Gosto das coisas que normalmente faço para me divertir .....	0	1	2	3	4
007	Estou satisfeito/a com a qualidade da minha vida neste momento.....	0	1	2	3	4

## FACT-BMT (Versão 4)

Faça um círculo ou marque um número por linha para indicar a sua resposta no que se refere aos últimos 7 dias.

<b><u>PREOCUPAÇÕES ADICIONAIS</u></b>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitís- simo
BMT1	Estou preocupado/a em manter o meu emprego.....	0	1	2	3	4
BMT2	Sinto-me distante dos outros.....	0	1	2	3	4
BMT3	Estou preocupado/a que o transplante não resulte.....	0	1	2	3	4
BMT4	Os efeitos do tratamento são piores do que eu imaginava...	0	1	2	3	4
CB	Tenho bom apetite .....	0	1	2	3	4
CT	Gosto da aparência do meu corpo.....	0	1	2	3	4
BMT5	Sou capaz de andar por aí sem ajuda .....	0	1	2	3	4
BMT6	Fico cansado/a facilmente.....	0	1	2	3	4
BL4	Tenho interesse em sexo.....	0	1	2	3	4
BMT7	Estou preocupado/a com a minha capacidade de ter filhos .....	0	1	2	3	4
BMT8	Tenho confiança no pessoal de enfermagem .....	0	1	2	3	4
BMT9	Estou arrependido/a de ter feito o transplante de medula óssea.....	0	1	2	3	4
BMT 10	Consigo lembrar-me das coisas .....	0	1	2	3	4
B-1	Sou capaz de me concentrar (por exemplo na leitura).....	0	1	2	3	4
BMT 11	Tenho gripes/infeções com frequência .....	0	1	2	3	4
BMT 12	A minha vista está enevoada (embaçada).....	0	1	2	3	4
BMT 13	Sinto-me incomodado/a pela mudança no sabor da comida.....	0	1	2	3	4
BMT 14	Tenho tremores .....	0	1	2	3	4
B1	Sinto falta de ar.....	0	1	2	3	4
BMT 15	Sinto-me incomodado/a com problemas de pele (ex. irritações, coceiras, comichões).....	0	1	2	3	4
BMT 16	Tenho problemas de intestinos .....	0	1	2	3	4
BMT 17	A minha doença causa sofrimento na minha família.....	0	1	2	3	4
BMT 18	O custo do meu tratamento é um peso para mim ou para a minha família.....	0	1	2	3	4

ANEXO B - VERSÃO BRASILEIRA DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA -SF-36

---

## Sua Saúde e Bem-Estar

---

Este questionário lhe pergunta sua opinião sobre sua saúde. Esta informação nos ajudará a saber como você se sente, e como você é capaz de desempenhar suas atividades usuais. *Muito obrigado por responder a este questionário!*

Por favor, para cada uma das perguntas a seguir marque com um  o quadrado que melhor corresponde à sua resposta.

**1. Em geral, você diria que sua saúde é:**

Excelente	Muito boa	Boa	Razoável	Ruim
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

**2. Comparada a um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora?**

Muito melhor agora do que há um ano	Um pouco melhor agora do que há um ano	Quase a mesma de um ano atrás	Um pouco pior agora do que há um ano	Muito pior agora do que há um ano
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5



**3. As seguintes perguntas são sobre atividades que você poderia fazer durante um dia comum. A sua saúde atual limita você nestas atividades? Se for o caso, o quanto?**

