Flavia Cristina Almeida Leite Figueiredo

**Complicações pulmonares relacionadas
ao transplante de medula óssea**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de mestre em Ciências

Área de concentração: Fisiopatologia
Experimental

Orientadora: Dra. Elnara Márcia Negri

São Paulo

2008

Dedicatória

Ao meu marido e minha filha que
foram muito pacientes durante a
execução desse trabalho e serviram
como minha fonte de inspiração.

Agradecimentos

À minha orientadora Dra Elnara persistente e responsável pelos meios necessários para a melhor conclusão desse trabalho.

À Dra. Valdelis Okamoto cujo auxílio foi essencial para a correta análise e interpretação dos resultados.

Aos funcionários do SAME do Hospital A C Camargo que possibilitaram o acesso aos prontuários, fato imprescindível para a elaboração deste trabalho.

À minha mãe pelo eterno apoio em todos os meus projetos.

À minha amiga Gabriela que também percorreu toda trajetória desse trabalho e de muitos projetos, agradeço por compartilhar mais uma fase de minha vida.

À minha família pelo incentivo e apoio constante para minha formação.

Aos amigos e professores pela dedicação e incentivo, convívio e amizade.

A Deus por permitir-me a satisfação de alcançar esse objetivo buscado há tanto tempo.

Enfim a todos que contribuíram para a realização deste trabalho.

Essa dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committed of Medical Journals Editors (Vancouver)*

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valeria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas

Resumo

Summary

1. Introdução.....	1
2. Objetivos.....	14
3. Material e métodos.....	15
4. Resultados.....	19
5. Discussão.....	41
6. Conclusões.....	52
5. Anexos.....	53
6. Referências.....	56

Lista de abreviaturas

APACHE – Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System

Bleo/Carm – bleomicina e/ou carmustina

DECH – doença enxerto contra hospedeiro.

DifCO – capacidade de difusão de monóxido de carbono.

DP – desvio padrão.

DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica.

GVHD – graft versus host disease.

IC – intervalo de confiança.

IOT – intubação orotraqueal.

IQR – intervalo interquartil.

IRP – insuficiência respiratória.

MO – medula óssea.

PFP – prova de função pulmonar.

QT – quimioterapia

RXT – radioterapia

SAPS – Simplified Acute Physiology Score

TMO – transplante de medula óssea.

UTI – unidade de terapia intensiva.

VM – ventilação mecânica.

VNI – ventilação não-invasiva.

Resumo

Figueiredo FCAL. *Complicações pulmonares relacionadas ao transplante de medula óssea* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.

Transplante de medula óssea (TMO) é um procedimento terapêutico que tem como o objetivo a “substituição” da medula óssea doente por outra saudável. É utilizado em pacientes oncológicos e pode representar a cura da malignidade hematológica ou o resgate da medula óssea para a continuidade do tratamento antineoplásico. No TMO são empregadas drogas com alta toxicidade que agem ao nível sistêmico e que podem causar severos danos ao organismo. Esses danos resultam em complicações diversas que irão influenciar o prognóstico e sobrevida do paciente. As complicações pulmonares são associadas a altas taxas de mortalidade, sobretudo quando a ventilação mecânica (VM) é necessária. Ainda não há consenso na literatura quanto às causas, os fatores de risco e o tratamento adequado. Este estudo teve como objetivo identificar os fatores preditivos para insuficiência respiratória (IRP) em paciente oncológicos após o TMO autólogo e investigar o impacto da ventilação não-invasiva (VNI) na evolução clínica destes pacientes. Foi realizado o levantamento retrospectivo de 161 pacientes submetidos ao TMO autólogo no Hospital A.C. Camargo entre 1995 e 2005. Houve forte associação de IRP e óbito ($p < 0,001$) e também observamos associação com mucosite ($p=0,016$) e etilismo ($p=0,036$), essa

