Newton de Freitas Centurião

SELEÇÃO DE DOADORES HAPLOIDÊNTICOS E IMPACTO NO DESFECHO DOS TRANSPLANTES DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS

Dissertação apresentada à Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

São Paulo
2026

Newton de Freitas Centurião

SELEÇÃO DE DOADORES HAPLOIDÊNTICOS E IMPACTO NO DESFECHO DOS TRANSPLANTES DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS

Dissertação apresentada à Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Hamerschlak
Coorientador: Dr. Leonardo Javier Arcuri

São Paulo
2026

Centurião, Newton de Freitas
Seleção de doadores haploidênticos e impacto no desfecho dos transplantes de células-tronco hematopoéticas / Newton de Freitas Centurião. -- São Paulo, 2026.
ix, 58 f.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Haploidentical donor selection and impact on hematopoietic stem cell transplantation outcomes.*

1. Transplante de células-tronco hematopoéticas. 2. Transplante haploidêntico. 3. Antígenos de histocompatibilidade. 4. Doenças da medula óssea. 5. Ciclofosfamida.

Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas

FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN

Coordenador do curso de pós-graduação: Prof. Dr. Luciano Cesar Pontes de Azevedo

Newton de Freitas Centurião

SELEÇÃO DE DOADORES HAPLOIDÊNTICOS E IMPACTO NO DESFECHO DOS TRANSPLANTES DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS

Presidente da banca: Prof. Dr. Nelson Hamerschlak

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:
Prof. Dr. José Mauro Kutner
Dra. Andreza Alice Feitosa Ribeiro
Dr. Alberto Cardoso Martins Lima

Membros suplentes:
Dra. Lucila Nassif Kerbauy
Profa. Dra. Luciana Cavalheiro Marti

Aprovada em: 21/01/2026.

Agradecimentos

Como diria Jean de La Bruyere (1645-1696), “Não há no mundo exagero mais belo que a gratidão”. Portanto não posso concluir esta importante etapa de minha formação profissional sem agradecer àqueles que foram fundamentais a esta conquista.

Começo lembrando de meus pais Newton e Nidia, e minha irmã Tatiana, que me ensinaram através do exemplo a sempre perseverar nas adversidades e confiar em minhas capacidades para perseguir meus sonhos. Incluo também minha noiva Ana Luiza, que suportou minha ausência e apoiou com bom humor minha pouca paciência nos momentos mais duros desta jornada.

Agradeço a minha orientadora de iniciação científica da época da faculdade Prof. Dra. Cleonice Alves de Melo Bento, responsável por me apresentar à ciência e despertar o interesse pela academia. Também preciso agradecer a todos meus colegas de trabalho do laboratório de patologia clínica do Hospital Israelita Albert Einstein, principalmente a minha chefia nas figuras de Dr. Cristóvão Luis P. Mangueira e Dr. André Mario Doi, por apoiar este projeto e permitir adaptações na carga horária para que fosse possível cumprir os créditos obrigatórios.

Agradeço imensamente ao setor de histocompatibilidade do Hospital Israelita Albert Einstein, na figura de Dra. Margareth Afonso Torres, pelos ensinamentos da área, pelas ajudas técnicas na condução das tipagens HLA, discussão dos achados e principalmente por despertar a pergunta cerne desta tese.

Agradeço também a banca que tanto contribuiu com sugestões e correções na qualificação (Dr. Alberto Cardoso, Dra. Andreza Feitosa e Dr. José Mauro Kutner); ao meu coorientador Dr. Leonardo Arcuri pelos ensinamentos de estatística no *software* R; e meu orientador Dr. Nelson Hamerschlak por me incentivar a levar meu trabalho para o Congresso Americano de Hematologia e por aceitar o desafio de participar desta pesquisa.

Por fim, e não menos importante, gostaria de agradecer a todos os amigos e familiares que torceram por mim e a Deus que permitiu que eu chegasse aonde estou hoje. A todos vocês meu sincero agradecimento!

Sumário

Agradecimentos v
Lista de figuras vii
Lista de abreviatura viii
Resumo ix
1 INTRODUÇÃO 1
1.1 Transplante de medula óssea 1
1.2 Antígeno leucocitário humano 3
1.3 Evolução das metodologias para sequenciamento HLA 4
1.4 Compatibilidade para transplante de medula óssea 5
1.5 Transplante haploidêntico de medula óssea 7
1.6 Seleção de doador no transplante de células-tronco haploidêntico 9
1.7 Objetivos 10
2 MÉTODOS 11
2.1 Pacientes e doadores 11
2.2 Tipagem HLA 11
2.3 Métodos bioestatísticos 12
2.4 Considerações éticas 14
3 RESULTADOS 15
4 DISCUSSÃO 24
5 CONCLUSÕES 29
6 ANEXOS 30
7 REFERÊNCIAS 52
Abstract

Lista de figuras

Figura 1. Protocolos de condicionamento baseado em sua classificação em mieloablativo, intensidade reduzida ou não mieloablativo.....2
Figura 2. Modelo de herança em que um haplótipo HLA materno e um paterno serão transmitidos em bloco a prole. Cada haplótipo é identificado por uma cor diferente.....4
Figura 3. Nomenclatura HLA para tipagem em alta resolução 5
Figura 4. Fluxograma simplificado para seleção de doador alogênico de medula óssea 7
Figura 5. Curvas de análise de sobrevida e incidência cumulativa de toda população 18
Figura 6. Comparação de sobrevida e incidência cumulativa por compatibilidade HLA 19
Figura 7. Comparação de sobrevida global quando avaliados incompatibilidade HLA-DRB1, HLA-DPB1 não permissivo e B leader compatível.....20
Figura 8. Curvas de incidência acumulada de doença do enxerto contra hospedeiro..21

Lista de abreviatura

CIBMTR	*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*
DECH	Doença do enxerto contra hospedeiro
DLI	Infusão de linfócitos do doador (*Donor lymphocyte infusion*)
DRI	Índice de risco da doença (*Disease Risk Index)*
DSA	Anticorpos específicos contra doador (*Donor specific antibody*)
EBMT	Sociedade Europeia de Transplante de Medula Óssea (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*)
GVL	Efeito enxerto contra leucemia (*Graft-versus-leukemia*)
HCT-CI	Índice de comorbidade específico de transplante de células-tronco hematopoéticas (*Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index*)
HLA	Antígeno leucocitário humano (*Human leukocyte antigen*)
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade (*Major histocompatibility complex*)
MNRR	Mortalidade não relacionada a recaída
NIMA	Antígeno materno não-herdado (*Non-inherited maternal antigen*)
NIPA	Antígeno paterno não-herdado (*Non-inherited paternal antigens*)
NMDP	*Registro de doadores de medula óssea americano (National Marrow Donor Program)*
PCR-SSO	Reação de cadeia em polimerase com hibridização em oligonucleotídeos sequência específicos (*Polymerase chain reaction - sequence-specific oligonucleotide*)
RDVMO	Registro de Doador Voluntário de Medula Óssea
REDOME	Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea
SBTMO	Sociedade Brasileira de Terapia Celular e Transplante de Medula Óssea
TCE	Epítopos de células T (*T-cell epitopes*)
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoiéticas

Resumo

Introdução: O transplante de medula óssea haploidêntico tornou-se a principal modalidade de transplante alogênico no Brasil. Entretanto, o impacto de fatores HLA e não-HLA na seleção do doador permanece incerto, especialmente em uma população geneticamente miscigenada como de nosso país. **Objetivos:** Avaliar os impactos dos fatores HLA e não-HLA no desfecho dos transplantes haploidênticos realizados no Einstein Hospital Israelita. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo com 88 pacientes adultos com doenças onco-hematológicas que foram submetidos a transplante haploidêntico com ciclofosfamida pós-transplante entre 2010 e 2023. Foi realizada tipagem HLA em alta resolução, incluindo avaliação do *status* do *B leader*, heterodímeros HLA-DQ (G1/G2), permissividade de HLA-DPB1 e alinhamento manual do resíduo 86 (Gly/Val) do HLA-DRB1. Variáveis não-HLA incluíram idade, sexo, grau de parentesco, compatibilidade ABO, índice de Karnofsky, índice de comorbidade específico de transplante de células-tronco hematopoéticas e sorologia para CMV do doador e receptor. Fatores relacionados à doença e ao transplante incluíram índice de risco da doença, regime de condicionamento, *status* da doença, contagem de células $CD34^+$ e fonte do enxerto. O desfecho primário foi sobrevida global; desfechos secundários incluíram sobrevida livre de progressão, mortalidade não-relacionada à recidiva, incidência de recidiva, enxertia e doença do enxerto contra o hospedeiro. **Resultados:** As taxas em dois anos de SG, SLP, MNR e IR foram de 55, 47,2, 25,5 e 27,3%, respectivamente. A incidência de DECH aguda (grau 2–4) foi de 31% em um ano e de 5,6% para DECH crônica em dois anos. Número de compatibilidades HLA, permissividade do HLA-DPB1, compatibilidade do *B leader*, dimorfismo do HLA-DRB1 e heterodímeros HLA-DQ não apresentaram associação com os desfechos. Na análise multivariada, apenas doença ativa no momento do transplante e idade do receptor estiveram significativamente associadas à menor sobrevida. **Conclusões:** Este estudo unicêntrico confirma a viabilidade os bons desfechos do transplante haploidêntico no Brasil, mas sugere que os modelos de incompatibilidade HLA existentes podem não ser preditivos em nossa população. Contudo, estudos multicêntricos adicionais com tamanhos amostrais maiores são necessários para avaliar a aplicabilidade dos algoritmos que utilizam análise funcional do antígeno HLA em populações geneticamente miscigenadas como a nossa.

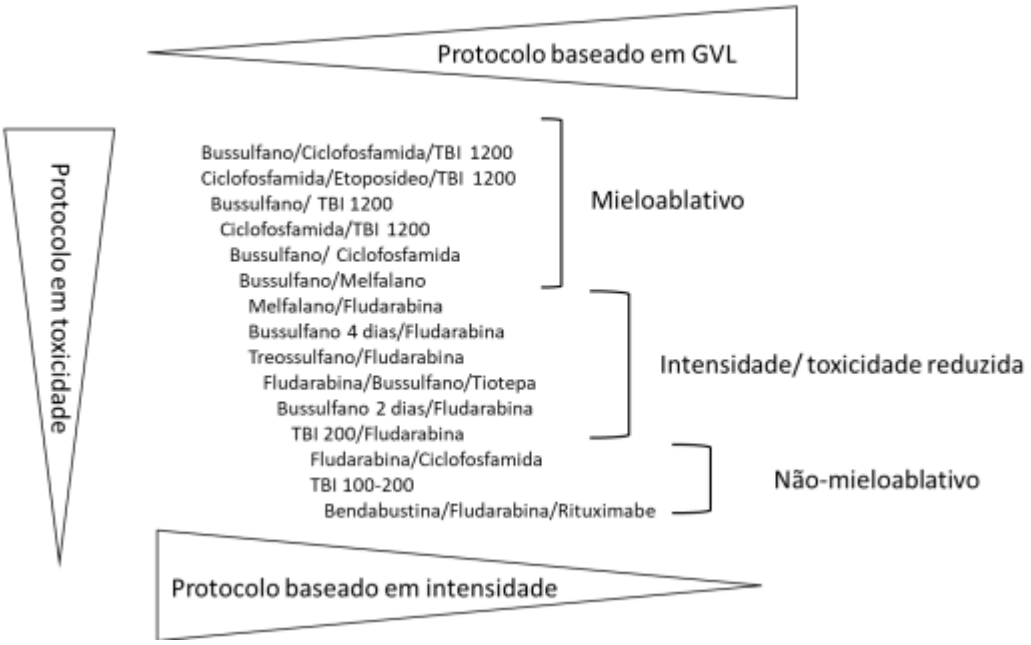
Descritores: Transplante de células-tronco hematopoéticas; Transplante haploidêntico; Antígenos de histocompatibilidade; Doenças da medula óssea; Ciclofosfamida

1 INTRODUÇÃO

1.1 Transplante de medula óssea

O transplante alogênico de medula óssea ou de células-tronco hematopoéticas (TCTH) foi realizado pela primeira vez em 1957 por E. Donnell Thomas como forma de tratamento para doenças onco-hematológicas.[1] Consiste em oferecer, após um curso de quimio e/ou radioterapia (denominado condicionamento), células progenitoras com objetivo tanto de substituir e repovoar um sistema hematopoiético doente quanto fornecer um novo sistema imune capaz de combater células neoplásicas (efeito enxerto contra leucemia [GVL – *graft versus leucemia*]).[2] Desde então vem ganhando espaço como uma terapia potencialmente curativa para doenças não malignas (anemia aplásica severa, doenças de depósito, talassemia, anemia falciforme e imunodeficiências) ou malignas (leucemia linfoide e mieloide aguda, síndrome mielodisplásica e mielofibrose), adquiridas ou herdadas.[3]

O TCTH pode ser classificado de acordo com a fonte das células, regime de condicionamento utilizado ou relação entre doador e receptor. As principais fontes utilizadas são sangue periférico coletado por equipamentos de aférese, medula óssea aspirada em regime cirúrgico sob anestesia geral ou bloqueio locoregional e cordão umbilical de bancos de cordão. Os regimes de condicionamento são classificados como mieloablativos, intensidade reduzida ou não mieloablativos a depender de sua capacidade em levar a citopenias irreversíveis[4] (Figura 1). Os doadores podem ser familiares ou não aparentados inscritos em registros de doadores voluntários de medula óssea (RDVMO).[5] Um dos principais determinantes na escolha de doadores de células-tronco hematopoiéticas é a compatibilidade nos antígenos leucocitários humanos (HLA – *human leukocyte antigen*) a fim de reduzir risco de falência de enxertia e a doença do enxerto contra hospedeiro (DECH).[6]



TBI: irradiação corporal total; GVL: enxerto contra leucemia.
Fonte: Concedido por Cinthya Muniz Corrêa Rocha da Silva. Traduzido de: Henig I, Zuckerman T. Hematopoietic stem cell transplantation-50 years of evolution and future perspectives. Rambam Maimonides Med J. 2014;5(4):e0028. Figure 1. Conditioning regimen intensity.[7]
Figura 1. Protocolos de condicionamento baseado em sua classificação em mieloablativo, intensidade reduzida ou não mieloablativo

A DECH é uma grave complicação causada pelo reconhecimento, pelas células imunocompetentes do doador, dos antígenos de histocompatibilidade presentes nos tecidos dos receptores, que é incapaz de eliminar as células transplantadas devido a imunossupressão causada pelo condicionamento.[8] Usualmente é dividia em aguda e crônica que, até 2005, era classificada baseado na relação temporal de seu surgimento ao transplante de medula óssea (se antes ou após 100 dias, respectivamente).[9] Contudo, consenso proposto pelo NIH classifica DECH em aguda clássica; aguda persistente, recorrente ou de início tardio; crônica clássica; e síndrome de sobreposição baseado em achados clínicos e não apenas no tempo de apresentação.[10] Além de classificá-los, também é importante graduar o DECH agudo e crônico conforme Consórcio Internacional de DECH agudo do Monte Sinai (critérios MAGIC)[11] e consenso de NIH de 2014,[10] respectivamente.

1.2 Antígeno leucocitário humano

No início de 1900, ao transplantar camundongos com tumores em busca de fatores que conseguissem controlar o crescimento neoplásico, Peter A. Gorer e George D. Snell foram os primeiros a perceber a presença de antígenos capazes de gerar resposta imune quando presentes no doador e ausentes no receptor, denominados inicialmente como antígenos II codificados pelos genes de histocompatibilidade ou genes H. Com a descoberta de novos genes envolvidos na rápida rejeição a tecidos não próprios, modificou-se a nomenclatura para complexo principal de histocompatibilidade (MHC – *major histocompatibility complex*).[12]

Jean Dausset foi o responsável por descobrir os antígenos HLA, análogo ao MHC em humanos, a partir de estudos com soro de mulheres multíparas e pacientes politransfundidos que apresentavam anticorpos capazes de promover aglutinação leucocitária.[13] Localizado no braço curto do cromossomo 6, o gene HLA, possui a capacidade de reconhecer moléculas próprias e gerar resposta imune contra o que não é, sendo a base da resposta imune adaptativa contra patógenos e dificultando a realização de transplantes de órgãos entre indivíduos diferentes.[14] As moléculas HLA são divididas em classe I (genes clássicos HLA-A, -B e –C), presentes em todas as células nucleadas do organismo e responsáveis por apresentar antígenos às células T CD8+ para permitir principalmente apoptose de células infectadas por patógenos intracelulares, e classe II (genes clássicos HLA-DRB1, -DQA1, -DQB1, -DPA1 e -DPB1), presentes em células apresentadoras de antígenos capazes de interagir com linfócitos T CD4+ que levarão a uma resposta adaptativa contra patógenos extracelulares.[5]

Cada indivíduo possui duas cópias das moléculas HLA classe I e II codominantemente expressas na superfície celular possuindo herança tanto materna quanto paterna. Esta transmissão ocorre em bloco contendo um alelo de cada gene HLA parental, o que denominamos haplótipo.[15] Pais e filhos compartilham um haplótipo sendo denominados haploidênticos, enquanto irmãos de mesmos pais possuem 25% de chance de possuírem compatibilidade HLA total e 50% de serem haploidênticos[16] (Figura 2).