Sim, limita muito	Sim, limita um pouco	Não, não limita nem um pouco
▼	▼	▼

- |   |   |                            |       |                            |       |                            |
|---|---|----------------------------|-------|----------------------------|-------|----------------------------|
| a | <u>Atividades vigorosas</u> , tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos ..... | <input type="checkbox"/> 1 | ..... | <input type="checkbox"/> 2 | ..... | <input type="checkbox"/> 3 |
| b | <u>Atividades moderadas</u> , tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, dançar ou nadar .....         | <input type="checkbox"/> 1 | ..... | <input type="checkbox"/> 2 | ..... | <input type="checkbox"/> 3 |
| c | Levantar ou carregar compras de supermercado .....  | <input type="checkbox"/> 1 | ..... | <input type="checkbox"/> 2 | ..... | <input type="checkbox"/> 3 |
| d | Subir <u>vários</u> lances de escada .....  | <input type="checkbox"/> 1 | ..... | <input type="checkbox"/> 2 | ..... | <input type="checkbox"/> 3 |
| e | Subir <u>um</u> lance de escada.....  | <input type="checkbox"/> 1 | ..... | <input type="checkbox"/> 2 | ..... | <input type="checkbox"/> 3 |
| f | Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se .....   | <input type="checkbox"/> 1 | ..... | <input type="checkbox"/> 2 | ..... | <input type="checkbox"/> 3 |
| g | Andar <u>mais de 1 quilômetro</u> .....   | <input type="checkbox"/> 1 | ..... | <input type="checkbox"/> 2 | ..... | <input type="checkbox"/> 3 |
| h | Andar <u>várias centenas de metros</u> .....  | <input type="checkbox"/> 1 | ..... | <input type="checkbox"/> 2 | ..... | <input type="checkbox"/> 3 |
| i | Andar <u>cem metros</u> .....   | <input type="checkbox"/> 1 | ..... | <input type="checkbox"/> 2 | ..... | <input type="checkbox"/> 3 |
| j | Tomar banho ou vestir-se .....  | <input type="checkbox"/> 1 | ..... | <input type="checkbox"/> 2 | ..... | <input type="checkbox"/> 3 |

4. **Nas últimas 4 semanas, durante quanto tempo você teve algum dos problemas abaixo com seu trabalho ou outras atividades diárias regulares por causa de sua saúde física?**

	Sempre	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
	▼	▼	▼	▼	▼
a. Diminuiu o <u>tempo</u> em que você trabalhava ou fazia outras atividades? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b. <u>Realizou menos</u> do que você gostaria? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c. Esteve limitado/a no <u>tipo</u> de trabalho ou em outras atividades? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d. Teve <u>dificuldade</u> em fazer seu trabalho ou outras atividades (p.ex: necessitou de um esforço extra)? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

5. **Nas últimas 4 semanas, durante quanto tempo você teve algum dos problemas abaixo com seu trabalho ou outras atividades diárias regulares, por causa de qualquer problema emocional (como se sentir deprimido/a ou ansioso/a)?**

	Sempre	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
	▼	▼	▼	▼	▼
a. Diminuiu o <u>tempo</u> em que você trabalhava ou fazia outras atividades? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b. <u>Realizou menos</u> do que você gostaria? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c. Trabalhou ou fez qualquer outra atividade <u>sem o cuidado habitual</u> ? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

□

6. Nas últimas 4 semanas, o quanto sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais normais, em relação a família, amigos, vizinhos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

7. Quanta dor no corpo você teve nas últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Severa	Muito severa
▼	▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

8. Nas últimas 4 semanas, o quanto a dor interferiu em seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa quanto dentro de casa)?

De forma nenhuma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

9. Estas perguntas são sobre como você se sente e como as coisas aconteceram com você nas últimas 4 semanas. Para cada pergunta, por favor dê a resposta que mais se aproxime da maneira como você tem se sentido. Nas últimas 4 semanas, durante quanto tempo...

	Sempre	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
	▼	▼	▼	▼	▼
a	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
e	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
f	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
g	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
h	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
i	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

10. Nas últimas 4 semanas, durante quanto tempo sua saúde física ou seus problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)?