associação permaneceu significativa na análise multivariada [mucosite ($p=0,004$) e etilismo ($p=0,02$)]. De acordo com a análise de sobrevida encontramos associação com o maior número de regimes de quimioterapia no passado ($p= 0.005$), mucosite ($p= 0.029$), etilismo ($p= 0.044$) e redução da capacidade de difusão de monóxido de carbono ($p=0.048$). Em nosso estudo a taxa de mortalidade permanece alta para aqueles pacientes que desenvolvem IRP e necessitam de VM. A VNI não demonstrou efeito protetor na sobrevida dos pacientes que evoluíram com IRP. A mucosite mostrou-se um fator de piora no prognóstico destes pacientes devendo ser agressivamente evitada e tratada. O impacto do etilismo na incidência de insuficiência respiratória (IRP) e mortalidade destes pacientes merece destaque especial com necessidade de mais pesquisas. O stress oxidativo parece ter um importante efeito causal para as complicações pulmonares após o TMO podendo ser potencializado pelo etilismo. O maior número de esquemas de quimioterapia no passado aumentou a mortalidade, isso poderia representar pacientes com neoplasias mais resistentes ao tratamento ou pacientes que foram expostos ao efeito cumulativo das drogas. A capacidade de difusão de monóxido de carbono é um teste bastante útil para prever risco de óbito.

Descritores: 1. Transplante de medula óssea 2. Neoplasias 3. Insuficiência respiratória 4. Mucosite 5. Alcoolismo 6. Pressão positiva contínua nas vias aéreas 7. Quimioterapia

Summary

Figueiredo FCAL. *Pulmonary complications related to bone marrow transplantation* [Master thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.

Bone marrow transplantation (BMT) is a therapeutic procedure to “replace” unable marrow for another healthy one. It’s used in cancer patients to cure or refresh marrow to keep the cancer treatment. Respiratory failure (RF) after BMT is associated with high mortality specially when mechanical ventilation (MV) is needed, it may be due to treatment-related toxicity, infection, or immunologic insufficiency. Many studies have trying to identify causes, predicting factors and response for the usual treatment, but until now there is no agreement in literature. The aim of this study is to identify which factors evaluated in routine anamnesis and exams pretransplant can affect the prognosis of those patients. We retrospectively collected variables in 161 consecutive cancer patients who had undergone autologous BMT. The variables obtained from the in-hospital period were submitted to univariate and multivariate stepwise logistic regression analyses. Survival analysis also was computed in 100 days follow up. There were highest association for respiratory failure (RF) with death ($p<0.001$) and we also found a significant association with alcohol abuse ($p=0.036$) and mucositis ($p=0.016$), and those variables remained statically significant in multivariate analysis [mucositis ($p=0.004$) and alcohol abuse ($p=0.02$)]. According to survival

analysis we found significance for the major number of chemotherapy regimens received in the past ($p= 0.005$), mucositis ($p= 0.029$), alcohol abuse ($p= 0.044$) and decreased monoxide carbon diffusion ($p=0.048$). In our study the mortality rate remains high for those patients who develop RF and need MV. It seems not to have impact what kind of ventilatory support is used (invasive or non-invasive ventilation). Mucositis needs special attention because treating it we can be preventing RF and decrease mortality rates. The effect of alcohol abuse in mortality rate and RF deserve a special attention because it's socially accepted and his deleterious action it's not explained. The oxidative stress seems to have an important main effect over post-transplant complications and it can be increased by alcohol abuse history. The major number of chemotherapy regimens received in the past increase mortality, it could represent patients who had baseline disease more difficult to treat, more resistant, or patients who were exposed to a cumulative side effect of drugs. Monoxide carbon diffusion is a useful test to identify the risk for death

Descriptors: 1. Bone marrow transplantation 2. Neoplasms 3. Respiratory insufficiency 4. Mucositis 5. Alcoholism 6. Continuous positive airway pressure 7. Drug therapy

Introdução

O transplante de medula óssea (TMO) é um procedimento terapêutico utilizado para tratar os pacientes que apresentam uma medula óssea (MO) não-funcionante. Em pacientes oncológicos pode representar a cura ou o resgate da medula óssea para a continuidade do tratamento antineoplásico. A elevada morbidade do procedimento limita a realização de TMO em pacientes idosos ou com grave comprometimento do estado geral (Azevedo 2000).

Os transplantes são divididos em autólogos, alogênicos e singênicos. Para os autólogos as células utilizadas são provenientes do próprio paciente. Transplantes singênicos são realizados entre irmãos gêmeos idênticos. Transplantes alogênicos utilizam um doador compatível com o receptor em termos de HLA (human leukocyte antigen) para diminuir as chances de desenvolvimento de rejeição entre a medula doada e o organismo do receptor. O fenômeno de rejeição denomina-se doença enxerto contra hospedeiro (DECH) sendo mais conhecido pela abreviação em inglês GVHD (graft versus host disease) (Baracat, Fernandes et al. 2000).