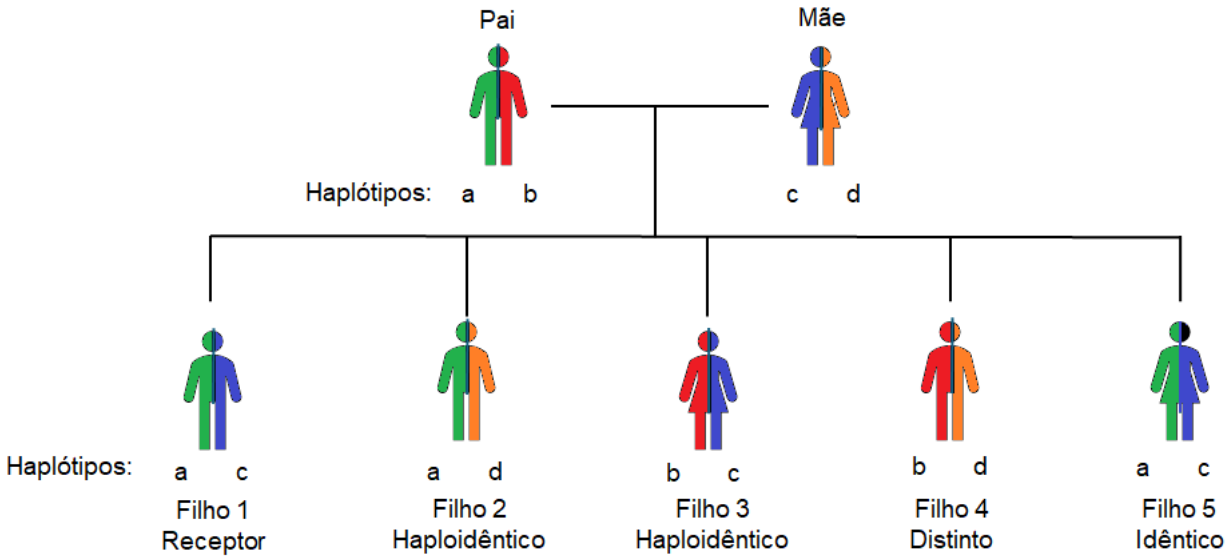


Figura 2. Modelo de herança em que um haplótipo HLA materno e um paterno serão transmitidos em bloco a prole. Cada haplótipo é identificado por uma cor diferente

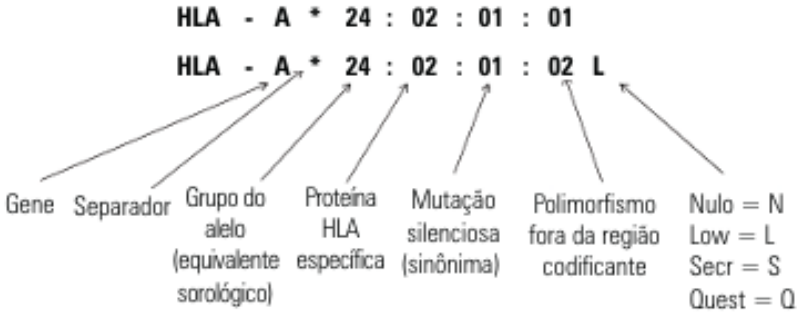
1.3 Evolução das metodologias para sequenciamento HLA

A evolução nos métodos para tipagem HLA permitiram uma melhor resolução com impacto positivo na seleção de doadores de medula óssea. Na década de 60, Terasaki et al. desenvolveram uma técnica de tipagem dos antígenos HLA expressos nos linfócitos por método sorológico baseado na citotoxidade dependente de complemento. Contudo, além de muito trabalhosa e dependente da experiência do executor, apenas era capaz de atingir uma baixa resolução, ou seja, identificar equivalentes sorológicos e não as variantes proteicas codificadas por cada lócus HLA.[17]

Na década de 80, o surgimento de reação de cadeia em polimerase permitiu a amplificação de exons polimórficos dos genes HLA de classe I e II e sua hibridização a oligonucleotídeos sequência específicos (metodologia Reação de cadeia em polimerase - oligonucleotídeos sequência específicos [PCR-SSO – *polymerase chain reaction - sequence-specific oligonucleotide*]) permitindo a determinação de um possível grupo de alelos HLA previamente conhecidos, também denominada média resolução. Apesar de baixo tempo para liberação de resultados e baixo custo, apresenta importante ambiguidade e não identifica novas variantes.[18]

A evolução natural ocorreu com a tipagem baseada no sequenciamento do DNA a partir da década de 90, inicialmente com metodologia de

Sanger (muito trabalhosa e custosa principalmente para resolver ambiguidades) e posteriormente com o sequenciamento de nova geração (mais custo-efetivo, apropriado para testagem de múltiplas amostras e capaz de identificar alelos novos/raros). O sequenciamento de nova geração permite atingir alta resolução, com determinação de no mínimo dois campos da nomenclatura HLA (Figura 3), e identificar regiões não transcritas (íntrons, 3´e 5´-UTR), com potencial para descoberta de novos modelos que perpassem a avaliação clássica de semelhança na sequência codificadora do sítio de apresentação de antígenos HLA para modelos funcionais mais representativos da complexidade das interações imunes no transplante.[19]



Fonte: Torres MA, Moraes MEH. Nomenclatura dos fatores do sistema HLA. Einstein (São Paulo) 2011;9(2 Pt 1):249-51; p. 250.[20]

Figura 3. Nomenclatura HLA para tipagem em alta resolução

1.4 Compatibilidade para transplante de medula óssea

O grande polimorfismo destes genes, necessário para se ligar e apresentar uma grande diversidade de antígenos aos linfócitos T, também cria uma barreira ao transplante alogênico pelo número crescente de alelos HLA descobertos, sendo o principal determinante para rejeição do enxerto e DECH. Aumento nas incompatibilidades entre os genes HLA de doador e receptor na direção do enxerto contra hospedeiro está diretamente relacionado a redução na sobrevida com exceção do lócus HLA-DQB1 e –DPB1.[21]

Além disso, com o crescimento do registro de DVMO, observou-se que apenas 20% dos doadores compatíveis nos genes HLA-A, -B, -C, -DRB1 e – DQB1 também eram compatíveis no gene HLA-DPB1, portanto modelos de permissividade e expressão foram criados para auxiliar na seleção de incompatibilidades neste lócus que

não levassem a impactos negativos em mortalidade não relacionada à recaída e DECH agudo, respectivamente.[22] O modelo de permissividade mais extensamente utilizado baseia-se na divisão dos alelos HLA-DPB1 em três grupos de epítopos de células T (TCE – *T-cell epitopes*) com diferentes imunogenicidades, sendo considerados permissíveis aquelas incompatibilidades que pertençam ao mesmo grupo e não permissíveis as de grupos distintos.[23] Já o modelo de expressão, proposto mais recentemente, classifica os alelos HLA-DPB1 em alta ou baixa expressão baseados na presença do polimorfismo de nucleotídeo único rs9277534G ou A, respectivamente, na região não traduzida 3' (3'UTR).[24] Para que estas avaliações de compatibilidade e permissividade sejam realizadas, é necessário que as tipagens sejam realizadas em alta resolução. Estudos que realizaram retipagem de doadores e receptores em mais alta resolução, encontraram maior sobrevida global e menos DECH aguda com uma melhor avaliação da compatibilidade em nível alélico.[25,26]

A fim de atingir melhores desfechos, diretrizes orientam a busca inicialmente de um doador aparentado genótipo idêntico entre irmãos e, caso não disponível, buscar um doador no RDVMO compatível nos 8 alelos HLA de alta expressão (HLA-A, -B, -C e –DRB1) e compatível ou permissível no lócus HLA-DPB1.[27,28] Devido à dificuldade de alguns receptores, principalmente aqueles sem ancestrais brancos europeus, em encontrar doadores, fez-se necessário o desenvolvimento de modalidades alternativas de transplante com doadores parcialmente incompatíveis no HLA, como o transplante haploidêntico de medula óssea no qual apenas um haplótipo é compartilhado entre doador e receptor[29–31] (Figura 4).



Figura 4. Fluxograma simplificado para seleção de doador alogênico de medula óssea

1.5 Transplante haploidêntico de medula óssea

Até o início da década de 80, o transplante haploidêntico estava relacionado a altas taxas de falha de enxertia e DECH.[32] Contudo, evidências de que uso de fonte de células com depleção de células T estariam relacionadas a menor taxa de rejeição permitiram o ressurgimento de estudos nesta área.[33]

A primeira plataforma foi desenvolvida pelo grupo de Perugia em meados de 1990 com infusão de produtos com megadoses de células CD34+ (> 10 × 10^6 células CD34+/kg) associado a remoção de células T *ex vivo* e condicionamento mieloablativo.[34] Com a necessidade de transplantar pacientes mais velhos e com comorbidades, estratégias de depleção de células T que pudessem ser realizadas com condicionamento de intensidade reduzida foram desenvolvidos, como depleção de células CD3/CD19 e apenas de células TCR α/β/CD19.[35] Contudo, apesar de um melhor controle do DECH, estas plataformas levam a uma lenta reconstituição imune e altas taxas de mortalidade relacionada a terapêutica.[36]

O uso de enxertos não manipulados apenas foi possível após o desenvolvimento de estratégias de depleção de linfócitos T *in vivo* utilizando anti-timoglobulina (conhecido como protocolo de Bejing),[37] *alemtuzumab*[38] e altas doses de ciclofosfamida pós-transplante.[39] Após estudos pré-clínicos demonstrarem a capacidade da ciclofosfamida em eliminar linfócitos T aloreativos sem prejuízo às

células precursoras e aos linfócitos T regulatórios por suas altas expressões da enzima aldeído desidrogenase,[40] grupo dos hospitais Johns Hopkins e Fred Hutchinson criaram um protocolo de profilaxia de DECH utilizando ciclofosfamida na dose de 50mg/kg pós-transplante nos dias D+3 e D+4 associado a *tacrolimus* e micofenolato mofetil após condicionamento não mieloablativo com fonte medula óssea. Devido aos bons resultados alcançados, rapidamente este protocolo foi incorporado em diversos centros no mundo.[41]

Com a validação e popularização do transplante haploidêntico em outros serviços, evidências da aplicabilidade e eficácia utilizando também sangue periférico como fonte de células e condicionamento mieloablativo passaram a surgir.[42] Castagna et al. publicam o primeiro trabalho a evidenciar recuperação hematológica, DECH e mortalidade não relacionada a recaída (MNRR) semelhantes independente da fonte utilizada em pacientes de dois centros europeus,[43] achado confirmado em estudos multicêntricos posteriores conduzidos pelo *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR)[44] e Sociedade Europeia de Transplante de Medula Óssea (EBMT – *European Society for Blood and Marrow Transplantation*).[45] Em relação ao regime de condicionamento, preocupação com recaída em doenças de alto risco levou Raiola et al. a publicar o primeiro trabalho utilizando condicionamento mieloablativo com bussulfano, tiotepa e fludarabina ou irradiação corporal total (TBI – *total body irradiation*) e fludarabina com bons desfechos no transplante haploidêntico com ciclofosfamida pós transplante.[46] A partir de então, novos protocolos de regime mieloablativo foram validados atingindo menores taxas de recaída às custas de maior MNRR.[47]

Metanálise conduzida por Arcuri et al. não evidenciou diferença em sobrevida global entre transplantes haploidênticos com uso da ciclofosfamida pós-transplante como profilaxia para DECH e não aparentados com profilaxia padrão, mas evidenciou menor taxa de DECH agudo e crônico levando a uma menor MNRR.[48] Principais benefícios desta modalidade são baixo custo, maior facilidade de encontrar doador com rápida disponibilidade para a doação e possibilidade de reutilizar a longo prazo células do doador para imunoterapia, como infusão de linfócitos do doador (DLI – *donor lymphocyte infusion*).[49]

Por todas estas vantagens, o transplante de medula óssea haploidêntico vem crescendo mundialmente,[50] assim como no Brasil com aumento dentre o total de transplantes alogênicos realizados de 11% em 2012 para 44% em

2023.[51] Contudo ao se realizar transplantes com incompatibilidades HLA, atenção deve ser dada a presença de anticorpos específicos contra o HLA incompatível do doador (DSA – *donor specific antibody*).[52] Estes anticorpos podem ter sido formados por alossensibilização com transplantes prévios, gestação ou hemotransfusões, sendo importante causa de rejeição primária de enxerto e/ou aumento no tempo para recuperação neutrofílica ou plaquetária.[53] Caso não estejam disponíveis outros doadores, pacientes com DSA podem ser submetidos a protocolos de dessensibilização para redução da força dos anticorpos almejando uma boa enxertia.[54] Além disso, ao prevenir DECH, reduz-se também o efeito aloreativo dos linfócitos do enxerto contra as células tumorais culminando em um maior risco de recaída, necessidade médica ainda não atendida nesta modalidade de transplante.[42]

1.6 Seleção de doador no transplante de células-tronco haploidêntico

Com a disponibilidade de diversos doadores haploidênticos dentro de uma família e o crescimento desta modalidade terapêutica no mundo, estudos têm surgido para definir como selecionar aquele que trará menor recaída associado a menos DECH.[55,56] A EBMT publicou em 2020 recomendações para seleção de doadores haploidênticos baseado principalmente em fatores não-HLA como: presença de DSA, preferência por doadores mais jovens e de sexo masculino, impacto do haplótipo não compartilhado ser de origem materna (NIMA – *non-inherited maternal antigen*) ao invés de paterna (NIPA – *non-inherited paternal antigens*), seleção de doadores de primeiro grau e sem incompatibilidade em grupo sanguíneo ABO.[57]

Contudo análise dos dados de 1434 transplantes haploidênticos do CIBMTR realizado por Fuchs et al. propõe que a seleção das melhores incompatibilidades HLA entre doadores e receptores podem contribuir para melhores desfechos nesta modalidade de transplante.[58] Este trabalho avaliou não apenas o número de incompatibilidades, mas também o impacto de cada lócus nos desfechos, a permissividade de HLA-DPB1 pelo modelo TCE e o dimorfismo de aminoácido (metionina ou treonina) na posição -21 do exon 1 do gene HLA-B, denominado como compatibilidade B *leader*, observando maior sobrevida livre de doença em transplantes com compatibilidade B *leader*, incompatibilidade em HLA-DRB1 e HLA-DPB1 não permissivo na direção DECH.[58] Também nesta linha, estudo conduzido por Petersdorf

et al. sugeriu alteração no risco de recaída quando avaliados dimorfismo glicina/valina no resíduo 86 da molécula HLA-DRB1, heterodímeros de HLA-DQ baseado na classificação em grupo 1 e grupo 2 e genótipo HLA-DM presentes em doador e receptor.[59]

Como ainda não estão bem definidos quais fatores HLA e não-HLA impactam na seleção de doadores haploidênticos[60] e a população brasileira apresenta características únicas de diversidade HLA devido intensa miscigenação o que dificulta encontrar doadores nos RDVMO,[61] o objetivo deste trabalho é testar a aplicabilidade do algoritmo de seleção de doador proposto por Fuchs et al.,[58] assim como avaliar outras potenciais variáveis HLA e não-HLA, nos transplantes haploidênticos realizados no Einstein Hospital Israelita, hospital quaternário da cidade de São Paulo (Sudeste do Brasil), de modo a auxiliar transplantadores a atingir melhores desfechos aos pacientes portadores de doenças onco-hematológicas.

1.7 Objetivos

1. Avaliar o impacto da incompatibilidade nos genes HLA clássicos HLA-A, -B, -C, -DRB1 e –DQB1, assim como incompatibilidade no gene HLA-DPB1 levando-se em consideração modelo de permissividade, nos desfechos (sobrevida global, incidência de recaída, mortalidade não relacionada a recaída, sobrevida livre de progressão, doença do enxerto contra hospedeiro agudo e crônico, sobrevida livre progressão ou doença do enxerto contra hospedeiro, enxertia neutrofílica e plaquetária) dos transplantes haploidênticos para doenças onco-hematológicas realizados no Hospital Israelita Albert Einstein;

2. Avaliar o impacto nos desfechos descritos acima de fatores não-HLA como: idade do receptor e doador, *status* da doença pré-transplante, regime de condicionamento, número de células CD34+, índice de comorbidades de Karnofsky, compatibilidade ABO, CMV e sexo entre doador e receptor, entre outros;

3. Avaliar o impacto nos desfechos descritos acima dos modelos de compatibilidade B *leader*, dimorfismo em resíduo 86 da molécula HLA-DRB1, heterodímeros de HLA-DQ e, principalmente, do modelo de seleção de incompatibilidades HLA em transplantes haploidênticos considerando compatibilidade B *leader*, permissividade de HLA-DPB1 e incompatibilidade em HLA-DRB1.

2 MÉTODOS

2.1 Pacientes e doadores

Estudo de coorte retrospectivo utilizando análise de banco de dados institucional submetido ao CIBMTR. Dados demográficos e clínicos de todos os transplantes alogênicos haploidênticos com uso de ciclofosfamida pós-transplante realizados no Hospital Israelita Albert Einstein de 2010 a 2023 foram disponibilizadas em planilha Excel pela equipe de gestão de dados do transplante. Foram incluídos apenas pacientes com doenças onco-hematológicas maiores de 18 anos mediante aceite do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Estas informações foram correlacionadas às tipagens HLA realizadas de rotina no serviço de histocompatibilidade durante o processo de seleção de doador para transplante. Foram excluídos aqueles pacientes que não tinham tipagem HLA de alta resolução feita em nosso serviço ou amostra de DNA armazenada em nosso biorepositório, quando realizaram mais de um transplante alogênico ou que realizaram plataforma de profilaxia para DECH diferente da ciclofosfamida pós-transplante.

2.2 Tipagem HLA

Os *loci* HLA considerados no estudo como alta resolução foram HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, e -DPB1 e as incompatibilidades foram definidas no maior nível de resolução alélico, conforme orientado em recomendações internacionais.[62,63] Foram consideradas como incompatíveis apenas os *loci* com incompatibilidade no sentido enxerto contra hospedeiro, portanto as no sentido rejeição foram classificadas como compatíveis.

As permissividades das incompatibilidades do HLA-DPB1 foram avaliadas pelos modelos TCE no sentido DECH obtidas através do algoritmo *online* do Sociedade Americana de Transplante de Medula Óssea (NMDP – *National Marrow Donor Program*) presente no *site* https://dpb1-tce-expression.nmdp.org/.[64] Pacientes que não possuíam tipagem do lócus HLA-DPB1 em alta resolução, foram retrospectivamente retipados utilizando material armazenado em biorrepositório do

setor de histocompatibilidade com *kit* AlloSeq Tx17® (CareDx, AU) em sequenciador Miseq (Illumina, San Diego, US) e analisado pelo *software* AlloSeq Assign® v.1.0.2 (CareDx).