Sempre	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

11. O quão VERDADEIRA ou FALSA é cada uma das seguintes afirmações para você?

	Definitivamente verdadeira	A maioria das vezes verdadeira	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitivamente falsa	
a	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <span>▼</span> <span>▼</span> <span>▼</span> <span>▼</span> <span>▼</span> </div>					
a	Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente do que outras pessoas.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b	Eu sou tão saudável quanto qualquer outra pessoa que conheço .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c	Eu acho que minha saúde vai piorar .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d	Minha saúde é excelente .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

*Muito obrigado por responder a este questionário!*

## ANEXO C – ORIENTAÇÕES PARA OS CÁLCULOS DOS ESCORES DA ESCALA FACT-BMT

### FACT-BMT Scoring Guidelines (Version 4) – Page 1

- Instructions:\*\*
1. Record answers in "item response" column. If missing, mark with an X
  2. Perform reversals as indicated, and sum individual items to obtain a score.
  3. Multiply the sum of the item scores by the number of items in the subscale, then divide by the number of items answered. This produces the subscale score.
  4. Add subscale scores to derive total scores (TOI, FACT-G & FACT-BMT).
  5. **The higher the score, the better the QOL.**

<u>Subscale</u>	<u>Item Code</u>	<u>Reverse item?</u>	<u>Item response</u>	<u>Item Score</u>	
PHYSICAL WELL-BEING (PWB)  Score range: 0-28	GP1	4	-	_____	= _____
	GP2	4	-	_____	= _____
	GP3	4	-	_____	= _____
	GP4	4	-	_____	= _____
	GP5	4	-	_____	= _____
	GP6	4	-	_____	= _____
	GP7	4	-	_____	= _____

**Sum individual item scores:** \_\_\_\_\_

**Multiply by 7:** \_\_\_\_\_

**Divide by number of items answered:** \_\_\_\_\_ **=PWB subscale score**

SOCIAL/FAMILY WELL-BEING (SWB)  Score range: 0-28	GS1	0	+	_____	= _____
	GS2	0	+	_____	= _____
	GS3	0	+	_____	= _____
	GS4	0	+	_____	= _____
	GS5	0	+	_____	= _____
	GS6	0	+	_____	= _____
	GS7	0	+	_____	= _____

**Sum individual item scores:** \_\_\_\_\_

**Multiply by 7:** \_\_\_\_\_

**Divide by number of items answered:** \_\_\_\_\_ **=SWB subscale score**

EMOTIONAL WELL-BEING (EWB)  Score range: 0-24	GE1	4	-	_____	= _____
	GE2	0	+	_____	= _____
	GE3	4	-	_____	= _____
	GE4	4	-	_____	= _____
	GE5	4	-	_____	= _____
	GE6	4	-	_____	= _____

**Sum individual item scores:** \_\_\_\_\_

**Multiply by 6:** \_\_\_\_\_

**Divide by number of items answered:** \_\_\_\_\_ **=EWB subscale score**

<b>FUNCTIONAL</b>	GF1	0	+	_____	= _____
<b>WELL-BEING</b>	GF2	0	+	_____	= _____
<b>(FWB)</b>	GF3	0	+	_____	= _____
	GF4	0	+	_____	= _____
<i>Score range: 0-28</i>	GF5	0	+	_____	= _____
	GF6	0	+	_____	= _____
	GF7	0	+	_____	= _____

**Sum individual item scores:** \_\_\_\_\_

**Multiply by 7:** \_\_\_\_\_

**Divide by number of items answered:** \_\_\_\_\_ **=FWB subscale score**

#### FACT-BMT Scoring Guidelines (Version 4) – Page 2

<u>Subscale</u>	<u>Item Code</u>	<u>Reverse item?</u>		<u>Item response</u>	<u>Item Score</u>
<b>BONE MARROW</b>	BMT1	4	-	_____	= _____
<b>TRANSPLANT</b>	BMT2	4	-	_____	= _____
<b>SUBSCALE *</b>	BMT3	4	-	_____	= _____
<b>(BMTS)</b>	BMT4	4	-	_____	= _____
<i>Score range: 0-40</i>	C6	0	+	_____	= _____
	C7	0	+	_____	= _____
	BMT5	0	+	_____	= _____
	BMT6	4	-	_____	= _____
	BL4	0	+	_____	= _____
	* BMT7	NOT CURRENTLY SCORED			
	BMT8	0	+	_____	= _____
	* BMT9	NOT CURRENTLY SCORED			