O procedimento para o TMO pode ser dividido basicamente em três fases: coleta da MO, condicionamento e recuperação medular.

Antes da infusão da nova medula os pacientes são submetidos a um regime de condicionamento que consiste em doses mieloablativas de

quimioterapia (QT) podendo ser associada à radioterapia (RXT) de corpo inteiro. Poucos dias após o TMO, a contagem de leucócitos diminui e se mantém em níveis abaixo de $200/\text{mm}^3$ por pelo menos duas semanas. Concomitantemente, a contagem de plaquetas diminui a níveis inferiores a $20.000/\text{mm}^3$. Essa severa citopenia em conjunto ao uso de drogas imunossupressivas predispõem o paciente a diversas complicações, incluindo infecções oportunistas, sangramento e GVHD (Afessa, Tefferi et al. 1992; Paz, Crilley et al. 1993; Soubani, Miller et al. 1996).

A fase de recuperação celular inicia-se após o período de aplasia medular.

As principais complicações relacionadas ao TMO são relacionadas ao período de condicionamento, conflitos imunológicos e infecções (Forman, Blume et al. 1994). Na fase precoce, que compreende os primeiros 100 dias após o TMO, existe um alto risco de infecções e sangramento e na fase tardia aumenta o risco de GVHD (para o TMO alogênico), recidiva, infecções tardias e complicações da QT ou RXT.

As infecções representam a principal causa de mortalidade tendo o risco relacionado com a intensidade e duração da imunossupressão. Esses pacientes têm o risco de contrair um grande espectro de infecções por bactérias, fungos e vírus. Na fase de recuperação da medula o risco de infecção diminui (DeVita, Hellman et al. 2001).

Hemorragia aguda é uma complicação comum após o TMO que não pode ser considerada como causa direta da mortalidade dos pacientes mas como fator negativo quanto ao prognóstico (Nevo, Swan et al. 1998).

A incidência de mucosite pode chegar a 90 – 100% em pacientes recebendo quimioterapia mieloablativa (Filicko, Lazarus et al. 2003). É relatada como um dos mais importantes efeitos colaterais por aproximadamente 42% dos pacientes tratados com altas doses de quimioterapia (Bellm, Epstein et al. 2000). Em pacientes oncológicos e neutropênicos a mucosite representa um fator de risco importante para sepse (Elting, Cooksley et al. 2003).

As complicações associadas à mucosite são desconforto oral e dor, aumento do uso de analgésicos, baixa ingesta alimentar e maior uso de nutrição parenteral, pode servir como porta para uma infecção sistêmica, atraso na administração de medicamentos, aumento do tempo e gastos da internação hospitalar, e maior mortalidade em 100 dias (Sonis, Oster et al. 2001; Worthington and Clarkson 2002; Rubenstein, Peterson et al. 2004). A severidade da mucosite depende de diferentes fatores como o tratamento antineoplásico, idade, diagnóstico, higiene oral durante o tratamento e fatores genéticos (Barasch, Peterson et al. 1995; Dodd, Miaskowski et al. 1999; Sonis and Fey 2002; Stokman, Spijkervet et al. 2006)

Diversos órgãos podem ser comprometidos de forma aguda pela toxicidade do tratamento ou ainda pelo efeito cumulativo destas drogas. Pode surgir então um quadro de insuficiência crônica com conseqüente limitação da qualidade de vida e sobrevida do paciente. Existe ainda a possibilidade do surgimento de nova neoplasia, como uma síndrome mielodisplásica ou leucemia (Lawton, Cohen et al. 1991; Paz, Crilley et al. 1992; Forman, Blume et al. 1994; Miller, Arthur et al. 1994).

COMPLICAÇÕES PULMONARES

Complicações pulmonares ocorrem em 40 a 60% dos casos e os fatores associados são o tipo e duração da imunossupressão causada pela doença e/ou tratamento e também o regime de condicionamento (Forman, Blume et al. 1994).

Essas complicações podem ser classificadas quanto à sua etiologia, se infecciosa ou não-infecciosa, e ainda quanto ao tempo de instalação. Os diagnósticos mais frequentes são edema pulmonar, hemorragia alveolar, pneumonites, pneumonias bacterianas, fúngicas e virais (Forman, Blume et al. 1994; Soubani, Miller et al. 1996).