Avaliação da compatibilidade B *leader* foi obtida por algoritmo *online* desenvolvido pelo NMDP presente em *site* https://bleader.nmdp.org/.[65] A avaliação do dimorfismo glicina/valina no resíduo 86 da molécula HLA-DRB1 foi feita de modo manual baseado no alinhamento das sequências proteicas dos alelos de doador e receptor no *site* https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/alignment/ e analisadas conforme descrito previamente.[59] Os heterodímeros de HLA-DQ foram agrupados em grupos G1G1, G1G2 e G2G2 baseado na combinação entre cadeias alfa e beta expressas por doador e receptor conforme descrito em trabalho de Petersdorf et al.[66] baseado no algoritmo *online* presente em https://dq-dimers.nmdp.org/.[67]

Por fim, dados do receptor sobre a presença de anticorpos anti-HLA por metodologia de ensaio de fase sólida em plataforma Luminex®, anticorpos doador específico e realização de protocolo de dessensibilização foram coletados e incluídos nas análises.

2.3 Métodos bioestatísticos

Os dados clínicos avaliados dos 88 transplantes haploidênticos incluídos neste trabalho foram: idade, sexo, tipagem ABO, grau de parentesco e *status* sorológico para citomegalovírus (CMV) tanto para doadores quanto receptores. Para os receptores ainda foram coletadas informações sobre doença de base, classificação índice de risco da doença (DRI – *Disease Risk Index*),[68] índice de comorbidade específico de transplante de células-tronco hematopoéticas (HCT-CI – *hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index*),[69] dados do transplante (data, fonte de células, regime de condicionamento, número de células CD34+, índice de comorbidades de Karnofsky, data da pega neutrofílica e plaquetária,[70] data e grau da DECH aguda de acordo com critério MAGIC[11] e do DECH crônico de acordo com critério do NIH 2014.[10]

A amostra foi caracterizada a partir das medianas e quartis, para as variáveis quantitativas, e pelas frequências absolutas e relativas, para as variáveis qualitativas. Comparações entre as características de base foram feitas pelo teste

chi-quadrado ou exato de Fisher, quando variáveis qualitativas e independentes, e teste *t* de Student ou Wilcoxon, quando variáveis quantitativas e independentes.[71]

O desfecho primário foi sobrevida global (data do transplante até óbito ou último seguimento). Desfechos secundários foram sobrevida livre de progressão (considerada pela data do transplante até data da recaída ou óbito), recaída (número de pacientes com recaída clínica após período em remissão), MNRR (número de pacientes com óbito excluindo aqueles com recaída), sobrevida livre de progressão ou DECH (número de pacientes com óbito excluindo aqueles com recaída ou DECH agudo e/ou crônico), recuperação neutrofílica e plaquetária conforme definido em consenso,[70] DECH aguda graus 2-4 (presença ou ausência) e DECH crônica (presença ou ausência).

O impacto de incompatibilidades HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, permissividade de HLA-DPB1, compatibilidade B *leader*, dimorfismo HLA-DRB1 e heterodímeros de HLA-DQ foram analisados por modelos de regressão de Cox. Curvas de sobrevida foram construídas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste do *logrank*. Curvas de incidência acumulada foram construídas pelo método de riscos proporcionais de Cox com estratificação por causa específica. Os resultados serão apresentados por riscos relativos, intervalos de confiança de 95% e valores-p.[72] Não conseguimos realizar a tipagem retrospectiva de HLA-DPB1, obter sorologia para CMV e o índice HCT-CI em oito, cinco e dezoito receptores, respectivamente. Estes dados faltantes foram incluídos como uma categoria adicional para análise de regressão.

As variáveis selecionadas para análise multivariada foram aquelas que atingiram $p<0,2$ na análise univariada para os diferentes desfechos. Contudo como nossa amostra é pequena e alguns desfechos possuem poucos eventos, reduzimos ainda mais as variáveis utilizando método "*stepwise*" de seleção baseado no critério de informação Akaike (AIC) que adiciona ou remove preditores para otimizar o modelo de modo a manter apenas as variáveis que contribuem significativamente com o modelo baseado no menor AIC. Como ajuste aos múltiplos testes realizados com diferentes variáveis, um valor global de $p<0,01$ foi considerado como significativo. Todas as análises estatísticas foram feitas utilizando o *software* R versão 4.3.2.

2.4 Considerações éticas

Este é um estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE) sob número 6.410.731 CAAE 74033923.8.0000.0071. O número de registro no Sistema Gerenciador de Projeto de Pesquisa (SGPP) é 5734. A inclusão dos participantes vivos foi realizada após assinatura do TCLE datado e assinado eletronicamente utilizando a plataforma REDCap Institucional sendo armazenado por 5 anos após inclusão do paciente no estudo.[73,74]

Foram isentos de assinatura de TCLE aqueles participantes que vieram a óbito antes do recrutamento ou que não responderam ao contato após três tentativas. Durante o processo de análise dos dados, a identificação dos participantes foi substituída pelo número do caso correspondente, assegurando o direito do sigilo pré-estabelecido nas determinações do Conselho Nacional de Saúde (Resolução 466/2012 e suas complementares).

3 RESULTADOS

A tabela 1 representa os dados demográficos dos 88 transplantes haploidênticos realizados em nossa instituição de 2010 a 2023 quando divididos pela compatibilidade HLA (se compatibilidade 5/10 ou se havia pelo menos um lócus a mais compatível). Apenas DRI e Karnofsky diferem significativamente, sugerindo que mais pacientes com doenças avançadas e menor performance status realizaram transplantes com compatibilidade >5/10. A tabela 2 descreve as variáveis HLA da população estudada.

Tabela 1. Dados demográficos da população estudada dividida por grau de compatibilidade HLA

Compatibilidade	**5/10**[1]	**>5/10**[1]	**Total**[1]	**Valor-p**[2]
Sexo receptor, n (%)				0,2
Masculino	25 (58)	20 (44)	45 (51)	
Feminino	18 (42)	25 (56)	43 (49)	
Idade receptor	55 (40, 62)	41 (34, 61)	50 (36, 61)	0,3
Doença de base, n (%)				0,052
Leucemia mieloide aguda	14 (33)	21 (47)	35 (40)	
Leucemia linfoide aguda	6 (14)	6 (13)	12 (14)	
Leucemia mieloide crônica	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Neoplasia mielodisplásica	3 (7,0)	8 (18)	11 (13)	
Mieloma múltiplo	1 (2,3)	0 (0)	1 (1,1)	
Mielofibrose	4 (9,3)	1 (2,2)	5 (5,7)	
Linfoma de Hodgkin	3 (7,0)	6 (13)	9 (10)	
Linfoma não Hodgkin	11 (26)	3 (6,7)	14 (16)	
Outra	1 (2,3)	0 (0)	1 (1,1)	
DRI, n (%)				**0,041**
Low	5 (12)	6 (13)	11 (13)	
Intermediate	26 (60)	17 (38)	43 (49)	
High	9 (21)	21 (47)	30 (34)	
Very high	3 (7,0)	1 (2,2)	4 (4,5)	0,6
HCT-CI, n (%)				0,5
0	14 (33)	17 (38)	31 (35)	
1	8 (19)	3 (6,7)	11 (13)	
2	5 (12)	7 (16)	12 (14)	
≥3	8 (19)	8 (18)	16 (18)	
NA	8 (19)	10 (22)	18 (20)	
Status pré-transplante, n (%)				
Remissão completa	26 (60)	30 (67)	56 (64)	

continua...

...continuação

Doença recaída/refratária	8 (19)	9 (20)	17 (19)	
Outra	9 (21)	6 (13)	15 (17)	
Karnosfy, n (%)				
<90%	5 (12)	13 (29)	18 (20)	**0,045**
≥90%	38 (88)	32 (71)	70 (80)	
DSA, n (%)				
Não	41 (98)	42 (93)	83 (95)	0,6
Sim	1 (2,4)	3 (6,7)	4 (4,6)	
Condicionamento, n (%)				
Não mieloablativo	7 (16)	9 (20)	16 (18)	0,9
Mieloablativo	11 (26)	12 (27)	23 (26)	
Intensidade reduzida	25 (58)	24 (53)	49 (56)	
Fonte de células, n (%)				
Coleta periférica	21 (49)	19 (42)	40 (45)	0,5
Medula óssea	22 (51)	26 (58)	48 (55)	
Células CD34+	5,00 (3,10, 6,00)	3,90 (2,80, 6,00)	4,75 (3,05, 6,00)	0,9
Data do transplante, n (%)				0,5
Antes 2019	24 (56)	22 (49)	46 (52)	0,5
Após 2019	19 (44)	23 (51)	42 (48)	
Idade doador	35 (24, 44)	38 (29, 48)	36 (27, 46)	
Grau de parentesco, n (%)				0,13
Pai/mãe	7 (16)	6 (13)	13 (15)	0,054
Filho(a)	25 (58)	16 (36)	41 (47)	
Imão(ã)	8 (19)	20 (44)	28 (32)	
Primo(a)	2 (4,7)	3 (6,7)	5 (5,7)	
Neto(a)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Outro	1 (2,3)	0 (0)	1 (1,1)	
Sexo do doador, n (%)				
Masculino	23 (53)	29 (64)	52 (59)	0,3
Feminino	20 (47)	16 (36)	36 (41)	
Compatibilidade ABO, n (%)				
Compatível	25 (58)	24 (53)	49 (56)	0,9
Incomp, maior	9 (21)	12 (27)	21 (24)	
Incomp, menor	8 (19)	7 (16)	15 (17)	
Incomp, bidirecional	1 (2,3)	2 (4,4)	3 (3,4)	
Compatibilidade CMV, n (%)				
NA	4 (9,3)	1 (2,2)	5 (5,7)	0,7
R-/D-	2 (4,7)	2 (4,4)	4 (4,5)	
R-/D+	1 (2,3)	1 (2,2)	2 (2,3)	
R+/D-	7 (16)	6 (13)	13 (15)	
R+/D+	29 (67)	35 (78)	64 (73)	

[1]n (%); *Median* (Q1, Q3); [2]*Pearson's Chi-squared test*; *Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test.* HLA: antígeno leucocitário humano.

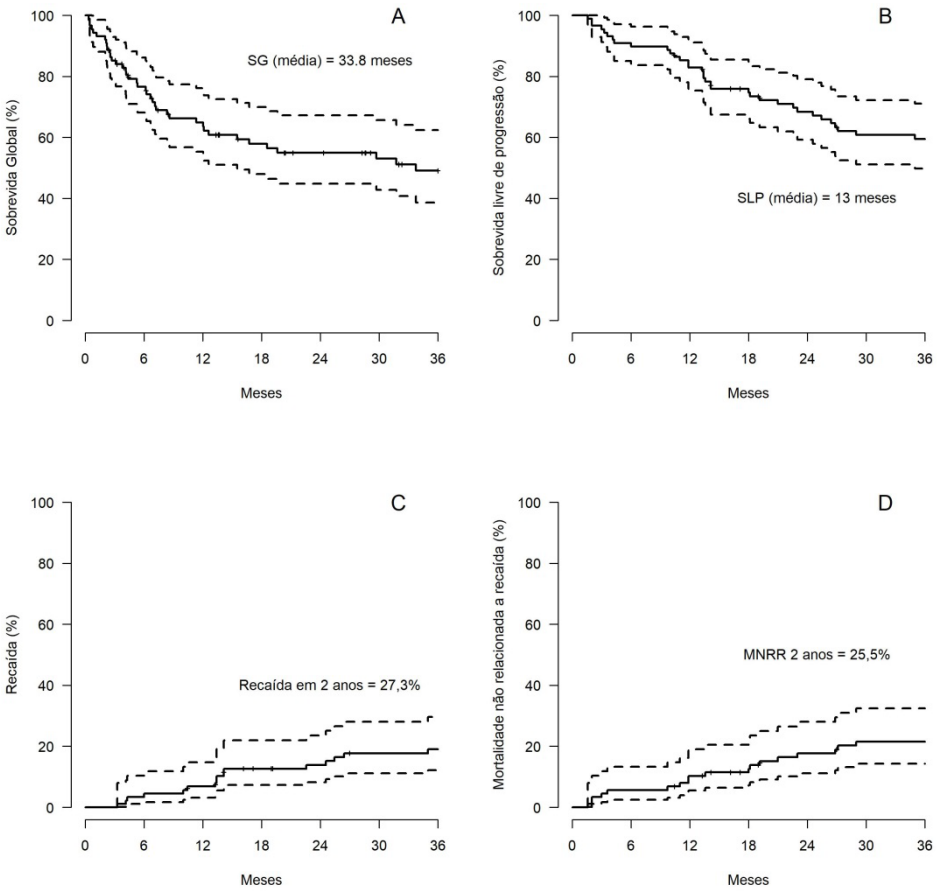
Tabela 2. Distribuição de variáveis HLA na população estudada

Variáveis	**n = 88**
HLA-A compatível DECH	19 (22)
HLA-A compatível rejeição	19 (22)
HLA-B compatível DECH	6 (6,8)
HLA-B compatível rejeição	3 (3,4)
HLA-C compatível DECH	14 (16)
HLA-C compatível rejeição	10 (11)
HLA-DRB1 compatível DECH	9 (10)
HLA-DRB1 compatível rejeição	12 (14)
HLA-DQB1 compatível DECH	15 (17)
HLA-DQB1 compatível rejeição	18 (20)
B *leader* compatível	58 (66)
Permissividade HLA-DPB1 DECH	
NA	8 (9,1)
Match	22 (25)
Não permissivo	12 (14)
Permissivo	46 (52)
Permissividade HLA-DPB1 rejeição	
NA	8 (9,1)
Match	25 (28)
Não permissivo	41 (47)
Permissivo	14 (16)
HLA-DQ receptor	
G2G2	17 (19)
G1G2	49 (56)
G1G1	22 (25)
Dimorfismo HLA-DRB1 receptor	
GlyGly	23 (26)
GlyVal	49 (56)
ValVal	16 (18)
HLA-DQ doador	
G1G2	47 (53)
G1G1	28 (32)
G2G2	13 (15)
Dimorfismo HLA-DRB1 doador	
GlyGly	26 (30)
GlyVal	46 (52)
ValVal	16 (18)

HLA: antígeno leucocitário humano.

O seguimento médio foi de 57 meses e em 4 pacientes não ocorreu enxertia (4,5%), com 3 casos de óbito com menos de 15 dias pós transplante. Três causas de óbito foram decorrentes de sepse e uma por síndrome de oclusão sinusoidal. A mediana do tempo de enxertia neutrofílica e plaquetária foi, respectivamente, de 18 e 21 dias. A tabela suplementar 10 (Anexo 2) descreve as características dos anticorpos anti-HLA dos quatro pacientes que possuíam DSA e foram submetidos a protocolo de dessensibilização.

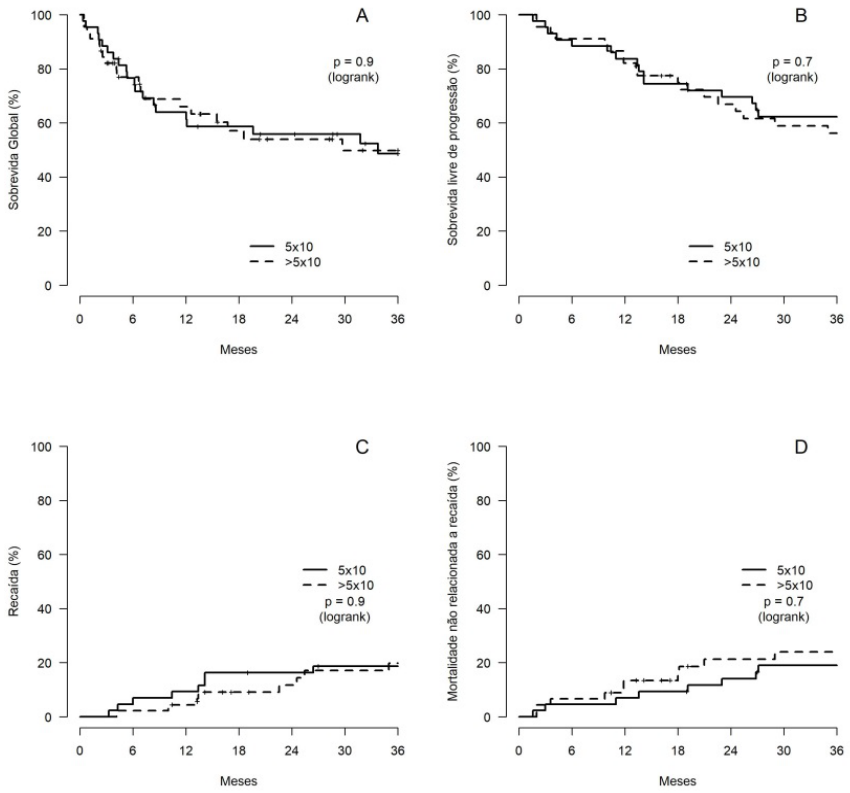
Em relação aos desfechos, a sobrevida global média foi de 33,8 meses e sobrevida livre de progressão média de 13 meses com 42 óbitos ocorridos na população (47%). Sobrevida global e sobrevida livre de progressão em 2 anos foram de 55% (IC 95%:45-67,3%) e 47,2% (IC 95%:37,4-60%), respectivamente. Recaída ocorreu em 26 pacientes (29,5%) com incidência acumulada em 2 anos de 27,3% (IC 95%:19-39%) e uma MNRR em 2 anos de 25,5% (IC 95%:17,6-37%) (Figura 5).



(A) Sobrevida global (SG). (B) Sobrevida livre de progressão (SLP). (C) Incidência de recaída. (D) Incidência de mortalidade não relacionada a recaída (MNRR). MNRR: mortalidade não relacionada a recaída.