**Sum individual item scores:** \_\_\_\_\_

**Multiply by 10 :** \_\_\_\_\_

**Divide by number of items answered:** \_\_\_\_\_ **=BMT Subscale score\***

#### To derive a FACT-BMT Trial Outcome Index (TOI):

*Score range: 0-96*

\_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ = \_\_\_\_\_ **=FACT-BMT TOI**  
 (PWB score) (FWB score) (BMTS score)

#### To Derive a FACT-G total score:

*Score range: 0-108*

\_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ = \_\_\_\_\_ **=FACT-G Total score**  
 (PWB score) (SWB score) (EWB score) (FWB score)

**To Derive a FACT-BMT total score:**

Score range: 0-

\_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ = \_\_\_\_\_ = **FACT-BMT Total score**  
 (PWB score) (SWB score) (EWB score) (FWB score) (BMTS score)

\* As reported in the development and validation manuscript for the BMT subscale, items #44 and #46 (Version 3) or BMT7 and BMT9 (Version 4) have been set aside from the original 12-item version since they were not highly correlated with the remaining 10 items. Nevertheless, these items may prove to be relevant. We recommend that these two items continue to be administered, that they not be included in the FACT-BMT scoring, and that they be viewed as single items.

Items #47-57 (Version 3) or BMT10, Br1, BMT11-14, B1, and BMT15-18 (Version 4) are also not currently included in the scoring. They were added following a re-evaluation of the original scale. They were developed by an expert focus group of oncology/BMT specialists (MDs, RNs, and Ph.D.s) in an effort to create a more comprehensive QOL assessment of BMT concerns to accommodate the changing nature of BMT treatment and advances in this field. We are recommending that all items be administered, even though current scoring for this subscale is limited to 10 items.

\*\*For guidelines on handling missing data and scoring options, please refer to the Administration and Scoring Guidelines in the manual or on-line at [www.facit.org](http://www.facit.org).



## ANEXO D- ORIENTAÇÕES PARA OS CÁLCULOS DOS ESCORES ESCALA SF-36

### Fase 1: Ponderação dos dados

Pontuação	
Se a resposta for	Pontuação
1	5,0
2	4,4
3	3,4
4	2,0
5	1,0
Manter o mesmo valor	
Soma de todos os valores	
Soma de todos os valores	
Soma de todos os valores	
Se a resposta for	Pontuação
1	5
2	4
3	3
4	2
5	1
Se a resposta for	Pontuação
1	6,0
2	5,4
3	4,2
4	3,1
5	2,0
6	1,0
<p>A resposta da questão 8 depende da nota da questão 7</p> <p style="margin-left: 40px;">Se 7 = 1 e se 8 = 1, o valor da questão é (6)</p> <p style="margin-left: 40px;">Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 1, o valor da questão é (5)</p> <p style="margin-left: 40px;">Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 2, o valor da questão é (4)</p> <p style="margin-left: 40px;">Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (3)</p> <p style="margin-left: 40px;">Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 4, o valor da questão é (2)</p> <p style="margin-left: 40px;">Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (1)</p> <p>Se a questão 7 não for respondida, o escore da questão 8 passa a ser o seguinte:</p> <p style="margin-left: 40px;">Se a resposta for (1), a pontuação será (6)</p> <p style="margin-left: 40px;">Se a resposta for (2), a pontuação será (4,75)</p> <p style="margin-left: 40px;">Se a resposta for (3), a pontuação será (3,5)</p>	