Muitos trabalhos foram desenvolvidos para tentar identificar os fatores de risco para as complicações após o TMO porém ainda não há consenso na literatura sobre esse tema. É já comprovada alta mortalidade em pacientes que necessitam de ventilação mecânica (VM).

Toxicidade Pulmonar Relacionada ao Tratamento Quimioterápico

Pneumonite idiopática é atribuída à toxicidade da QT e RXT, aparece com incidência de 10 a 15% e uma taxa de mortalidade de 60 a 70% (Cardozo, Zoetelief et al. 1985; Forman, Blume et al. 1994; Kantrow, Hackman et al. 1997). É definida como uma lesão pulmonar difusa sem etiologia infecciosa identificada. Histologicamente há infiltrado intersticial

mononuclear associado com difusa lesão alveolar (Soubani, Miller et al. 1996). A prova de função pulmonar (PFP) tem padrão restritivo e observa-se infiltrado difuso ao raio-X. O paciente pode apresentar dispnéia, sudorese, tosse e cianose (Barret, Depledge et al. 1983).

A fisiopatologia da lesão pulmonar específica causada por cada agente quimioterápico não é geralmente conhecida, exceto da bleomicina, então diversos mecanismos mediadores têm sido propostos (DeVita, Hellman et al. 2001).

A lesão pulmonar pode culminar num quadro irreversível de fibrose pulmonar devido a alteração do balanço entre formação de colágeno e colagenólise (DeVita, Hellman et al. 2001).

O uso de QT de alta dose e transplante autólogo de MO está associado a alta incidência (39 – 64%) de toxicidade pulmonar aguda. Esta lesão pode ser persistente e induzida em parte pelo stress oxidativo que culmina numa lesão inflamatória aguda (Abushamaa, Sporn et al. 2002).

Carmustina é um agente quimioterápico que é amplamente usado em TMO autólogo. Em altas doses esta droga produz lesão pulmonar que responde ao tratamento com esteróides mas pode ser fatal particularmente se diagnosticada tardiamente. A incidência de lesão pulmonar varia muito entre os regimes, com aproximadamente 5 a 55%. A carmustina continua a ser utilizada devido ao potencial efeito antitumoral e baixa toxicidade para a mucosa gastrointestinal, um efeito colateral muito comum durante o transplante autólogo (Wilczynski, Erasmus et al. 1998; Jones, Stockerl-Goldstein et al. 2004).

A toxicidade da bleomicina tem sido conhecida desde os primeiros ensaios clínicos nos anos 60. A toxicidade pulmonar é predominantemente fibrótica e pode ser imunomediada por fator de necrose tumoral secretado por macrófagos e linfócitos. Bleomicina pode induzir a formação de radicais livres de oxigênio. Os radicais livres de oxigênio podem produzir toxicidade direta pela participação em reações de oxidação de ácidos graxos, que leva à instabilidade de membrana. Os fatores de risco para o desenvolvimento de lesão pulmonar induzida pela bleomicina parecem ser dependentes de efeito cumulativo da dose, função renal prejudicada, idade, exposição à suplementação de oxigênio, infusão endovenosa em *bolus*, metástases pulmonares ou doença pulmonar primária. O tabagismo também tem sido sugerido como fator de risco para lesão pulmonar induzida pela bleomicina. Outro fator sugerido inclui dose total, combinação com outras drogas como cisplatina e o uso de fatores de crescimento (Sleijfer 2001; Sullivan, Huddart et al. 2003; Azambuja, Fleck et al. 2005).

Toxicidade Pulmonar Relacionada ao Tratamento Radioterápico

Certos fatores são decisivos para o desenvolvimento da pneumonite clássica secundária a RXT. Em geral, a lesão pulmonar aumenta conforme o volume do tecido pulmonar irradiado. Mais que 10% do tecido pulmonar deve ser irradiado para produzir significativa toxicidade pulmonar. Esse limite parece ser atingido no tratamento de alguns pacientes com câncer de

mama, dependendo dos programas de tratamentos específicos e individuais. Os efeitos da radiação medidos pelos sinais e sintomas, alterações radiológicas e testes funcionais são proporcionais ao total de radiação utilizado no pulmão (DeVita, Hellman et al. 2001).