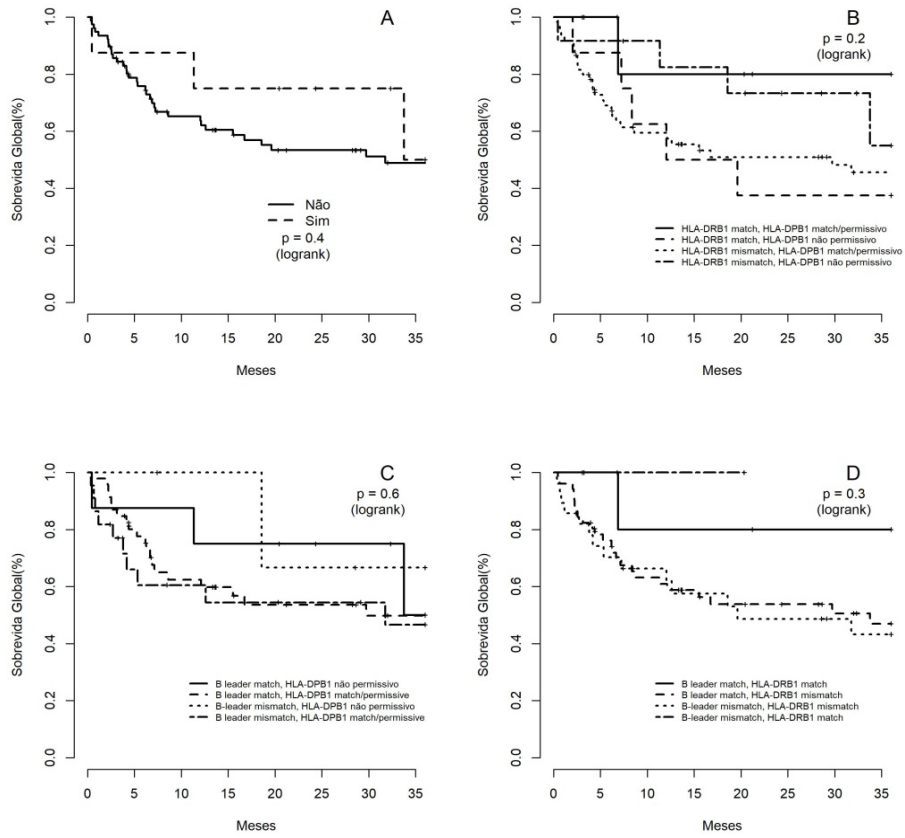
Figura 5. Curvas de análise de sobrevida e incidência cumulativa de toda população

Não houve diferença quando havia maior número de compatibilidades HLA no haplótipo não compartilhado entre doador e receptor com nenhum dos desfechos (Figura 6). Quando classificamos os transplantes conforme os critérios de maior sobrevida livre de doença propostos por Fuchs et al.,[58] identificamos apenas 8 transplantes com incompatibilidade não permissiva de HLA-DPB1, *mismatch* em HLA-DRB1 e B *leader match*. Portanto, realizamos análises considerando associação entre duas das três variáveis que não apresentaram diferença estatística em relação aos desfechos analisados (Figura 7). Modelo contínuo adicionando fatores de risco também não demonstrou impacto em sobrevida global [HR (IC 95%): 0,9 (0,58-1,5)], sobrevida livre de progressão [HR (IC 95%): 0,9 (0,6-1,4)] ou recaída [HR (IC 95%): 0,9 (0,4- 1,5)].



(A) Sobrevida global. (B) Sobrevida livre de progressão. (C) Incidência de recaída. (D) Incidência de mortalidade não relacionada a recaída. HLA: antígeno leucocitário humano.

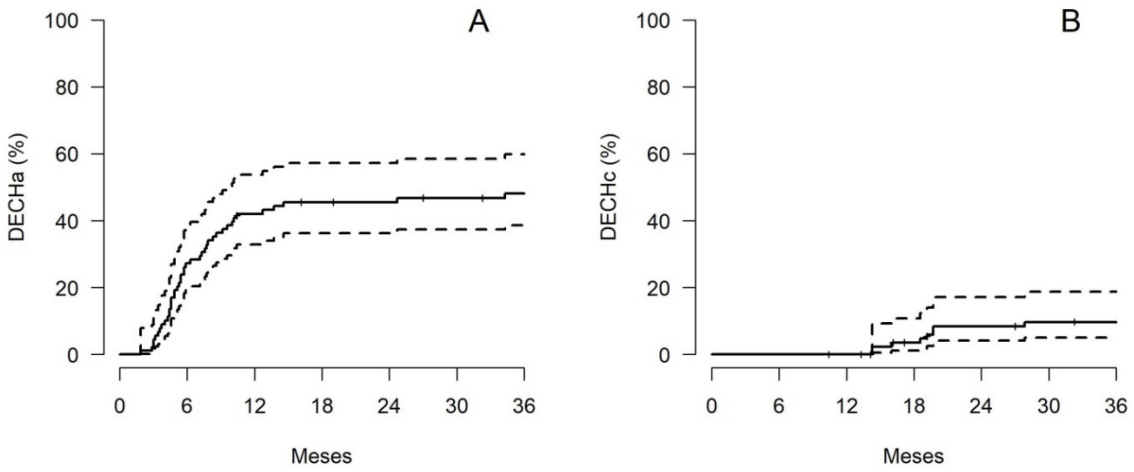
Figura 6. Comparação de sobrevida e incidência cumulativa por compatibilidade HLA



(A) Quando os três critérios (HLA-DRB1 incompatível, HLA-DPB1 não permissivo sentido DECH e B *leader* compatível) estavam presentes ou não. (B) Combinações de compatibilidade HLA-DRB1 e –DPB1; (C) Combinações de compatibilidade B *leader* e HLA–DPB1. (D) Combinações de compatibilidade HLA-DRB1 e B *leader.*

Figura 7. Comparação de sobrevida global quando avaliados incompatibilidade HLA-DRB1, HLA-DPB1 não permissivo e B *leader* compatível

Em relação a ocorrência de DECH, 40 pacientes (45%) apresentaram DECH agudo, com apenas 7 pacientes (8%) apresentando graus 3/4, e 12 pacientes (33%) apresentaram DECH crônico sendo 7 (8%) de graus moderados/severos. A incidência acumulada em 2 anos de DECH agudo e crônico é de, respectivamente, 45,5% (IC 95%:36-57%) e 3% (IC 95%:0,4-17%) (Figura 8).



(A) DECH agudo. (B) DECH crônico.
Figura 8. Curvas de incidência acumulada de doença do enxerto contra hospedeiro

As análises univariadas comparando diversas variáveis (incluindo: idade do receptor; DRI; HCT-CI; tipo de condicionamento; *status* da doença pré-transplante; número de células CD34+; fonte de células; compatibilidade HLA sentido DECH; compatibilidade adicional em haplótipo não compartilhado de cada lócus HLA; compatibilidade B *leader*; permissividade HLA-DPB1 pelo modelo TCE e expressão; presença de anticorpos HLA e DSA; heterodímeros de HLA-DQ do receptor; expressão do HLA-DRB1 do receptor; sexo e idade do doador; data do transplante; compatibilidade ABO e CMV; heterodímero HLA-DQ incompatível no receptor e doador; dimorfismo HLA-DRB1 incompatível entre receptor e doador; e presença dos critérios de melhores desfechos descritos por Fuchs et al.[58] com diversos desfechos (sobrevida global, sobrevida livre de progressão, sobrevida livre de recaída, DECHa, DECHc, enxertia neutrofílica e plaquetária) encontraram relação significativa apenas entre (Anexo 2, Tabelas Suplementares 1-9):

- DRI de alto risco com menor sobrevida global [HR (IC 5-95%): 4,3 (1,13-16,2)] e sobrevida livre de progressão [HR (IC 5-95%): 10,34 (2,6-41)] associado a maior recaída [HR (IC 5-95%): 52 (5-553)];
- Doença recaída/refratária pré-transplante com menor sobrevida global [HR (IC 5-95%): 2,37(1,07-5,24)], sobrevida livre de progressão [HR (IC 5-95%): 2,42 (1,13-5,18)], associado a maior recaída [HR (IC 5-95%): 4,93 (1,6-14,6)];
- Idade do receptor com menor sobrevida global [HR (IC 5-95%): 1,02(1-1,05)] e maior tempo de recuperação neutrofílica [HR (IC 5-95%): 0,98 (0,97-0,99)] e plaquetária [HR (IC 5-95%): 0,97 (0,96-0,98)];

- Menor DECH crônico com medula óssea como fonte de células [HR (IC 5-95%): 0,12 (0,02-0,58)] e maior idade do doador [HR (IC 5-95%): 0,9 (0,88-0,98)];
- Menor tempo para enxertia plaquetária com incompatibilidade HLA-DPB1 não permissivo [HR (IC 5-95%): 3,6 (1,6-8,1)].

A tabela 3 apresenta os resultados da análise multivariada. O modelo de seleção de variáveis identificou como preditores de sobrevida global e sobrevida livre de progressão apenas "*status*" da doença pré-transplante, idade do receptor e compatibilidade HLA-DRB1, sendo associado significativamente a pior desfecho apenas doença recaída/refratária pré-transplante e maior idade do receptor. Quando avaliado "*status*" da doença pré-transplante e compatibilidade HLA-A como preditor da incidência de recaída, apenas o primeiro esteve significativamente associado ao desfecho. Na avaliação de DECH crônico considerando como co-variáveis fonte de células e compatibilidade HLA-DRB1, apenas fonte medula óssea esteve associado a menor DECH crônico. O modelo identificou apenas a idade do receptor como variável relacionada a MNRR ou DECH agudo, contudo, sem significância estatística: [HR (IC 5-95%): 1,3 (0,9- 1,7)] e [HR (IC 5-95%): 1,2 (0,9- 1,5)], respectivamente.

Tabela 3. Análise multivariada

Variáveis	SG	SLP	IR	DECHc
Status pré-transplante				-
Remissão completa	**1**	**1**	1	
Recaída/refratário	**2,5(1,2 - 5,5)**	**2,7(1,3 -5,7)**	**3,18 (1,2-8)**	
Resposta parcial	**2,2 (1 - 4,4)**	1,8(0,9 - 4)	1,5 (0,5-5)	
Idade do receptor	**1,2 (1,01-1,5)**	**-**	-	
Compatibilidade HLA-DRB1				
Incompatível	1	1	-	1
Compatível	0,1 (0,02- 1,4)	0,2 (0,05-1,1)	-	3,8 (0,97-15)
Compatibilidade HLA-A				
Incompatível	-	-	1	
Compatível	-	-	0,3(0,08-1,5)	-
Fonte de célula				
Medula óssea				**0,1(0,02- 0,5)**
Sangue periférico	-	-	-	**1**

(IC 5-95%). SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; IR: incidência de recaída; DECHc: doença do enxerto contra hospedeiro crônica.

Para melhor entender o impacto das variáveis HLA no tempo de recuperação neutrofílica e plaquetária, avaliação das incompatibilidades no sentido rejeição também foram realizadas. Nas análises multivariadas, relaciona-se a maior

tempo para recuperação neutrofílica maior idade do receptor, incompatibilidade em HLA-DRB1 no sentido DECH, incompatibilidade HLA-DQB1 no sentido rejeição e fonte medula óssea; enquanto maior tempo para recuperação plaquetária associa-se também a maior idade do receptor e incompatibilidade HLA- DRB1 no sentido DECH além de incompatibilidade não permissiva de HLA-DPB1 no sentido DECH (Tabela 4).

Tabela 4. Análise multivariada para recuperação neutrofílica e plaquetária

Variáveis	**EN**	**EP**
Idade do receptor	**0,8 (0,6 - 0,9)**	**0,75 (0,6 - 0,9)**
Compatibilidade HLA-DRB1		
Incompatível	1	**1**
Compatível	**2,4(1,1 - 5)**	**2,2 (1,04 - 5)**
Compatibilidade HLA-A rejeição		
Incompatível	1	**-**
Compatível	0,6 (0,3 - 1,1)	
Compatibilidade HLA-DQB1 rejeição		
Incompatível	1	1
Compatível	**2,3(1,3 - 4,2)**	1,7 (0,9 - 3,3)
Heterodímero HLA-DQ receptor		
G1G2	**2 (1,08 - 3,8)**	-
G1G1	1,2 (0,5- 2,5)	
G2G2	1	
Fonte de célula		
Medula óssea	**0,6(0,4 - 1)**	-
Sangue periférico	1	
HLA-DPB1 *status*	-	
Compatível		1
Incompatibilidade DECH permissiva		1,2 (0,6 -2,4)
Incompatibilidade DECH não-permissiva		**3,6 (1,5 - 8,3)**
B *leader*		
Compatível	-	0,6 (0,3 - 1)
Incompatível		1

HR (IC 5-95%). EN: recuperação neutrofílica; EP: recuperação plaquetária.

4 DISCUSSÃO

A proporção de pacientes brasileiros submetidos ao transplante haploidêntico de medula óssea cresceu de 11% em 2012 para 44% em 2023 no Brasil, tornando-se a principal modalidade de transplante alogênico realizada no país.[51] Como ainda não é bem definido quais variáveis impactam nos desfechos desta modalidade de transplante, esta análise retrospectiva dos transplantes de medula óssea haploidênticos realizados entre 2010 e 2023 em centro único brasileiro possui importância ao comprovar não apenas os bons desfechos desta modalidade de transplante, mas investigar o impacto das características imunogenéticas e clínicas entre doadores e receptores desta população nos desfechos.

Observamos que, em nossa população, a sobrevida ao transplante haploidêntico com ciclofosfamida pós-transplante está relacionado principalmente às características do receptor como idade ao transplante e *status* da doença. Associação entre maior idade do receptor, doenças de alto risco, classificadas pelo DRI, ou doenças em atividade ao transplante com piores sobrevida global, sobrevida livre de progressão e maior recaída já foram descritos previamente na literatura.[75–78] Estudo avaliando desfechos das leucemias agudas transplantadas entre 2014 a 2018 nos diversos centros brasileiros baseado nos dados enviados ao CIBMTR apresenta também excelentes resultados quando realizado em primeira remissão, demonstrando que o sucesso do transplante alogênico está muito relacionado a sua realização em fase ideal da doença e justificando importante vantagem em se ter um doador de rápido acesso como no transplante haploidêntico.[79]

Diversos trabalhos evidenciaram melhores desfechos do transplante associado a doadores mais jovens[57,80,81] ou filhos doando para pais,[82] contudo McCurdy et al.,[77] demonstra que o efeito da idade do doador na sobrevida após transplante haploidêntico é negativado pela idade do paciente visto que receptores mais velhos apresentavam piores desfechos quando comparados a receptores mais jovens mesmo quando ambos recebiam enxertos de doadores menores de 30 anos. Como a maioria de nossa população está acima de 50 anos e recebeu transplantes de irmãos ou filhos com idade mediana de 30 anos, não termos encontrado nenhuma associação significativa entre idade do doador e os desfechos poderia ser justificado. Inicialmente, Fuchs et al.,[58] também não encontra associação entre idade do doador

com desfechos ao analisar mais de 1400 transplantes haploidênticos, porém reanálise do banco de dados feita por Mehta et al., considerando a idade do doador como variável contínua sugere que a idade do doador possui sim importância ao reduzir inclusive a importância dos fatores HLA na sobrevida livre de progressão.[83]

A associação entre fonte de células periféricas e maior DECH crônico já foi descrito em outros trabalhos,[47] contudo, diferente do estudo citado anteriormente, não encontramos associação entre fonte periférica e regime de condicionamento mieloablativo com menor recaída, como também observado em outro estudo brasileiro.[78] A associação entre maior idade do doador com menor ocorrência de DECH crônico observada na análise univariada, não se confirmou quando levado em conta outras variáveis, como já esperávamos baseado no descrito em literatura,[84] contudo poucos trabalhos avaliam as características do DECH no cenário do transplante haploidêntico com profilaxia utilizando ciclofosfamida pós-transplante. Estudo espanhol também encontra diferentes fatores de risco para ocorrência de DECH em sua população, no qual receptores acima de 60 anos apresentam menor DECH crônico em relação aos mais novos e não evidenciam associação do DECH crônico com fonte de células.[85]

Estudos mais antigos têm associado doadores do sexo feminino a maior ocorrência de DECH agudo,[86] baseado principalmente em transplantes com profilaxia padrão para DECH em cenário não haploidêntico. Contudo estudo conduzido pelo grupo do MD Anderson[60] estratifica os transplantes haploidênticos de acordo com o grau de parentesco e observa ausência de impacto no sexo do doador quando comparamos doadores de mesma geração. Outros estudos também não encontram associação entre sexo do doador com desfechos no transplante haploidêntico.[77]

Trabalho utilizando dados do comitê de leucemias agudas do EBMT encontrou maior DECH agudo e falha de enxertia associados a incompatibilidade ABO bidirecional e maior, respectivamente, entre doador e receptor,[87] contudo não encontramos relação entre incompatibilidade ABO e os desfechos analisados. Apesar de análise do banco de dados do CIBMTR em transplantes não-aparentados sugerir menor SG devido maior MNRR quando receptores soronegativos para CMV recebem medulas soropositivas para CMV,[88] nosso trabalho não foi capaz de reproduzir esta associação provavelmente pela alta taxa de soropositividade ao CMV em nossa população. Resultados semelhantes foram encontrados por McCurdy et al., ao avaliar impacto de características não-HLA em 928 transplantes haploidênticos,[77]

Ao realizar retrospectivamente a tipagem em alta resolução de todos os pacientes que passaram por um transplante haploidêntico em nossa instituição, encontramos um caso em que, devido recombinação gênica no HLA-DPB1, não havia compartilhamento de um haplótipo completo entre doador e receptor. Não houve prejuízo em enxertia ou aumento de DECH contudo reforça a importância da realização de tipagem em alta resolução do HLA classe I e II em doadores e receptores a fim de confirmar presença de pelo menos um haplótipo compartilhado.