Se a resposta for (4), a pontuação será (2,25) Se a resposta for (5), a pontuação será (1,0)	
Nesta questão, a pontuação para os itens a, d, e ,h, deverá seguir a seguinte orientação: Se a resposta for 1, o valor será (6) Se a resposta for 2, o valor será (5) Se a resposta for 3, o valor será (4) Se a resposta for 4, o valor será (3) Se a resposta for 5, o valor será (2) Se a resposta for 6, o valor será (1) Para os demais itens (b, c,f,g, i), o valor será mantido o mesmo	
10	Considerar o mesmo valor.
11	Nesta questão os itens deverão ser somados, porém os itens b e d deverão seguir a seguinte pontuação: Se a resposta for 1, o valor será (5) Se a resposta for 2, o valor será (4) Se a resposta for 3, o valor será (3) Se a resposta for 4, o valor será (2) Se a resposta for 5, o valor será (1)

### Fase 2: Cálculo do Raw Scale

Nesta fase você irá transformar o valor das questões anteriores em notas de 8 domínios que variam de 0 (zero) a 100 (cem), onde 0 = pior e 100 = melhor para cada domínio. É chamado de raw scale porque o valor final não apresenta nenhuma unidade de medida.

Domínio:

- Capacidade funcional
- Limitação por aspectos físicos
- Dor
- Estado geral de saúde
- Vitalidade
- Aspectos sociais
- Aspectos emocionais
- Saúde mental

Para isso você deverá aplicar a seguinte fórmula para o cálculo de cada domínio:

Domínio:

$$\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{Limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

Na fórmula, os valores de limite inferior e variação (Score Range) são fixos e estão estipulados na tabela abaixo.

Domínio	Pontuação das questões correspondidas	Limite inferior	Variação
Capacidade funcional	03	10	20
Limitação por aspectos físicos	04	4	4
Dor	07 + 08	2	10
Estado geral de saúde	01 + 11	5	20
Vitalidade	09 (somente os itens a + e + g + i)	4	20
Aspectos sociais	06 + 10	2	8
Limitação por aspectos emocionais	05	3	3
Saúde mental	09 (somente os itens b + c + d + f + h)	5	25

Exemplos de cálculos:

- Capacidade funcional: (ver tabela)

Domínio:  $\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$

Capacidade funcional:  $\frac{21 - 10}{20} \times 100 = 55$

O valor para o domínio capacidade funcional é 55, em uma escala que varia de 0 a 100, onde o zero é o pior estado e cem é o melhor.

- Dor (ver tabela)

- Verificar a pontuação obtida nas questões 07 e 08; por exemplo: 5,4 e 4, portanto somando-se as duas, teremos: 9,4

- Aplicar fórmula:

Domínio:  $\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$

Dor:  $\frac{9,4 - 2}{10} \times 100 = 74$

O valor obtido para o domínio dor é 74, numa escala que varia de 0 a 100, onde zero é o pior estado e cem é o melhor.

Assim, você deverá fazer o cálculo para os outros domínios, obtendo oito notas no final, que serão mantidas separadamente, não se podendo soma-las e fazer uma média.

Obs.: A questão número 02 não faz parte do cálculo de nenhum domínio, sendo utilizada somente para se avaliar o quanto o indivíduo está melhor ou pior comparado a um ano atrás.

Se algum item não for respondido, você poderá considerar a questão se esta tiver sido respondida em 50% dos seus itens.

## ANEXO E - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HCPA

UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** IMPACTO DAS COMPLICAÇÕES TARDIAS NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES PÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTIICAS

**Pesquisador:** Liana Esteves Daudt

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 80152017.0.0000.5327

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.489.236

#### Apresentação do Projeto:

O Transplante de Células Tronco-Hematopoiéticas (TCTH) é uma opção de tratamento curativo para muitas crianças que apresentam doenças hematológicas malignas e não malignas, assim como doenças hereditárias e imunológicas. É um procedimento que apresenta alto risco de mortalidade, onde o paciente é submetido a um regime de condicionamento com quimioterapia em altas doses incluindo ou não radioterapia. Dados do Center for International Blood and Marrow Transplant Research, mostram que nos Estados Unidos em 2015 foram reportados 8351 TCTH alogênicos, dos quais mais de 1800 foram pediátricos. O aumento anual do número de transplantes reportados também chama a atenção do centro internacional. Já no Brasil, o Comitê de Transplante de Medula Óssea em Pediatria da Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (Sobopa) e Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO) fizeram um levantamento de transplantes pediátricos realizados por 20 instituições, e identificaram 1.149 transplantes realizados em pacientes com menos de 19 anos entre março/1985 e dezembro/2007. Atualmente são realizados por ano cerca de 800 TCTH alogênicos, entre adultos e crianças, sendo o Rio Grande do Sul responsável por pelo menos 5% destes. Para algumas doenças benignas, a sobrevida dos pacientes pós-TCTH pode ultrapassar os 90%.E, em doenças malignas pode variar de 30 a 70%, de acordo o status da doença no momento do transplante. A sobrevida em geral dos pacientes transplantados têm aumentado ao longo dos anos. Alguns fatores possibilitaram a melhora desses resultados tais

**Endereço:** Rua Ramão Barcelos 2.350 sala 2027 F  
**Bairro:** Santa Cecília **CEP:** 91.235-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3226-7640 **Fax:** (51)3226-7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.edu.br

**UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL**



Continuação da Pesquisa: 1.688.334

como a seleção cuidadosa de doadores nãoaparentados, a melhoria no tratamento de suporte e consequente redução da mortalidade associada ao procedimento e os progressos na utilização de outras fontes de células-tronco para TCTH, como o sangue de cordão umbilical, na seleção de doadores e nas técnicas para possibilitar transplantes haploidentícos. Vivendo mais, os transplantados de medula óssea apresentam mais complicações tardias e estas podem afetar a qualidade de vida destes impedindo uma vida normal. A re-inserção social e resiliência também são pontos importantes na reabilitação do paciente pediátrico pós-transplante. A qualidade de vida tem se tornado uma preocupação cada vez mais presente nas equipes transplantadoras, assim como a repercussão das complicações tardias no cotidiano desses pacientes. Os estudos com esta temática no cenário brasileiro são escassos, a maioria dos estudos avalia a qualidade de vida de adultos transplantados que realizaram transplante ainda nessa faixa etária. Até o momento não foram localizados estudos brasileiros que tenham avaliado o impacto das complicações na vida adulta de pacientes que realizaram transplante ainda quando criança. E, por essa razão esse estudo torna-se relevante. Ao avaliar a qualidade de vida e identificar as complicações tardias pós-TCTH será possível desenvolver ações que possam minimizar as complicações e diminuir o impacto deste tratamento na vida dos sobreviventes.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Avaliar o impacto das complicações tardias na qualidade de vida dos pacientes pós transplante de células tronco hematopoéticas.

**Objetivos Secundários:**

1. Identificar as complicações mais prevalentes;
2. Relacionar complicações com tipo de TCTH;
3. Relacionar complicações com tipo de fonte de células;
4. Relacionar complicações com tipo de condicionamento;
5. Relacionar complicações com intensidade e tempo de imunossupressão;
6. Avaliar qualidade de vida;
7. Avaliar re-inserção social;
8. Avaliar resiliência;
9. Propor estratégias para minimizar complicações tardias;

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2027 F  
**Bairro:** Santa Cecília **CEP:** 91.035-603  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51) 3359-7640 **Fax:** (51) 3359-7640 **E-mail:** caphcpa@hcpa.edu.br

**UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL**



Continuação do Parecer: 3.489.234

Os pesquisadores devem atentar ao cumprimento dos seguintes itens:

- a) Este projeto está aprovado para inclusão de 100 participantes no Centro HCPA, de acordo com as informações do projeto ou do Plano de Recrutamento apresentado. Qualquer alteração deste número deverá ser comunicada ao CEP e ao Serviço de Gestão em Pesquisa para autorizações e atualizações cabíveis.
- b) Para que possa ser realizado, o projeto deve estar cadastrado no sistema WebGPPG em razão das questões logísticas e financeiras.
- c) O projeto somente poderá ser iniciado após aprovação final da Comissão Científica, através do Sistema WebGPPG.
- d) Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.
- e) Deverão ser encaminhados ao CEP relatórios semestrais e um relatório final do projeto.
- f) A comunicação de eventos adversos classificados como sérios e inesperados, ocorridos com pacientes incluídos no centro HCPA, assim como os desvios de protocolo quando envolver diretamente estes pacientes, deverá ser realizada através do Sistema GEO (Gestão Estratégica Operacional) disponível na intranet do HCPA.