Além da dose total de radiação utilizada, o número de frações em que é dividido e o tempo que é realizado são fatores importantes. Quanto maior o número de frações em que a radiação é utilizada, menor é o efeito lesivo (DeVita, Hellman et al. 2001).

A pneumonite secundária à radiação pode ser dividida em precoce, intermediária e tardia baseada no tempo de curso e intensidade da lesão pela RXT. A lesão precoce (até 2 meses após RXT) é caracterizada por lesão nos pequenos vasos e capilares e subsequente desenvolvimento de congestão vascular e aumento da permeabilidade capilar. Anormalidades no estágio intermediário (2 a 9 meses) são caracterizados pela obstrução dos capilares pulmonares por plaquetas, fibrina e colágeno. As células epiteliais alveolares (primeiramente pneumócitos tipo II) se tornam hiperplásicas, e as paredes alveolares são infiltradas por fibroblastos e mastócitos. Se a lesão pela radiação é leve, essas lesões podem regredir totalmente; entretanto se a lesão é severa, segue-se a fase crônica (após 9 meses) que pode persistir ou progredir por meses ou anos. O achado histopatológico parece então ser dominado pela densa fibrose, espessando as paredes alveolares, fibrose vascular e diminuição luminal. Em alguma instância, o pulmão pode-se reduzir à metade do seu tamanho original, com uma pleura espessa e aderida (DeVita, Hellman et al. 2001).

Outras Complicações Pulmonares

Pneumonia bacteriana é uma complicação precoce comum e está relacionada ao período de leucopenia antes da recuperação medular (Soubani, Miller et al. 1996).

Pneumonias virais também são observadas e resultam da reativação de vírus endógenos latentes durante o período de imunossupressão severa, tem incidência de 10 a 40% e mortalidade de 85%. A pneumonia por citomegalovírus é uma importante infecção nos primeiros 6 meses seguintes ao TMO. Os pacientes apresentam tosse não produtiva, febre, dispnéia e hipoxemia com infiltrado intersticial difuso ao raio-X (Chien, Chan et al. 1992; Soubani, Miller et al. 1996; Humar, O'Rourke et al. 1999).

As infecções fúngicas são associadas a pneumonias em 12 a 45%, principalmente nos primeiros 30 dias após TMO. *Aspergillus* é um freqüente fator etiológico e a presença concomitante de sinusite pode sugerir esta infecção, tem mortalidade superior a 85% (Soubani, Miller et al. 1996).

O edema pulmonar aparece em torno da segunda ou terceira semana pós TMO e pode estar associado a derrames pleurais. A instalação é rápida com dispnéia, ganho de peso, estertores creptantes à ausculta pulmonar e redução da pressão parcial de oxigênio. Alterações radiológicas incluem redistribuição vascular e aumento difuso do infiltrado intersticial. É uma complicação com boa resposta ao tratamento empregado, tanto medicamentoso quanto ao suporte ventilatório (Soubani, Miller et al. 1996; Huaranga, Leyva et al. 2000).

Hemorragia alveolar é uma complicação pulmonar não-infecciosa com alta taxa de mortalidade (74%). Esta doença foi descrita inicialmente por Robbins (Robbins, Linder et al. 1989) com incidência de 21% em pacientes adultos submetidos a TMO autólogo, sendo posteriormente também observada em TMO alogênicos (Soubani, Miller et al. 1996). É uma síndrome caracterizada por dispnéia súbita e progressiva, tosse improdutiva, febre e hipoxemia, sendo que a hemoptise é um evento raro, e somente através do lavado broncoalveolar observa-se o sangramento alveolar propriamente dito, habitualmente com microbiologia negativa (Ben-Abraham, Paret et al. 2003). Aparece em torno do 12º dia pós TMO e os fatores de risco são idade maior que 40 anos, tumores sólidos, RXT de corpo inteiro, mucosite severa, insuficiência renal e trombocitopenia (Agusti, Ramirez et al. 1995; Soubani, Miller et al. 1996; Lewis, DeFor et al. 2000)

Como se pode observar os pacientes submetidos a TMO podem desenvolver um quadro de insuficiência respiratória (IRP) por diversas etiologias apresentando um quadro clínico semelhante com dispnéia, hipoxemia e infiltrado ao raio-X. O tratamento freqüentemente inclui corticoesteróides, antibióticoterapia e muitas vezes há necessidade de procedimentos de maior complexidade e medidas de suporte avançado à vida.