Nosso trabalho é o primeiro a descrever grau de compatibilidade e fatores funcionais HLA em transplantes haploidênticos de medula óssea no Brasil. Apesar de possuirmos mais transplantes com compatibilidade >5/10 (51%) em nossa coorte, encontramos menor número de pacientes com mais de um lócus compatível que estudos americanos e europeus principalmente em HLA classe II (possivelmente pela maior diversidade haplotípica de nossa população).[58,59,89] Como já descrito em outros trabalhos, não observamos diferença em sobrevida global, sobrevida livre de progressão, enxertia neutrofílica ou plaquetária e ocorrência de DECH agudo e crônico entre transplantes com compatibilidade HLA 5/10 quando comparado àqueles com >5/10.[89,90] Diretriz da Sociedade Brasileira Terapia Celular e Transplante de Medula Óssea (SBTMO) orienta não haver benefício na escolha de doadores haploidênticos baseado no número de incompatibilidades HLA.[91]

Fuchs et al.,[58] sugere não ser o número de incompatibilidades o fator determinante para melhores desfechos do transplante haploidêntico, mas sim em quais loci as incompatibilidades entre doador e receptor se encontram. Segundo seu trabalho, presença de incompatibilidade em HLA-DRB1, compatibilidade no B *leader* e HLA-DPB1 não permissivo estariam associados a melhor sobrevida livre de doença, contudo nossa população não reproduziu este achado. Não conseguimos reproduzir este achado quando agrupamos as três características ou duas delas aos pares como variáveis categóricas, nem quando incluímos como variável contínua (0, 1, 2 ou os 3 fatores de risco).

O dimorfismo presente na região -21 do HLA-B (metionina ou treonina) parece estar relacionado a apresentação de antígenos via molécula não clássica HLA-E às células *natural-killer* (NK) e, portanto, impacta no risco de recaída e sobrevida global de transplantes não aparentados[92] e haploidênticos[93,94] sem aumento em DECH, contudo este benefício não foi observado em nossa população. Apesar de alguns trabalhos anteriores também descreverem associação entre

incompatibilidades em HLA classe II com redução de recaída[95] e maior sobrevida global,[96] não observamos esta associação em nosso estudo. Ausência de associação entre incompatibilidade em HLA-DRB1 com desfechos também foi descrita por Pruitt et al.,[97] em análise de 299 transplantes haploidênticos com ciclofosfamida pós transplante. Estudo do EBMT avaliando pacientes com leucemia mieloide aguda em primeira remissão que receberam transplante haploidêntico com ciclofosfamida pós-transplante também não observou diferença nos desfechos avaliados com compatibilidade B *leader* ou incompatibilidade em HLA-DRB1.[89]

Trabalho publicado por Petersdorf et al.,[59] avalia o impacto de dimorfismo no HLA-DRB1, heterodímeros de HLA-DQ e gene não clássico HLA-DM na recaída de transplantes haploidênticos. Neste trabalho, foram observadas menor recaída quando: receptor apresenta na posição 86 de suas moléculas HLA-DRB1 duas glicinas (GlyGly) e seu doador possui uma glicina e uma valina (GlyVal); quando receptor possui o heterodímero (formado pelas cadeias alfa e beta) do HLA-DQ de grupo G1G2 e seu doador possui mesmo grupo de heterodímeros; e quando doadores possuíam em resíduo 184 da cadeia alfa de HLA-DM duas argininas quando comparados a arginina e histidina. Como não dispomos de *kits* comerciais para genotipagem de HLA-DM, avaliamos apenas o dimorfismo de HLA-DRB1 e os grupos de heterodímeros de HLA-DQ, porém sem associação com recaída.

Para entender melhor os efeitos das incompatibilidades em classe II com recuperação hematológica, foi realizada avaliação da compatibilidade no sentido rejeição pois a relação das incompatibilidades neste sentido com enxertia já são conhecidas.[98] Apenas incompatibilidade de HLA-DRB1 e –DPB1 não permissiva no sentido DECH mantiveram associação com maior tempo para enxertia neutrofílica (HLA-DRB1) e plaquetária (ambas). Estudo de Zou et al., utilizando dados do CIBMTR encontra mesma associação entre incompatibilidade em HLA-DRB1 apenas no sentido DECH (não foi realizada análise de HLA-DPB1) com maior tempo de enxertia neutrofílica e plaquetária, porém atribuem o achado a potencial presença de DSA não informada pelo registro.[99] Raiola et al., possivelmente falhou em encontrar relação entre incompatibilidades HLA e tempo para enxertia por avaliar apenas no sentido rejeição.[75] Acreditamos que achado deva-se ao fenômeno de DECH medular, que leva a depleção de progenitores hematopoéticos e destruição dos nichos medulares, sendo necessária validação em estudos futuros.[100]

Atualmente, a avaliação de permissividade de HLA-DPB1 foi refinada pelo modelo *core*/não *core*, inicialmente em transplantes não aparentados com profilaxia padrão,[101] porém já com avaliação no transplante haploidêntico apresentando resultados positivos em sobrevida global,[102] sendo importante sua inclusão em avaliações futuras.

Receptores que possuíam heterodímero de HLA-DQ de grupos G1G2 apresentaram menor tempo para enxertia neutrofílica. Pacientes com heterodímeros de grupos diferentes não são capazes de realizar transdimerização da cadeia alfa de um haplótipo com a cadeia beta de outro, o que reduz o número de moléculas expressas capazes de apresentar antígeno aos linfócitos T reativos[66] levando assim a menor resposta contra enxerto e risco de rejeição. Este lócus parece ter importância no tempo de enxertia pois incompatibilidade alélica no sentido rejeição também esteve associado a menor tempo de recuperação neutrofílica.

Já é bem descrito associação entre DSA com falência de enxertia ou função pobre do enxerto e ausência de impacto com a presença de anticorpos anti-HLA não-DSA.[54] Nos casos com DSA, nosso serviço utiliza protocolo de dessensibilização proposto por Ciurea et al.,[103] quando não há disponibilidade de outros doadores e a ausência de associação entre DSA com desfechos negativos corrobora a eficácia desta estratégia.

Este trabalho possui limitações por ser um estudo retrospectivo de centro único, como o baixo número de transplantes avaliados, o que impede a avaliação de variáveis pouco representadas e impede atingir poder estatístico relevante. Possivelmente apenas estudos de registro com mais de mil transplantes possa ter poder estatístico suficiente para observar relação entre os antígenos HLA e desfechos. Além disso, nossa população foi mais heterogênea em relação às doenças de base dos pacientes em relação a literatura, incluindo ao redor de 26% de doenças linfoproliferativas crônicas, o que pode levar a desfechos diferentes do reportado. Estudos subsequentes em centros brasileiros ou utilizando banco de dados nacionais, como do registro brasileiro de doadores voluntários de medula óssea (REDOME), trarão maiores informações a cerca de nossa população miscigenada.

5 CONCLUSÕES

1. Esta análise retrospectiva dos transplantes haploidênticos com ciclofosfamida pós-transplante realizados em centro único brasileiro de 2010 a 2023 confirma os bons desfechos apresentados por esta modalidade de tratamento em pacientes com doenças onco-hematológicas, principalmente se paciente mais jovem, doença em remissão ou risco relacionado a doença baixo ou intermediário;

2. A plataforma da ciclofosfamida em altas doses como profilaxia de DECH é muito eficaz não apenas em prevenir o efeito deletério de incompatibilidades HLA, mas também de fatores não-HLA como sexo, incompatibilidade ABO e/ou tipo de condicionamento. Contudo, conforme observado neste trabalho, atenção deve ser dada a fonte de células, por ainda apresentar impacto em DECH crônico sem benefício na redução de recaída;

3. Não foi possível observar impacto do algoritmo de seleção de doador baseado em incompatibilidade de classe II, HLA-DPB1 não permissivo e B *leader* compatível na redução da sobrevida livre de doença, nem modelo de avaliação de haplótipos HLA classe II baseado no dimorfismo de HLA-DRB1 e grupos G1/G2 de heterodímero HLA-DQ em redução de recaída;

4. Com o crescimento cada vez maior do uso da ciclofosfamida pós-transplante como profilaxia de DECH nas diversas modalidades de transplante, novos algoritmos para apoio na seleção do melhor, entre vários possíveis doadores, serão criados utilizando principalmente avaliação funcional das incompatibilidades HLA.

6 ANEXOS

Anexo 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Introdução: Você está sendo convidado para participar voluntariamente do estudo intitulado “Seleção de doadores haploidênticos e impacto no desfecho dos transplantes de células tronco hematopoéticas.”, porque o senhor(a) foi submetido a transplante haploidêntico nesta instituição. Para você decidir fazer parte dele, precisará saber no que consiste sua participação, bem como das possibilidades de riscos e benefícios e confirmar sua participação através da assinatura desse termo de consentimento livre e esclarecido. Se você tiver qualquer pergunta, após ou durante a leitura desse termo, por favor, sinta se à vontade para entrar em contato com o médico responsável pela condução do estudo ou com algum profissional que participa do estudo e que possa esclarecer suas dúvidas. A decisão de fazer parte do estudo é voluntária e você pode recusar-se a participar ou retirar-se do estudo a qualquer momento sem nenhum tipo de consequência para o seu tratamento/relação profissional com a instituição. O objetivo desta pesquisa é estudar os fatores relacionados ao paciente, doador e tratamento envolvidos nas melhores respostas ao transplante alogênico haploidêntico, ou seja, quando doador não é totalmente compatível no Antígeno Leucocitário Humano (HLA). O HLA é a molécula responsável pela rejeição do transplante e, portanto, sua compatibilidade é importante para o sucesso deste tratamento. Esta análise contribuirá para melhor seleção de doadores quando várias opções estiverem disponíveis.

Procedimentos realizados neste protocolo: Este estudo é baseado na coleta de dados do paciente e seu doador, registrados em banco de dados institucional e das tipagens HLA realizadas no momento da seleção do doador para transplante. Portanto, não será necessária nenhuma coleta de sangue ou vinda adicional ao hospital para este estudo. Dados coletados e estudados são discriminados abaixo: - Paciente: doença e sua gravidade, idade, sexo, data do transplante, tipagem sanguínea ABO, infecção prévia pelo citomegalovírus (CMV), doenças pré-existentes, tipagem HLA, data, status de doença ou complicações do transplante até a última consulta; - Doador: idade, parentesco, infecção prévia por CMV, tipagem ABO e tipagem HLA; - Dados do transplante: quimioterapia utilizada antes da infusão de células tronco (chamado de

condicionamento), número de células infundidas no transplante e fonte destas células (sangue ou medula óssea).

Riscos e inconveniências: como não serão necessárias nenhuma coleta adicional de sangue ou vinda ao hospital, os riscos ao participante são mínimos. Há um pequeno risco de perda de confidencialidade, que minimizaremos através de coleta dos dados em plataforma protegida por senha acessada apenas pelos pesquisadores envolvidos no projeto e identificação dos participantes através de um número de identificação. A não aceitação deste termo, não irá de forma alguma influenciar ou alterar o seu tratamento e nem o seu relacionamento com a equipe médica e de apoio.

Benefício do estudo: não haverá nenhum benefício direto ao participante deste estudo. No entanto, os resultados deste estudo poderão beneficiar pacientes futuros através de melhor seleção de doadores para seus transplantes haploidênticos.

Direitos do participante: sua participação é voluntária e você pode retirar seu consentimento ou ainda descontinuar sua participação em qualquer momento, se assim o preferir, sem penalização e/ou prejuízo de qualquer natureza. Não haverá nenhum custo a você proveniente deste estudo, assim como não haverá qualquer tipo de remuneração pela sua participação. Entretanto, se ocorrer qualquer gasto não previsto nesse termo, você será ressarcido. Ao assinar este termo você não abre mão de nenhum direito legal, incluindo o direito de buscar indenização em caso de dano decorrente de sua participação. Se for de seu interesse, você poderá solicitar, a qualquer momento, informações sobre os achados desse estudo, assim que as análises estiverem terminadas.

Confidencialidade: A equipe do estudo terá acesso a seus dados, no entanto, seu anonimato é garantido e possíveis publicações cientificas resultantes deste estudo não o (a) identificarão em nenhuma circunstância como participante. Os dados obtidos serão tratados sob estritas condições de confidencialidade.

Ética: este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), um grupo de pessoas que zela pela proteção dos participantes de pesquisas e avalia os estudos envolvendo seres humanos em nossa instituição. Para qualquer dúvida ética e/ou relacionada a direitos do participante de pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Albert Einstein pelo telefone (11) 2151-3729, ou pelo e-mail cep@einstein,br. O Comitê funciona de segunda a sexta, das 7h às 17h e está localizado no Centro de Ensino e Pesquisa Albert Einstein – Campus Cecília e Abram Szajman, Rua Comendador Elias Jafet, 755, Piso L4, Sala 407-G /407 F – Morumbi,

São Paulo / SP - CEP:05653-000. Para qualquer dúvida relacionada ao estudo, por favor, sinta-se à vontade para entrar em contato com o responsável pela condução do estudo: Newton de Freitas Centurião pelo telefone (11) 21512112, e-mail: newton.fcenturiao@einstein.br. Reclamações, elogios e sugestões poderão ser encaminhados ao Sistema de Atendimento ao Cliente (SAC) por meio do telefone (11) 2151-0222 ou do formulário identificado como “fale conosco”, disponível na página da pesquisa clínica, ou pessoalmente. Se você foi devidamente informado de todos os detalhes relacionados ao estudo em que participará, poderá escolher uma das opções abaixo. Se você aceitar participar, você receberá automaticamente em seu e-mail informado uma cópia deste documento. É muito importante que você guarde este arquivo e sempre que tiver dúvidas, leia-o novamente e/ou entre em contato com os responsáveis pelo estudo ou com o Comitê de Ética em Pesquisa.

Anexo 2. Tabelas de análise univariada entre variáveis estudadas e desfechos clínicos

Tabela Suplementar 1. Análise univariada das diversas variáveis com sobrevida global

	Sobrevida global				
	HR (IC 5-95%)	**Valor-p**		**HR (IC 5-95%)**	**Valor-p**
DRI			Compatibilidade B *leader*		
Low	1		Não aplicável	4,52 (0,57-35,71)	0,15
Intermediate	0,92 (0,34-2,5)	0,87	*Match*	0,9 (0,47-1,73)	0,76
High	1,32 (0,48-3,6)	0,58	*Mismatch*	1	
Very high	4,3(1,13-16,2)	**0,03**	Idade receptor		
Condicionamento			Permissividade de HLA-DPB1		
Não mieloablativo	1		*Match*	1	
Intensidade reduzida	1,2 (0,54-2,67)	0,65	Permissivo	0,91 (0,44-1,89)	0,81
Mieloablativo	0,63 (0,2387 -1,7)	0,36	Não permissivo	0,51 (0,16-1,614)	0,25
Status doença pré transplante			Heterodímero de HLA-DQ receptor		
1ª Remissão completa	1		G1G2	4,61 (1,09-19,47)	**0,03**
2ª Remissão completa	0,75(0,29-1,97)	0,56	G1G1	4,11 (0,88-19,12)	0,07
Doença refratária / recaída	2,37(1,07-5,24)	**0,03**	G2G2	1	
Resposta parcial	2,08 (0,92-4,71)	0,07			
Número de células CD34+	1,07 (0,95 – 1,2)	0,2	Expressão de HLA-DRB1 receptor		
			GlyGly	1	
Fonte de células			GlyVal	0,92 (0,43-1,97)	0,84
Coleta periférica	1		ValVal	0,97 (0,35- 2,69)	0,96
Medula óssea	0,94(0,51-1,73)	0,08			
Compatibilidade sentido DECH			Sexo do doador		
5x10	1		Masculino	1	
>5x10	0,95 (0,52-1,74)	0,9	Feminino	0,87 (0,44-1,75)	0,7
HLA-A compatível			B *leader match*, DP não permissivo e DR incompatível	0,63 (0,19-2,05)	0,4
Não	1				
Sim	1,11 (0,53-2,33)	0,8	Idade do doador	1 (0,98-1,03)	0,6
HLA-B compatível			Data do transplante		
Não	1		Antes 2019	1	
Sim	1,05 (0,32-3,39)	0,9	Após 2019	0,9 (0,47-1,703)	0,74
HLA-C compatível			Compatibilidade ABO		

continua...