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_P ROJETO_1035923.pdf	30/01/2018 14:06:16		Aceito
Outros	carta.docx	30/01/2018 14:04:53	Priscila de Oliveira da Silva	Aceito
Outros	areas.pdf	30/01/2018 14:03:42	Priscila de Oliveira da Silva	Aceito
Outros	usodadosv2.pdf	30/01/2018 14:02:14	Priscila de Oliveira da Silva	Aceito
Outros	delegacaov2.pdf	30/01/2018 14:01:00	Priscila de Oliveira da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclecontroles_revisado.doc	30/01/2018 14:00:05	Priscila de Oliveira da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	tclepacientes_revisado.doc	30/01/2018 13:59:28	Priscila de Oliveira da Silva	Aceito

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
Bairro: Santa Cecília CEP: 91.035-903  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51) 3359-7640 Fax: (51) 3359-7640 E-mail: ceghcpa@hcpa.edu.br

**UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL**



Continuação do Parecer: 2.089.288

Justificativa de Ausência	telepacientes_revisado.doc	30/01/2018 13:59:28	Priscila de Oliveira da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto3.docx	30/01/2018 13:55:14	Priscila de Oliveira da Silva	Aceito
Folha de Rosto	folha_rostol.pdf	30/01/2018 08:45:51	Priscila de Oliveira da Silva	Aceito
Declaração de concordância	Declaracao_da_Concordancia.pdf	17/01/2018 15:32:12	Eva Mônica Dias Gonçalves	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	Solicitacao_Registrada_pelo_CEP.pdf	17/01/2018 15:32:12	Eva Mônica Dias Gonçalves	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	tracapesquisador.pdf	15/01/2018 11:18:35	Priscila de Oliveira da Silva	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 07 de Fevereiro de 2018

---

**Assinado por:  
Marcia Mocellin Raymundo  
(Coordenador)**

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F  
Bairro: Santa Cecília CEP: 91.035-903  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51) 3359-7640 Fax: (51) 3359-7640 E-mail: caphcpa@hcpa.edu.br



## ANEXO F- AUTORIZAÇÃO PARA O USO DA ESCALA FACT-BMT



### FUNCTIONAL ASSESSMENT OF CHRONIC ILLNESS THERAPY (FACT) LICENSING AGREEMENT

*The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy system of Quality of Life questionnaires and all related subscales, translations, and adaptations ("FACT System") are owned and copyrighted by David Cella, Ph.D. The ownership and copyright of the FACT System - resides strictly with Dr. Cella. Dr. Cella has granted FACIT.org (Licensor) the right to license usage of the FACT System to other parties. Licensor represents and warrants that it has the right to grant the License contemplated by this agreement. The terms of this license will grant permission Licensor provides to Priscila Silva ("Investigator") the licensing agreement outlined below.*

This letter serves notice that Priscila Silva ("Investigator") is granted license to use the Portuguese version of the **FACT-BMT** in **one not for profit study**:

This current license is only extended to Investigator's research project subject to the following terms:

- 1) (Investigator) agrees to provide Licensor with copies of any publications which come about as the result of collecting data with any FACIT questionnaire.
- 2) Due to the ongoing nature of cross-cultural linguistic research, Licensor reserves the right to make adaptations or revisions to wording in the FACIT, and/or related translations as necessary. If such changes occur, Investigator will have the option of using either previous or updated versions according to its own research objectives.
- 3) (Investigator) and associated vendors may not change the wording or phrasing of any FACIT document without previous permission from Licensor. If any changes are made to the wording or phrasing of any FACIT item without permission, the document cannot be considered the FACIT, and subsequent analyses and/or comparisons to other FACIT data will not be considered appropriate. Permission to use the name "FACT" will not be granted for any unauthorized translations of the FACIT items. Any analyses or publications of unauthorized changes or translated versions may not use the FACIT name. Any unauthorized translation will be considered a violation of copyright protection.
- 4) In all publications and on every page of the FACIT used in data collection, Licensor requires the copyright information be listed precisely as it is listed on the questionnaire itself.
- 5) This license is not extended to electronic data capture by third party vendors. Electronic versions by third party vendors of the FACIT questionnaires are considered derivative works and are not covered under this license. Permission for use of an electronic version of the FACIT must be covered under separate agreement between the electronic data capture vendor and FACIT.org
- 6) In no cases may any FACIT questionnaire be placed on the internet without password protection. To do so is considered a violation of copyright.



- 7) Licensor reserves the right to withdraw this license if Investigator engages in scientific or copyright misuse of the FACIT system of questionnaires.
- 8) There are no fees associated with this license.
- 9) This license is effective upon date issued by FACIT.org and expires at the completion of Investigator's project.
- 10) Investigator agrees to provide FACIT.org with a copy of any publication which results from this study.

Issued on April 27, 2020 by:

Shannon C. Rosno  
Licensing and Financial Administrator  
FACIT.org  
151 Bay Cove Drive  
Ponte Vedra, FL 32082-4161 USA  
[www.FACIT.org](http://www.FACIT.org)

## ANEXO G- AUTORIZAÇÃO PARA O USO DA ESCALA SF-36



**NON-COMMERCIAL LICENSE AGREEMENT**  
Office of Grants and Scholarly Research (OGSR)

License Number: QM043943

Licensee Name: Priscila Silva, c/o Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Licensee Address: BR

Approved Purpose: Impacto das complicações tardias na qualidade de vida dos pacientes pós-TCTH

Study Type: Non-commercial academic research and/or thesis – Unfunded

Data Collection Method: Paper

Therapeutic Area: Wellness & Lifestyle

Royalty Fee: None, because this License is granted in support of the non-commercial Approved Purpose

**A. Effective Date:** This Non-Commercial License Agreement (the "Agreement") from the Office of Grants and Scholarly Research (OGSR) is made by and between OptumInsight Life Sciences, Inc. (f/k/a QualityMetric Incorporated) ("Optum"), 1301 Atwood Ave, Suite 311N, Johnston, RI 02819 and Licensee. This Agreement is entered into as of the date of last signature below and is effective for the Study Term set forth on Appendix B.

**B. Appendices:** Capitalized terms used in this Agreement shall have the meanings assigned to them in Appendix A and Appendix B. The appendices attached hereto are incorporated into and made a part of this Agreement for all purposes.

**C. Grant of License:** Subject to the terms of this Agreement, Optum grants to Licensee a non-exclusive, non-transferable, non-sublicensable worldwide license to use, solely for the Approved Purpose and during the Study Term, the Licensed Surveys, Software, SMS Scoring Solution, and all intellectual property rights related thereto ("Survey Materials"), in the authorized Data Collection Method, Modes of Administration, and Approved Languages indicated on Appendix B, and to administer the Licensed Surveys only up to the total number of Administrations (and to make up to such number of exact reproductions of the Licensed Surveys necessary to support such Administrations) in any combination of the specific Licensed Surveys and Approved Languages, Data Collection Method, and Modes of Administration.

EXECUTED by the duly authorized representatives as set forth below.

OptumInsight Life Sciences, Inc.

Priscila Silva

Signature: \_\_\_\_\_

Signature: Priscila Silva

Name: \_\_\_\_\_

Name: PRISCILA SILVA

Title: \_\_\_\_\_

Title: MS

Date: \_\_\_\_\_

Date: 15/12/2017