...continuação

Não	1		Compatível	1,5(0,2- 11)	
Sim	0,85 (0,37-1,92)	0,7	Incompatibilidade maior	1,3 (0,16-10,6)	0,6
			Incompatibilidade menor	1,5 (0,1-12,3)	0,7
HLA-DRB1 compatível			Incompatibilidade bidirecional	1	0,6
Não	1				
Sim	0,19 (0,02-1,37)	0,1	Compatibilidade CMV		
			R-/D-	1	
HLA-DQB1 compatível			R-/D+	2,4 (0,15-39,4)	0,15
Não	1		R+/D-	3,4 (0,42-28)	0,27
Sim	0,52 (0,18-1,47)	0,2	R+/D+	3 (0,41-22)	0,27
Heterodímero DQ incompatível receptor			Expressão DRB1 incompatível doador		
G1	0,8 (0,4-1,5)	0,4	Gly	0,95 (0,4-1,8)	0,8
G2	1		Val	1	0
Heterodímero DQ incompatível doador			Anticorpo anti-HLA		
G1	0,9 (0,4-1,8)	0,9	Não	1	
G2	1		Sim	1,31 (0,61-2,78)	0,5
Expressão DRB1 incompatível receptor			Presença DSA		
Gly	0,8 (0,45-1,6)	0,7	Não	1	
Val	1		Sim	2,07 (0,73-5,89)	0,2
HCT-CI	1,1(0,9-1,3)	0,2	Idade do receptor	1,02 (1 -1,05)	**0,008**

Tabela Suplementar 2. Análise univariada das diversas variáveis com sobrevida livre de progressão

	Sobrevida livre de progressão				
	HR (IC 5-95%)	**Valor-p**		**HR (IC 5-95%)**	**Valor-p**
DRI			Compatibilidade ABO		
Low	1		Compatível	1,2 (0,1-9,1)	0,8
Intermediate	1,13 (0,42-3)	0,8	Incompatibilidade maior	1,3 (0,17-10,5)	0,7
High	1,47 (0,5-4)	0,44	Incompatibilidade menor	1,3 (0,17-10,9)	0,7
Very high	10,34 (2,6-41)	**<0,001**	Incompatibilidade bidirecional	1	
Condicionamento			Compatibilidade B *leader*		
Não mieloablativo	1		Não aplicável	3,1 (0,4-24,1)	0,27
Intensidade reduzida	1 (0,48-2)	0,98	*Match*	0,89 (0,47-1,66)	0,7
Mieloablativo	0,8 (0,34-1,9)	0,62	*Mismatch*	1	
Status doença pré transplante			Compatibilidade CMV		
1ª Remissão completa	1		R-/D-	1	
2ª Remissão completa	0,8 (1,13-5)	0,64	R-/D+	0,76 (0,07-7,3)	0,8
Doença refratária / recaída	2,42 (1,13-5,18)	**0,02**	R+/D-	1 (0,27-4,1)	0,92
Resposta parcial	1,86 (0,8-4,1)	0,12	R+/D+	1 (0,3-3,6)	0,8
Fonte de células			Permissividade de HLA-DPB1		
Coleta periférica	1		*Match*	1	
Medula óssea	0,93 (0,52-1,67)	0,82	Permissivo	0,89 (0,44-1,79)	0,75
			Não permissivo	0,56(0,19-1,6)	0,28
Número de células CD34+	1 (0,9-1,1)	0,27	Idade do doador	1 (0,98-1,0)	0,74
Compatibilidade sentido DECH			Heterodímero de HLA-DQ receptor		
5x10	1		G1G2	1,8(0,76-4,58)	0,16
>5x10	0,9 (0,49-1,6)	0,7	G1G1	2 (0,76-5,6)	0,15
			G2G2	1	
HLA-A compatível					
Não	1		B *leader match*, DP não permissivo e DR incompatível	0,57 (0,17-1,8)	0,35
Sim	0,96 (0,4-2)	0,92			
HLA-B compatível			Sexo do doador		
Não	1		Masculino	1	
Sim	0,9 (0,28-2,92)	0,87	Feminino	1,1 (0,61-2,01)	0,7
HLA-C compatível			Data do transplante		
Não	1		Antes 2019	1	
Sim	0,82 (0,38-1,8)	0,63	Após 2019	0,87 (0,48-1,58)	0,65

continua...

..continuação

HLA-DRB1 compatível			Expressão DRB1 incompatível doador		
Não	1		Gly	0,8 (0,47-1,6)	0,7
Sim	0,33 (0,08-1,3)	0,12	Val	1	
HLA-DQB1 compatível			Anticorpo anti-HLA		
Não	1		Não	1	
Sim	0,67 (0,28-1,58)	0,36	Sim	1,27 (0,63-2,57)	0,49
Heterodímero DQ incompatível receptor			Presença DSA		
G1	0,8 (0,45-1,6)	0,6	Não	1	
G2	1		Sim	2,36 (0,83-6,6)	0,1
Heterodímero DQ incompatível doador			Expressão de HLA-DRB1 receptor		
G1	0,8 (0,45-1,5)	0,6	GlyGly	1	
G2	1		GlyVal	0,74 (0,38-1,4)	0,38
			ValVal	0,5 (0,20-1,39)	0,2
Expressão DRB1 incompatível receptor					
Gly	0,9 (0,51-1,8)	0,9			
Val	1				
HCT-CI	1,1 (0,9-1,3)	0,3	Idade do receptor	1,02 (0,99-1,04)	**0,05**

Tabela Suplementar 3. Análise univariada das diversas variáveis com incidência de recaída

	Incidência de recaída				
	HR (IC 5-95%)	**Valor-p**		**HR (IC 5-95%)**	**Valor-p**
DRI			Compatibilidade ABO		
Low	1		Compatível	0,5 (0,06-4,1)	0,5
Intermediate	3,13 (0,4-24)	0,27	Incompatibilidade maior	0,7 (0,09-6,3)	0,8
High	4 (0,52 - 32)	0,18	Incompatibilidade menor	0,9 (0,113-7,8)	0,9
Very high	**52 (5-553)**	**<0,001**	Incompatibilidade bidirecional	1	
Condicionamento			Compatibilidade B *leader*		
Não mieloablativo	1		Não aplicável	1	
Intensidade reduzida	1,27 (0,4 - 3,9)	0,67	*Match*	0,5 (0,2- 1,16)	0,1
Mieloablativo	1,44 (0,4 - 4,8)	0,55	*Mismatch*	0,0-Inf	1
Status doença pré transplante			Compatibilidade CMV		
1ª Remissão completa	1		R-/D-	1	
2ª Remissão completa	1,57(0,48-5,1)	0,45	R-/D+	0,8 (0,08-8,4)	0,8
Doença refratária / recaída	4,93 (1,6-14,6)	**0,003**	R+/D-	0,3 (0,05-1,8)	0,2
Resposta parcial	2,18 (0,6-7,8)	0,23	R+/D+	0,5 (0,1-2,1)	0,4
Fonte de células			Permissividade de HLA-DPB1		
Coleta periférica	1		*Match*	1	
Medula óssea	0,78 (0,35- 1,74)	0,55	Permissivo	0,98 (0,34-2,8)	0,98
			Não permissivo	0,99 (0,26-3,7)	0,99
Número de células CD34+	1 (0,9-1,2)	0,5	Idade do doador	0,99 (0,96-1,02)	0,78
Compatibilidade sentido DECH			Heterodímero de HLA-DQ receptor		
5x10	1		G1G2	1,4 (0,44- 4,4)	0,55
>5x10	0,94 (0,41-2,14)	0,89	G1G1	2 (0,55-7)	0,3
			G2G2	1	
HLA-A compatível					
Não	1		B *leader match*, DP não permissivo e DR incompatível	0,68 (0,15-2,9)	0,6
Sim	0,35 (0,084- 1,5)	0,16			
HLA-B compatível			Sexo do doador		
Não	1		Masculino	1	
Sim	0,57 (0,07- 0,27)	0,59	Feminino	1,38 (0,61-3,1)	0,43
HLA-C compatível			Data do transplante		
Não	1		Antes 2019	1	
Sim	1,2 (0,48-3,17)	0,66	Após 2019	1,13(0,5- 2,5	0,8

continua...

...continuação

HLA-DRB1 compatível			Expressão DRB1 incompatível doador		
Não	1		Gly	0,8 (0,47-1,6)	0,7
Sim	0,61 (0,14-2,63)	0,5	Val	1	
HLA-DQB1 compatível			Anticorpo anti-HLA		
Não	1		Não	1	
Sim	1 (0,40- 2,9)	0,85	Sim	0,38 (0,59-3,8)	1,5
Heterodímero DQ incompatível receptor			Presença DSA		
G1	1,1 (0,4-2,4)	0,7	Não	1	
G2	1		Sim	3,5(1,05-12,1)	0,04
Heterodímero DQ incompatível doador			Expressão de HLA-DRB1 receptor		
G1	0,8 (0,371-1,8)	0,6	GlyGly	1	
G2	1		GlyVal	0,7 (0,3-1,7)	0,43
			ValVal	0,3 (0,06-1,44)	0,13
Expressão DRB1 incompatível receptor					
Gly	0,9 (0,41-2,1)	0,9			
Val	1				
HCT-CI	1 (0,7-1,3)	0,8	Idade do receptor	1 (0,98- 1,04)	0,4

Tabela Suplementar 4. Análise univariada das diversas variáveis com mortalidade não relacionada a recaída

	Mortalidade não relacionada a recaída				
	HR (IC 5-95%)	**Valor-p**		**HR (IC 5-95%)**	**Valor-p**
DRI			Compatibilidade ABO		
Low	1		Compatível	0-Inf	0,99
Intermediate	0,64 (0,19- 2,1)	0,4	Incompatibilidade maior	0-Inf	0,100
High	0,81 (0,24-2,7)	0,7	Incompatibilidade menor	0-Inf	0,101
Very high	2,43 (0,25- 23,3)	0,4	Incompatibilidade bidirecional	1	
Condicionamento			Compatibilidade B Leader		
Não mieloablativo	1		Não aplicável	1	
Intensidade reduzida	0,77 (0,29- 2,0)	0,61	*Match*	1,9 (0,64- 5,7)	0,23
Mieloablativo	0,5 (0,089-1,430)	0,45	*Mismatch*	11 (1,19-103,3)	0,03
Status doença pré transplante			Compatibilidade CMV		
Remissão completa	1		R-/D-	1	
Doença recaída/refratária	1,5 (0,48 -4,7)	0,47	R-/D+	0-Inf	1
Resposta parcial	2,3(0,86-6,1)	0,09	R+/D-	0-Inf	0,99
			R+/D+	0-Inf	0,99
Fonte de células			Permissividade de HLA-DPB1		
Coleta periférica	1		Match	1	
Medula óssea	1,1 (0,47- 2,6)	0,8	Permissivo	0,20 (0,025-1,7)	0,14
			Não permissivo	0,82 (0,32-2,0)	0,65
Número de células CD34+	1 (0,92-1,2)	0,3	Idade do doador	1 (0,97-1,0)	0,68
Compatibilidade sentido DECH			Heterodímero de HLA-DQ receptor		
5x10	1		G1G2	2,7 (0,62-11)	0,18
>5x10	0,84 (0,36-1,9)	0,69	G1G1	2,3 (0,44-11)	0,31
			G2G2	1	
HLA-A compatível					
Não	1		B *leader match*, DP não permissivo e DR incompatível	0,43 (0,05-3,23)	0,4
Sim	1,8 (0,75-4,5)	0,17			
HLA-B compatível			Sexo do doador		
Não	1		Masculino	1	
Sim	0,57 (0,07- 0,27)	0,59	Feminino	0,88 (0,36- 2,1)	0,7
HLA-C compatível			Data do transplante		
Não	1		Antes 2019	1	
Sim	1,2 (0,29-5,3)	0,75	Após 2019	0,6 (0,24- 1,4)	0,27

continua...

...continuação

HLA-DRB1 compatível			Expressão DRB1 incompatível doador		
Não	1		Gly	1	
Sim	0,42 (0,098-1,8)	0,24	Val	1,2 (0,46-3,1)	0,7
HLA-DQB1 compatível			Anticorpo anti-HLA		
Não	1		Não	1	
Sim	0-Inf	0,9	Sim	0,38 (0,59-3,8)	1,5
Heterodímero DQ incompatível receptor			Presença DSA		
G1	1,1 (0,4-2,4)	0,7	Não	1	
G2	1		Sim	1,02 (0,1-8,7)	0,88
Heterodímero DQ incompatível doador			Expressão de HLA-DRB1 receptor		
G1	1,1 (0,41-3,0)	0,8	GlyGly	1	
G2	1		GlyVal	0,8 (0,29- 2,1)	0,66
			ValVal	0,84 (0,23- 3,01)	0,8
Expressão DRB1 incompatível receptor					
Gly	1				
Val	1,1 (0,4-2,9)	0,8			
HCT-CI	1,1 (0,9- 1,5)	0,2	Idade do receptor	1 (0,99- 1,05)	0,06

Tabela Suplementar 5. Análise univariada das diversas variáveis com sobrevida livre de DECH ou recaída

	Sobrevida livre de DECH ou recaída				
	HR (IC 5-95%)	**Valor-p**		**HR (IC 5-95%)**	**Valor-p**
DRI			Compatibilidade ABO		
Low	1		Compatível	1,6 (0,22-12)	0,6
Intermediate	1,2 (0,47-3,3)	0,6	Incompatibilidade maior	1,4 (0,17-10)	0,7
High	1,6 (0,63-4,5)	0,3	Incompatibilidade menor	1,8 (0,23-14)	0,5
Very high	**9,1(2,3-36,1)**	**<0,001**	Incompatibilidade bidirecional	1	
Condicionamento			Compatibilidade B Leader		
Não mieloablativo	1		Não aplicável	2,6 (0,35-20,6)	0,3
Intensidade reduzida	1,1 (0,59- 2,6)	0,5	*Match*	1 (0,56-1,8)	0,9
Mieloablativo	0,96 (0,41- 2,2)	0,9	*Mismatch*	1	
Status doença pré transplante			Compatibilidade CMV		
Remissão completa	1		R-/D-	1	
Doença recaída/refratária	**2,1 (1,1- 4,3)**	**0,01**	R-/D+	0,7 (0,07-7,1)	0,7
Resposta parcial	1,7 (0,82-3,5)	1,4	R+/D-	1,4 (0,37-5,3)	0,6
			R+/D+	1,2 (0,39- 4,2)	0,6
Fonte de células			Permissividade de HLA-DPB1		
Coleta periférica	1		Match	1	
Medula óssea	0,7 (0,42- 1,2)	0,2	Permissivo	0,8 (0,3-2,1)	0,7
			Não permissivo	0,9 (0,5-1,9)	0,9
Número de células CD34+	1 (0,9- 1,1)	0,1	Idade do doador	1 (0,99- 1)	0,3
Compatibilidade sentido DECH			Heterodímero de HLA-DQ receptor		
5x10	1		G1G2	1,7 (0,74-3,9)	0,2
>5x10	0,9 (0,52-1,5)	0,7	G1G1	**2,8 (1,1-7)**	**0,02**
			G2G2	1	
HLA-A compatível					
Não	1		B *leader match*, DP não permissivo e DR incompatível	0,7 (0,25- 2)	0,5
Sim	1,1 (0,58- 2,22)	0,7			
HLA-B compatível			Sexo do doador		
Não	1		Masculino	1	
Sim	1,1 (0,4-3,1)	0,8	Feminino	1,1 (0,68- 2)	0,5
HLA-C compatível			Data do transplante		
Não	1		Antes 2019	1	
Sim	0,8 (0,4-1,7)	0,6	Após 2019	0,8 (0,47-1,4)	0,5

continua...

...continuação

HLA-DRB1 compatível			Expressão DRB1 incompatível doador		
Não	1		Gly	1	
Sim	0,4 (0,14-1,4)	0,2	Val	1 (0,57-1,8)	0,9
HLA-DQB1 compatível			Anticorpo anti-HLA		
Não	1		Não	1	
Sim	0,6 (0,3-1,5)	0,3	Sim	1,5 (0,82- 3)	0,1
Heterodímero DQ incompatível receptor			Presença DSA		
G1	1		Não	1	
G2	0,9 (0,51-1,6)	0,8	Sim	1,9 (0,67- 5)	0,2
Heterodímero DQ incompatível doador			Expressão de HLA-DRB1 receptor		
G1	1		GlyGly	1	
G2	1 (0,57-1,8)	0,9	GlyVal	0,7 (0,39-1,3)	0,3
			ValVal	0,5 (0,2-1,3)	0,2
Expressão DRB1 incompatível receptor					
Gly	1				
Val	0,9 (0,51-1,6)	0,8			
HCT-CI	1 (0,85- 1,2)	0,8	Idade do receptor	1 (0,99- 1,03)	0,08

Tabela Suplementar 6. Análise univariada das diversas variáveis com DECH agudo

	DECH agudo				
	HR (IC 5-95%)	**Valor-p**		**HR (IC 5-95%)**	**Valor-p**
DRI			Compatibilidade B Leader		
Low	1		Low	1	
Intermediate	0,97 (0,36-2,5)	0,95	Intermediate	0,97 (0,36-2,5)	0,95
High	1,8 (0,67- 4,9)	0,23	High	1,8 (0,67- 4,9)	0,23
Very high	1,35(0,26-6,9)	0,71	Very high	1,35(0,26-6,9)	0,71
			Permissividade de HLA-DPB1		
Condicionamento			*Match*	1	
Não mieloablativo	1		Permissivo	1,1 (0,85-3,9)	0,11
Intensidade reduzida	0,89 (0,41-1,9)	0,78	Não permissivo	1,4 (0,5-4,0)	0,4
Mieloablativo	0,73 (0,3-1,7)	0,48			
			Heterodímero de HLA-DQ receptor		
Status doença pré transplante			G1G2	1 (0,47-2,1)	0,96
1ª Remissão completa	1		G1G1	0,95(0,40-2,2)	0,91
2ª Remissão completa	0,7 (0,3-1,4)	0,3	G2G2	1	
Doença refratária / recaída	0,5 (0,19-1,2)	0,13			
Outra	0,5 (0,21-1,3)	0,16	Expressão de HLA-DRB1 receptor		
			GlyGly		1
Número de células CD34+	0,9 (0,89-1,1)	0,9	GlyVal	1,8 (0,8- 4,0)	0,12
			ValVal	2,3 (0,8-5,9)	0,08
Fonte de células					
Coleta periférica	1		Sexo do doador		
Medula óssea	0,93 (0,54-1,7)	0,97	Masculino	1	
			Feminino	0,76 (0,41-1,3)	0,37
Compatibilidade sentido DECH					
5x10	1		Idade do doador	1 (0,99- 1,041)	0,16
>5x10	1,1 (0,65-2,1)	0,5			
			Data do transplante		
HLA-A compatível			Antes 2019		
Não	1		Após 2019	0,7 (0,4-1,3)	0,27
Sim	0,7 (0,33- 1,5)	0,4			
HLA-B compatível			Compatibilidade ABO		
Não	1		Compatível	2,1 (0,2-15,8)	0,4
Sim	1,2 (0,4-3,4)	0,68	Incompatibilidade maior	1,1 (0,1435-9,1)	0,9

continua...

...continuação

			Incompatibilidade menor	1,4 (0,17-11,7)	0,7
HLA-C compatível			Incompatibilidade bidirecional	1	
Não	1				
Sim	0,9 (0,46- 2,14)	0,9	Compatibilidade CMV		
			R-/D-	1	
HLA-DRB1 compatível			R-/D+	2,7 (0,45-16,5)	0,2
Não	1		R+/D-	0,8 (0,22-3,3)	0,8
Sim	0,9 (0,37-2,4)	0,9	R+/D+	0,6 (0,2- 2,2)	0,5
HLA-DQB1 compatível			Expressão DRB1 incompatível doador		
Não	1		Gly	1,3 (0,71-2,4)	0,3
Sim	1 (0,49-2,14)	0,9	Val	1	
Hetrodímero DQ incompatível receptor					
G1	0,6 (0,35-1,2)	0,18	Anticorpo anti-HLA		
G2	1		Não	1	
			Sim	1,2 (0,61-2,6)	0,5
Heterodímero DQ incompatível receptor					
G1	1,4 (0,78-2,7)	0,2	Presença DSA		
G2	1		Não	1	
			Sim	0,44 (0,06-3,2)	0,42
Expressão DRB1 incompatível receptor					
Gly	0,7 (0,4-1,4)	0,4	B *leader match*, DP não permissivo e DR incompatível	0,8 (0,31-2,5)	0,8
Val	1				
HCT-CI	0,8 (0,6-1,1)	0,2	Idade do receptor	1 (0,99-1,04)	0,1

Tabela Suplementar 7. Análise univariada das diversas variáveis com DECH crônico

	DECH crônico				
	HR (IC 5-95%)	**Valor-p**		**HR (IC 5-95%)**	**Valor-p**
DRI			Compatibilidade B *leader*		
Low	1		Não aplicável	0,0000 Inf	0,99
Intermediate	0,7 (0,16- 3,8)	0,7	*Match*	5,8 (0,75-45,4)	0,09
High	0.35 (0.05- 2.5)	0,3	*Mismatch*	1	
Very high	15.9 (0.5-69.8)	0,15			
			Permissividade de HLA-DPB1		
Condicionamento			*Match*	1	
Não mieloablativo	1		Permissivo	0,6 (0,16-2,8)	0,6
Intensidade reduzida	1 (0,2-5,2)		Não permissivo	0,8 (0,13-4,8)	0,8
Mieloablativo		0,9			
			Heterodímero de HLA-DQ receptor		
Status doença pré transplante			G1G2	1,9 (0,23-17,1)	0,5
1ª Remissão completa	1		G1G1	7,2 (0,84-62,6)	0,07
2ª Remissão completa	1,1 (0,19-7,12)	0,85	G2G2	1	
Doença refratária/recaída	4,8 (1,04-22,2)	**0,04**			
Outra	0,0000 Inf	0,99	Expressão de HLA-DRB1 receptor		
			GlyGly	1	
Número de células CD34+	1,1 (0,98-1,3)	0,07	GlyVal	9,4 (0,2-3,16)	0,9
			ValVal	0,0000 Inf	0,99
Fonte de células					
Coleta periférica	1		Sexo do doador		
Medula óssea	0,12 (0,02-0,58)	**0,007**	Masculino	1	
			Feminino	0,8 (0,34-3,4)	1
Compatibilidade sentido DECH					
5x10	1		Idade do doador	0,9 (0,88-0,98)	**0,01**
>5x10	0,7 (0,24-2,4)	0,6			
			Data do transplante		
HLA-A compatível			Antes 2019	1	
Não	1		Após 2019	0,8 (0,27-2,8)	0,8
Sim	0 Inf	0,99			
HLA-B compatível			Compatibilidade ABO		
Não	1		Compatível	0 Inf	0,99
Sim	4,4 (0,9-21,5)	0,06	Incompatibilidade maior	0 Inf	0,99

continua...

...continuação

			Incompatibilidade menor	0 Inf	0,99
HLA-C compatível			Incompatibilidade bidirecional	1	
Não	1				
Sim	1,5 (0,4-0,6)	0,5	Compatibilidade CMV		
			R-/D-	1	
HLA-DRB1 compatível			R-/D+	0 Inf	1
Não	1		R+/D-	0 Inf	0,99
Sim	3,3 (0,91-12,5)	0,06	R+/D+	0 Inf	0,99
HLA-DQB1 compatível			Expressão DRB1 incompatível doador		
Não	1		Gly	1,3 (0,40-4,7)	0,6
Sim	1,6 (0,4-6,0)	0,45	Val	1	
Hetrodímero DQ incompatível receptor			Anticorpo anti-HLA		
G1	1,94 (0,54-6,8)	0,3	Não	1	
G2	1		Sim	0,8 (0,19-3,9)	0,8
Heterodímero DQ incompatível receptor			Presença DAS		
G1	0,97 (0,27-3,4)	0,9	Não	1	
G2	1		Sim	0 Inf	0,99
Expressão DRB1 incompatível receptor			B *leader match*, DP não permissivo e DR incompatível	1,5 (0,3-7,3)	0,5
Gly	3,5 (0,77-16)	0,1			
Val	1				
HCT-CI	0,9 (0,61- 1,3)	0,6	Idade do receptor	0,98 (0,95-1,02)	0,6

Tabela Suplementar 8. Análise univariada das diversas variáveis com enxertia neutrofílica

	Enxertia neutrofílica				
	HR (IC 5-95%)	**Valor-p**		**HR (IC 5-95%)**	**Valor-p**
DRI			Compatibilidade B *leader*		
Low	1		Não aplicável	1,19 (0,16-8,8)	0,8
Intermediate	1,1 (0,56-2,1)	0,7	*Match*	0,8 (0,5-1,2)	0,38
High	1,5 (0,77-3,2)	0,2	*Mismatch*	1	
Very high	0,4 (0,19-1,9)	0,6			
			Permissividade de HLA-DPB1		
Condicionamento			*Match*	1	
Não mieloablativo	1		Permissivo	1,1 (0,6-1,9)	0,6
Intensidade reduzida	1,1 (0,64-1,9)	0,4	Não permissivo	1,5 (0,76-3,3)	0,2
Mieloablativo	0,9 (0,48-1,7)	0,7			
			Heterodímero de HLA-DQ receptor		
Status doença pré transplante			G1G2	1,5 (0,8-2,7)	0,14
1ª Remissão completa	1		G1G1	0,9 (0,47-1,7)	0,8
2ª Remissão completa	0,9 (0,5-1,6)	0,8	G2G2	1	
Doença refratária/recaída	1 (0,37-3,0)	0,9			
Outra	0,9 (0,49-1,7)	0,8	Expressão de HLA-DRB1 receptor		
			GlyGly	1	
Número de células CD34+			GlyVal	1 (0,61- 1,7)	0,8
			ValVal	1,1 (0,6-2,2)	0,6
Fonte de células					
Coleta periférica	1		Sexo do doador		
Medula óssea	0,66 (0,4-1)	0,06	Masculino	1	
			Feminino	0,9 (0,62-1,5)	0,9
Compatibilidade sentido DECH					
5x10	1		Idade do doador	0,9 (0,9-1)	0,6
>5x10	0,9 (0,5-1,4)	0,7			
			Data do transplante		
HLA-A compatível			Antes 2019	1	
Não	1		Após 2019	0,95 (0,62-1,4)	0,8
Sim	0,6 (0,3-1,1)	0,1			
HLA-B compatível			Compatibilidade ABO		
Não	1		Compatível	2,2 (0,67-7,4)	0,2
Sim	0,8 (0,37-2)	0,7	Incompatibilidade maior	2,7 (0,77-9,7)	0,1

continua...

...continuação

			Incompatibilidade menor	1,4 (0,40-5,0)	0,5
HLA-C compatível			Incompatibilidade bidirecional	1	
Não	1				
Sim	0,8 (0,47-1,5)	0,5	Compatibilidade CMV		
			R-/D-	1	
HLA-DRB1 compatível			R-/D+	4,1 (0,73-23,3)	0,1
Não	1		R+/D-	1,4 (0,45-4,3)	0,56
Sim	2 (1,08-4,5)	**0,02**	R+/D+	1,1 (0,40-3,1)	0,8
HLA-DQB1 compatível			Expressão DRB1 incompatível doador		
Não	1		Gly	1,4 (0,90-2,2)	0,1
Sim	1,2 (0,6-2,1)	0,48	Val	1	
Hetrodímero DQ incompatível receptor			Anticorpo anti-HLA		
G1	1,2 (0,75-1,8)	0,4	Não	1	
G2	1		Sim	1,2 (0,7-2,1)	0,4
Heterodímero DQ incompatível receptor			Presença DSA		
G1	1,2 (0,8-2)	0,2	Não	1	
G2	1		Sim	2,1 (0,7-6,1)	0,14
Expressão DRB1 incompatível receptor			B *leader match*, DP não permissivo e DR incompatível	1,5 (0,7-3,4)	0,2
Gly	0,8 (0,5-1,3)	0,5			
Val	1				
HCT-CI	0,9 (0,8-1)	0,1	Idade do receptor	0,98 (0,97-0,99)	**0,02**

Tabela Suplementar 9. Análise univariada das diversas variáveis com enxertia plaquetária

	Enxertia plaquetária				
	HR (IC 5-95%)	**Valor-p**		**HR (IC 5-95%)**	**Valor-p**
DRI			Compatibilidade B *leader*		
Low	1		Não aplicável	2,2 (0,29-16,8)	0,4
Intermediate	0,8 (0,4-1,6)	0,6	*Match*	0,7 (0,43-1,1)	0,1
High	1,2 (0,5-2,5)	0,6	*Mismatch*	1	
Very high	0,7 (0,2-2,7)	0,6			
			Permissividade de HLA-DPB1		
Condicionamento			*Match*	1	
Não mieloablativo	1		Permissivo	1,7 (0,9-3,1)	0,08
Intensidade reduzida	0,7 (0,3-1,3)	0,3	Não permissivo	3,6 (1,6-8,1)	**0,001**
Mieloablativo	1 (0,52-1,9)	0,9			
			Heterodímero de HLA-DQ receptor		
Status doença pré transplante			G1G2	0,65 (0,35-1,19)	0,16
1ª Remissão completa	1		G1G1	0,4 (0,2-0,92)	**0,02**
2ª Remissão completa	1,7 (0,95-3)	0,07	G2G2	1	
Doença refratária / recaída	0,6 (0,30-1,1)	0,14			
Outra	1 (0,5-2)	0,3	Expressão de HLA-DRB1 receptor		
			GlyGly	1	
Número de células CD34+	0,95 (0,8-1)	0,3	GlyVal	1,1 (0,6-2)	0,5
			ValVal	1,2 (0,58-2,5)	0,5
Fonte de células					
Coleta periférica	1		Sexo do doador		
Medula óssea	1,1 (0,74-1,8)	0,4	Masculino	1	
			Feminino	1,1 (0,68-1,7)	0,69
Compatibilidade sentido DECH					
5x10	1		Idade do doador	1 (0,99-1)	0,26
>5x10	0,88 (0,5-1,4)	0,6			
			Data do transplante		
HLA-A compatível			Antes 2019	1	
Não	1		Após 2019	1 (0,6-1,6)	0,84
Sim	0,6 (0,32-1,1)	0,12			
HLA-B compatível			Compatibilidade ABO		
Não	1		Compatível	0,9 (0,27-2,9)	0,8
Sim	0,5 (0,20-1,5)	0,27	Incompatibilidade maior	0,7 (0,21-2,4)	0,6

continua...

...continuação

			Incompatibilidade menor	0,7 (0,21-2,7)	0,6
HLA-C compatível			Incompatibilidade bidirecional	1	
Não	1				
Sim	0,77 (0,40-1,4)	0,43	Compatibilidade CMV		
			R-/D-	1	
HLA-DRB1 compatível			R-/D+	1,2 (0,23-6,9)	0,7
Não	1		R+/D-	0,4 (0,13-1,4)	0,16
Sim	2 (1,018-4,2)	**0,04**	R+/D+	0,57 (0,20-1,6)	0,28
HLA-DQB1 compatível			Expressão DRB1 incompatível doador		
Não	1		Gly	1,3 (0,85-2,2)	0,2
Sim	1,3 (0,71-2,4)	0,3	Val	1	
Hetrodímero DQ incompatível receptor			Anticorpo anti-HLA		
G1	1,3 (0,8-2,1)	0,2	Não	1	
G2			Sim	1,2 (0,6-2,3)	0,4
Heterodímero DQ incompatível receptor			Presença DSA		
G1	1,2 (0,77-2)	0,3	Não	1	
G2			Sim	1,24 (0,44-3,4)	0,67
Expressão DRB1 incompatível receptor			B *leader match*, DP não permissivo e DR incompatível	2,4 (1,0-5,4)	**0,03**
Gly	1 (0,65-1,7)	0,8			
Val	1				
HCT-CI	0,8 (0,7-1)	0,2	Idade receptor	0,97 (0,96-0,98)	**<0,01**

Tabela Suplementar 10. Estudo dos anticorpos anti-HLA

Pacientes	DSA	MFI pré dessensibilização	PCCF	MFI pós dessensibilização	Enxertia neutrofílica	Enxertia plaquetária
1	Anti-HLA-DQB1*05:01	3488	Não realizado	888	17	24
2	Anti-HLA-DR10	7422	Positivo em linfócito B (Delta:352)	3283	17	29
3	Anti-HLA-DRB1*15:02 e anti-HLA-DR51	1080 / 1650	Positivo em linfócito B (Delta:196)	<500 / 722	17	27
4	anti-HLA-DR13	2318	Positivo em linfócito B (Delta:197)	<500	16	147

MFI: *mean fluorescence intensity*; PCCF: prova cruzada real por citometria de fluxo.

7 REFERÊNCIAS

1. Bazinet A, Popradi G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. Curr Oncol. 2019;26(3):187–91.

2. Balassa K, Danby R, Rocha V. Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. Br J Hosp Med (Lond). 2019;80(1):33–9.

3. Kanate AS, Majhail NS, Savani BN, Bredeson C, Champlin RE, Crawford S, et al. Indications for hematopoietic cell transplantation and immune effector cell therapy: guidelines from the american society for transplantation and cellular therapy. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26(7):1247–56.

4. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(12):1628–33.

5. Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. N Engl J Med. 2000 Sep;343(10):702–9.

6. Petersdorf EW. Genetics of graft-versus-host disease: the major histocompatibility complex. Blood Rev. 2013;27(1):1–12.

7. Henig I, Zuckerman T. Hematopoietic stem cell transplantation-50 years of evolution and future perspectives. Rambam Maimonides Med J. 2014;5(4):e0028.

8. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. Lancet. 2009;373(9674):1550–61.

9. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11(12):945–56.

10. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, 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. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(3):389–401.e1.

11. Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, et al. International, Multicenter Standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the mount sinai acute GVHD International Consortium. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(1):4–10.

12. Thorsby E. A short history of HLA. Tissue Antigens. 2009;74(2):101–16.

13. Bodmer W. A historical perspective on HLA. Immunother Adv. 2023;3(1):ltad014.

14. Shiina T, Hosomichi K, Inoko H, Kulski JK. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. J Hum Genet. 2009;54(1):15–39.

15. Hurley CK. DNA methods for HLA typing: a workbook for beginners. Washington (DC): Georgetown University School of Medicine; 2008.

16. Mangum DS, Caywood E. A clinician's guide to HLA matching in allogeneic hematopoietic stem cell transplant. Hum Immunol. 2022;83(10):687–94.

17. Terasaki PI, McClelland JD. Microdroplet assay of human serum cytotoxins. Nature. 1964;204(4962):998–1000.

18. Mayor NP, Marsh SG. HLA typing: A review of methodologies and clinical impact on haematopoietic cell transplantation. Best Pract Res Clin Haematol. 2024;37(2):101562.

19. Geo JA, Ameen R, Al Shemmari S, Thomas J. Advancements in HLA typing techniques and their impact on transplantation medicine. Med Princ Pract. 2024;33(3):215–31.

20. Torres MA, Moraes ME. Nomenclatura dos fatores do sistema HLA. Einstein (São Paulo) 2011;9(2 Pt 1):249-51.

21. Barriga F, Lima AC. Donor selection in allogeneic stem cell transplantation. Curr Opin Hematol. 2024;31(6):261–9.

22. Ruggeri A, De Wreede LC, Müller CR, Crivello P, Bonneville EF, Petersdorf EW, et al. Integrating biological HLA-DPB1 mismatch models to predict survival after unrelated hematopoietic cell transplantation. Haematologica. 2023;108(2):645–52.

23. Fleischhauer K, Shaw BE, Gooley T, Malkki M, Bardy P, Bignon JD, et al.; International Histocompatibility Working Group in Hematopoietic Cell Transplantation. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. Lancet Oncol. 2012;13(4):366–74.

24. Petersdorf EW, Malkki M, O'hUigin C, Carrington M, Gooley T, Haagenson MD, et al. High HLA-DP expression and graft-versus-host disease. N Engl J Med. 2015;373(7):599–609.

25. Mayor NP, Hayhurst JD, Turner TR, Szydlo RM, Shaw BE, Bultitude WP, et al. Recipients receiving better HLA-matched hematopoietic cell transplantation grafts, uncovered by a novel hla typing method, have superior survival: a retrospective study. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(3):443–50.

26. Mayor NP, Wang T, Lee SJ, Kuxhausen M, Vierra-Green C, Barker DJ, et al. Impact of previously unrecognized HLA Mismatches using ultrahigh resolution typing in unrelated donor hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol. 2021;39(21):2397–409.

27. Little AM, Akbarzad-Yousefi A, Anand A, Diaz Burlinson N, Dunn PP, Evseeva I, et al. BSHI guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation. Int J Immunogenet. 2021;48(2):75–109.

28. Dehn J, Spellman S, Hurley CK, Shaw BE, Barker JN, Burns LJ, et al. Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell transplantation: guidelines from the NMDP/CIBMTR. Blood. 2019;134(12):924–34.

29. Vago L, Ciceri F. Choosing the Alternative. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(11):1813–4.

30. Hourigan CS. Haplo, we have a problem. Blood. 2017;130(10):1180.

31. Khan MA, Bashir Q, Chaudhry QU, Ahmed P, Satti TM, Mahmood SK. Review of haploidentical hematopoietic cell transplantation. J Glob Oncol. 2018;4(4):1–13.

32. Szydlo R, Goldman JM, Klein JP, Gale RP, Ash RC, Bach FH, et al. Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. J Clin Oncol. 1997;15(5):1767–77.

33. Reisner Y, Kapoor N, Kirkpatrick D, Pollack MS, Dupont B, Good RA, et al. Transplantation for acute leukaemia with HLA-A and B nonidentical parental marrow cells fractionated with soybean agglutinin and sheep red blood cells. Lancet. 1981;2(8242):327–31.

34. Aversa F, Tabilio A, Velardi A, Cunningham I, Terenzi A, Falzetti F, et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. N Engl J Med. 1998;339(17):1186–93.

35. Reisner Y, Hagin D, Martelli MF. Haploidentical hematopoietic transplantation: current status and future perspectives. Blood. 2011;118(23):6006–17.

36. Handgretinger R, Lang P. The history and future prospective of haplo-identical stem cell transplantation. Cytotherapy. 2008;10(5):443–51.

37. Wang Y, Liu DH, Liu KY, Xu LP, Zhang XH, Han W, et al. Long-term follow-up of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T cell depletion for the treatment of leukemia: nine years of experience at a single center. Cancer. 2013;119(5):978–85.

38. Rizzieri DA, Koh LP, Long GD, Gasparetto C, Sullivan KM, Horwitz M, et al. Partially matched, nonmyeloablative allogeneic transplantation: clinical outcomes and immune reconstitution. J Clin Oncol. 2007;25(6):690–7.

39. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(6):641–50.

40. Jones RJ, Barber JP, Vala MS, Collector MI, Kaufmann SH, Ludeman SM, et al. Assessment of aldehyde dehydrogenase in viable cells. Blood. 1995;85(10):2742–6.

41. Meade MG, Bolaños-Meade J. The history of haploidentical stem cell transplantation: a trip from the bench to the bedside. Hematology. 2024;29(1):2346401.

42. McCurdy SR, Luznik L. How we perform haploidentical stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program). 2019;2019(1):513–21.

43. Castagna L, Crocchiolo R, Furst S, Bramanti S, El Cheikh J, Sarina B, et al. Bone marrow compared with peripheral blood stem cells for haploidentical transplantation with a nonmyeloablative conditioning regimen and post-transplantation cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(5):724–9.

44. Bashey A, Zhang MJ, McCurdy SR, St Martin A, Argall T, Anasetti C, et al. Mobilized peripheral blood stem cells versus unstimulated bone marrow as a graft source for T-cell–replete haploidentical donor transplantation using post-transplant cyclophosphamide. J Clin Oncol. 2017;35(26):3002–9.

45. Ruggeri A, Labopin M, Bacigalupo A, Gülbas Z, Koc Y, Blaise D, et al. Bone marrow versus mobilized peripheral blood stem cells in haploidentical transplants using posttransplantation cyclophosphamide. Cancer. 2018;124(7):1428–37.

46. Raiola AM, Dominietto A, Ghiso A, Di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19(1):117–22.

47. Arcuri LJ, Hamerschlak N, Rocha V, Bonfim C, Kerbauy MN. Outcomes after haploidentical hematopoietic cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide: a systematic review and meta-analysis comparing myeloablative with reduced-intensity conditioning regimens and bone marrow with peripheral blood stem cell grafts. Transplant Cell Ther. 2021;27(9):782.e1–7.

48. Arcuri LJ, Aguiar MT, Ribeiro AA, Pacheco AG. Haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide versus unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(12):2422–30.

49. Hamerschlak N. Haploidentical transplantation of hematopoietic stem cells. Rev Assoc Med Bras. 2016;62 Suppl 1:29–33.

50. Spellman SR, Xu K, Oloyede T, Ahn KW, Akhtar O, Bolon YT, et al. Current activity trends and outcomes in hematopoietic cell transplantation and cellular therapy – a report from the CIBMTR. Transplant Cell Ther. 2025;31(8):505–32.

51. Simione AJ, Silva CC, Sabaini PM, Macedo AV, Neves HR, Geraldo BL, et al. Current use and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation: brazilian summary slides – 2024. J Bone Marrow Transplant Cell Ther. 2024;5(1):228.

52. Bettinotti MP. Evolution of HLA testing for hematopoietic stem cell transplantation: importance of the candidate's antibody profile for donor selection. Hum Immunol. 2022;83(10):721–9.

53. Ciurea SO, de Lima M, Cano P, Korbling M, Giralt S, Shpall EJ, et al. High risk of graft failure in patients with anti-HLA antibodies undergoing haploidentical stem-cell transplantation. Transplantation. 2009;88(8):1019–24.

54. Kongtim P, Vittayawacharin P, Zou J, Srour S, Shaffer B, Shapiro RM, et al. ASTCT consensus recommendations on testing and treatment of patients with donor-specific anti-HLA antibodies. Transplant Cell Ther. 2024;30(12):1139–54.

55. Kongtim P, Ciurea SO. Who is the best donor for haploidentical stem cell transplantation? Semin Hematol. 2019;56(3):194–200.

56. Wang Y, Chang YJ, Xu LP, Liu KY, Liu DH, Zhang XH, et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant? Blood. 2014;124(6):843–50.

57. Ciurea SO, Al Malki MM, Kongtim P, Fuchs EJ, Luznik L, Huang XJ, et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2020;55(1):12–24.

58. Fuchs EJ, McCurdy SR, Solomon SR, Wang T, Herr MM, Modi D, et al. HLA informs risk predictions after haploidentical stem cell transplantation with posttransplantation cyclophosphamide. Blood. 2022;139(10):1452–68.

59. Petersdorf EW, McKallor C, Malkki M, He M, Spellman SR, Gooley T, et al. HLA haplotypes and relapse after hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol. 2024;42(8):886–97.

60. Mehta RS, Cao K, Saliba RM, Al-Atrash G, Alousi AM, Lontos K, et al. HLA Factors versus non-HLA factors for haploidentical donor selection. Transplant Cell Ther. 2023;29(3):189–98.

61. Pena SD, Santos FR, Tarazona-Santos E. Genetic admixture in Brazil. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2020;184(4):928–38.

62. Bochtler W, Maiers M, Bakker JN, Oudshoorn M, Marsh SG, Baier D, et al. World Marrow Donor Association framework for the implementation of HLA matching programs in hematopoietic stem cell donor registries and cord blood banks. Bone Marrow Transplant. 2011;46(3):338–43.

63. Yu N, Askar M, Wadsworth K, Gragert L, Fernández-Viña MA. Current HLA testing recommendations to support HCT. Hum Immunol. 2022;83(10):665–73.

64. Sajulga R, Bolon YT, Maiers MJ, Petersdorf EW. Assessment of HLA-DPB1 genetic variation using an HLA-DP tool and its implications in clinical transplantation. Blood Adv. 2023;7(17):4809–21.

65. Sajulga R, Bolon YT, Maiers MJ, Petersdorf EW. Assessment of HLA-B genetic variation with an HLA-B leader tool and implications in clinical transplantation. Blood Adv. 2022;6(1):270–80.

66. Petersdorf EW, Bengtsson M, Horowitz M, McKallor C, Spellman SR, Spierings E, et al.; International Histocompatibility Working Group in Hematopoietic Cell Transplantation. HLA-DQ heterodimers in hematopoietic cell transplantation. Blood. 2022;139(20):3009–17.

67. Sajulga RW Jr, Bolon YT, Maiers MJ, Petersdorf EW. A tool for the assessment of HLA-DQ heterodimer variation in hematopoietic cell transplantation. Transplant Cell Ther. 2024;30(11):1084.e1–15.

68. Armand P, Kim HT, Logan BR, Wang Z, Alyea EP, Kalaycio ME, et al. Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2014;123(23):3664–71.

69. Sorror ML, Logan BR, Zhu X, Rizzo JD, Cooke KR, McCarthy PL, et al. Prospective validation of the predictive power of the hematopoietic cell transplantation comorbidity index: a CIBMTR® study. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. 2015;21(8):1479–87.

70. Sureda A, Carpenter PA, Bacigalupo A, Bhatt VR, de la Fuente J, Ho A, et al. Harmonizing definitions for hematopoietic recovery, graft rejection, graft failure, poor graft function, and donor chimerism in allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report on behalf of the EBMT, ASTCT, CIBMTR, and APBMT. Bone Marrow Transplant. 2024;59(6):832–7.

71. Ashby D. Practical statistics for medical research. Douglas G. Altman, chapman and hall, London, 1991. No. of pages: 611. Price: £32.00. Stat Med. 1991;10(10):1635–6.

72. Colosimo EA; Giolo SR. Análise de sobrevivência aplicada. São Paulo: Edgard Blucher Ltda; 2006.

73. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. J Biomed Inform. 2009;42(2):377–81.

74. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al.; REDCap Consortium. The REDCap consortium: building an international community of software platform partners. J Biomed Inform. 2019;95:103208.

75. Raiola AM, Risitano A, Sacchi N, Giannoni L, Signori A, Aquino S, et al. Impact of HLA disparity in haploidentical bone marrow transplantation followed by high-dose cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24(1):119–26.

76. McCurdy SR, Kanakry JA, Showel MM, Tsai HL, Bolaños-Meade J, Rosner GL, et al. Risk-stratified outcomes of nonmyeloablative HLA-haploidentical BMT with high-dose posttransplantation cyclophosphamide. Blood. 2015;125(19):3024–31.

77. McCurdy SR, Zhang MJ, St Martin A, Al Malki MM, Bashey A, Gaballa S, et al. Effect of donor characteristics on haploidentical transplantation with posttransplantation cyclophosphamide. Blood Adv. 2018;2(3):299–307.

78. Lima VJ, da Silva AF, Kerbauy LN, Kerbauy MN, Lerner D, Colares M, et al. Risk factors for adverse outcomes following haploidentical hematopoietic cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide: a two-center analysis. Ann Hematol. 2022;101(8):1795–802.

79. Seber A, Arcuri LJ, Colturato VR, Souza MP, Zogbi YA, Funke V, et al. Haploidentical, matched-related, and matched-unrelated hematopoietic cell transplant for acute leukemias in the early years of haploidentical transplant implementation in a developing country with a large unrelated donor registry. Front Oncol. 2025;15:1584631.

80. Zielińska P, Wieczorkiewicz-Kabut A, Białas K, Koclęga A, Gruenpeter K, Kopińska A, et al. Donor's age influences outcome in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide - a single center experience. Ann Hematol. 2024;103(8):3095–104.

81. Silva PC, Muzzi GC, Vilela MR, Fabreti-Oliveira RA. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience, 2017 to 2021. Transpl Immunol. 2024;82:101989.

82. Canaani J, Savani BN, Labopin M, Huang XJ, Ciceri F, Arcese W, et al. Donor age determines outcome in acute leukemia patients over 40 undergoing haploidentical hematopoietic cell transplantation. Am J Hematol. 2018;93(2):246–53.

83. Mehta RS, Sparapani R, Wang T, Spellman S, Lee SJ, Petersdorf EW. Donor age matters for haploidentical HCT patients even after adjusting for HLA factors: a machine learning approach. Am J Hematol. 2025;100(5):937–40.

84. Olivieri A, Mancini G. Current approaches for the prevention and treatment of acute and chronic GVHD. Cells. 2024;13(18):1524.

85. Fonseca-Santos M, Bailen R, Lopez-Godino O, Herruzo-Delgado B, Bermudez MA, García-Cadenas I, et al.; Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular. Characterization of chronic graft-versus-host disease after haploidentical stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide: a study on behalf of GETH-TC. Transplantation. 2024;108(10):2134–43.

86. McCurdy SR, Fuchs EJ. Selecting the best haploidentical donor. Semin Hematol. 2016;53(4):246–51.

87. Canaani J, Savani BN, Labopin M, Huang XJ, Ciceri F, Arcese W, et al. Impact of ABO incompatibility on patients' outcome after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia - a report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Haematologica. 2017;102(6):1066–74.

88. Mehta RS, Aljawai YM, Al-Juhaishi T, Saultz J, Milano F, Kanakry JA, et al. Role of donor cytomegalovirus serostatus in cytomegalovirus-seronegative recipients of unrelated donor hematopoietic cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide prophylaxis. Transplant Cell Ther. 2025;31(9):672.e1–9.

89. Kharfan-Dabaja MA, Labopin M, Ayala E, Bazarbachi A, Blaise D, Vydra J, et al. Significance of degree of HLA disparity using T-cell replete peripheral blood stem cells from haploidentical donors with posttransplantation cyclophosphamide in aml in first complete hematologic remission: a study of the acute leukemia working party of the EBMT. HemaSphere. 2023;7(7):e920.

90. Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS, Kowalski J, Tsai HL, Bolaños-Meade J, et al. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16(4):482–9.

91. Fatobene G, Kerbauy MN, Hamerschlak N, Rocha V. Haploidentical stem cell transplantation. J Bone Marrow Transplant Cell Ther. 2021;2(1):28–33.

92. Petersdorf EW, Carrington M, O'hUigin C, Bengtsson M, De Santis D, Dubois V, et al.; International Histocompatibility Working Group in Hematopoietic Cell Transplantation. Role of HLA-B exon 1 in graft-versus-host disease after unrelated haemopoietic cell transplantation: a retrospective cohort study. Lancet Haematol. 2020;7(1):e50–60.

93. Solomon SR, Aubrey MT, Zhang X, Jackson KC, Roark CL, Freed BM, et al. Lineage-specific relapse prediction after haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide based on recipient HLA-B-leader genotype and HLA-C-Group KIR ligand. Transplant Cell Ther. 2022;28(9):601.e1–8.

94. Moriguchi M, Ido K, Okamura H, Nakamae M, Sakatoku K, Makuuchi Y, et al. Impacts of posttransplant cyclophosphamide dose on graft-versus-leukemia effects via HLA-B leader in HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation. Acta Haematol. 2024;147(6):661–70.

95. Solomon SR, Aubrey MT, Zhang X, Jackson KC, Morris LE, Holland HK, et al. Class II HLA mismatch improves outcomes following haploidentical transplantation with posttransplant cyclophosphamide. Blood Adv. 2020;4(20):5311–21.

96. Mehta RS, Petersdorf EW, Wang T, Lee SJ. Haploidentical versus mismatched unrelated donor hematopoietic cell transplantation: HLA factors and donor age considerations. Transplant Cell Ther. 2024;30(9):909.e1–11.

97. Pruitt A, Gao F, De Togni E, Cochran H, Godbole S, Slade M, et al. Impact of donor age and relationship on outcomes of peripheral blood haploidentical hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2023;58(8):855–62.

98. Rashidi A, DiPersio JF, Westervelt P, Abboud CN, Schroeder MA, Pusic I, et al. HLA disparity is not inconsequential in peripheral blood T-replete haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2016;51(9):1275–8.

99. Zou J, Wang T, He M, Bolon YT, Gadalla SM, Marsh SG, et al. Number of HLA-mismatched eplets is not associated with major outcomes in haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide: a center for international blood and marrow transplant research study. Transplant Cell Ther. 2022;28(2):107.e1–8.

100. Szyska M, Na IK. Bone Marrow GvHD after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Front Immunol. 2016;7:118.

101. Arrieta-Bolaños E, Crivello P, He M, Wang T, Gadalla SM, Paczesny S, et al. A core group of structurally similar HLA-DPB1 alleles drives permissiveness after hematopoietic cell transplantation. Blood. 2022;140(6):659–63.

102. Solomon SR, Aubrey MT, Bachier-Rodriguez L, Solh MM, Jackson KC, Zhang X, et al. Revised HLA-DP TCE-core permissiveness model better defines relapse risk and survival following haploidentical transplant. Transplant Cell Ther. 2024;30(6):608.e1–10.

103. Ciurea SO, Thall PF, Milton DR, Barnes TH, Kongtim P, Carmazzi Y, et al. Complement-binding donor-specific anti-HLA antibodies and risk of primary graft failure in hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(8):1392–8.

Abstract

Introduction: Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation has become the main modality of allogeneic transplantation in Brazil. However, the impact of HLA and non-HLA factors on donor selection remains uncertain, particularly in a genetically admixed population such as ours. **Purpose:** To evaluate the impact of HLA and non-HLA factors on the outcomes of haploidentical transplants performed at Einstein Israelita Hospital. **Methods:** This was a retrospective cohort study including 88 adult patients with onco-hematological diseases who underwent haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide between 2010 and 2023. High-resolution HLA typing was performed, including assessment of B-leader status, HLA-DQ heterodimers (G1/G2), HLA-DPB1 permissiveness, and manual alignment of the HLA-DRB1 residue 86 (Gly/Val). Non-HLA variables included age, sex, degree of relatedness, ABO compatibility, Karnofsky performance status, hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index (HCT-CI) and CMV serostatus of donors and recipients. Disease and transplant related variables included disease risk index, conditioning regimen, disease status at transplant, CD34+ cell count and graft source. The primary endpoint was overall survival; secondary endpoints included progression free survival, non-relapse mortality, relapse incidence, engraftment, and graft-versus-host disease. **Results:** Two-year rates of OS, PFS, NRM, and RI were 55%, 47.2%, 25.5%, and 27.3%, respectively. The incidence of acute GVHD (grade 2–4) was 31% at one year, and the incidence of chronic GVHD was 5.6% at two years. The number of HLA matches, HLA-DPB1 permissiveness, B-leader compatibility, HLA-DRB1 dimorphism, and HLA-DQ heterodimers showed no association with outcomes. In multivariable analysis, only active diseases at the time of transplant and recipient age were significantly associated with lower survival. **Conclusions:** This single-center study confirms the feasibility and favorable outcomes of haploidentical transplantation in Brazil but suggests that existing HLA mismatch models may not be predictive in our population. Nevertheless, additional multicenter studies with larger sample sizes are needed to evaluate the applicability of algorithms based on functional HLA antigen analysis in genetically admixed populations such as ours.

Keywords: Hematopoietic stem cell transplantation; Transplantation, haploidentical; Histocompatibility antigens; Bone marrow diseases; Cyclophosphamide.