A necessidade de transferência de pacientes submetidos a TMO para a unidade de terapia intensiva (UTI) ocorre entre 24 a 40% para monitorização cardíaca, VM, hemodiálise ou outras formas de cuidados intensivos (Forman, Blume et al. 1994). Pacientes submetidos ao TMO com

complicações pulmonares que necessitam de UTI e intubação orotraqueal (IOT) têm pior prognóstico com taxa de mortalidade superior a 80% e pequena chance de recuperação (Torrecilla, Cortes et al. 1988; Crawford and Fisher 1992; Paz, Crilley et al. 1993; Price, Thall et al. 1998; Huaranga, Leyva et al. 2000; Staudinger, Stoiser et al. 2000).

A decisão para admissão de um paciente oncológico em UTI é complexa, sendo que fatores como as potenciais chances de cura, longo tempo de terapia paliativa e as altas taxas de morbidade e mortalidade devem ser contrabalançados (Groeger, Lemeshow et al. 1998). Esses pacientes são geralmente muito graves necessitando de exaustivas manobras de ressuscitação e, por outro lado, muitos são jovens com chances de cura definitiva através do tratamento oncológico adequado.

A admissão em UTI é associada na literatura a uma piora substancial do prognóstico dos pacientes oncológicos, mas a relutância a admiti-los não parece ser justificável, pois as taxas de mortalidade desses pacientes tem discretamente diminuído comparado às ultimas décadas (Rubendelf and Crawford 1996; Staudinger, Stoiser et al. 2000; Azoulay, Alberti et al. 2001; Barnes and Stallard 2001; Shaw, Weavind et al. 2001; Soares, Salluh et al. 2005).

Kassawneh (Kassawneh, White et al. 2002) demonstrou um resultado mais positivo para pacientes receptores de transplante de “stem cell” que necessitaram de VM com sobrevida de até 60% em seis meses após alta hospitalar. Kress et al (Kress, Christenson et al. 1999) relataram baixa mortalidade em pacientes oncológicos internados em UTI e não

identificaram a neutropenia ou TMO como fatores significativos para mortalidade a curto prazo. Scott et al (Scott, Morgan et al. 2002) também relataram sobrevida de 28% para pacientes após TMO que necessitaram de VM.

Alguns trabalhos questionam a utilidade de UTI e suporte ventilatório, pois envolvem diversos recursos tecnológicos, profissionais e financeiros tendo impacto na sobrevida dos pacientes ainda discutível (Ewing, Torres et al. 1998; Hayes, Lusu et al. 1998). Segundo Kongsgaard (Kongsgaard and Meidell 1999), apesar de ter melhorado a sobrevida dos pacientes oncológicos submetidos à VM, a qualidade de vida desses pacientes é o que deveria nortear as decisões sobre os cuidados e investimentos a serem realizados.

Outros estudos priorizam a criação de “guidelines” e “scoring systems” para orientação dos profissionais envolvidos no tratamento desses pacientes, pois identificando os fatores preditivos para as complicações após o TMO e as técnicas de tratamento mais eficazes, teríamos uma previsão mais realista dos resultados (Groeger, White et al. 1999; Klingemann 2000; Azoulay, Alberti et al. 2001; Lamas, Otheo et al. 2003; Schellongowski, Benesh et al. 2004).

Os fatores de risco para VM e os resultados obtidos após seu uso foram investigados em diversos trabalhos. Idade avançada (>21 anos), doença em atividade e baixa histocompatibilidade foram identificados por Crawford (Crawford, Schwartz et al. 1988; Crawford and Fisher 1992) como sendo os fatores de risco mais significativos para o desenvolvimento de IRP.

Jackson et al (Jackson, Tweessale et al. 1998) não identificaram nenhum fator pré-UTI preditivo para sobrevida, somente os fatores após a admissão na UTI como a quantidade de medidas de suporte, APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II), VM, drogas vasoativas e o ano de admissão na UTI tiveram significância estatística.

Evitar a IOT é o maior objetivo durante o tratamento de IRP em pacientes imunossuprimidos. A IOT é associada a lesões de vias aéreas superiores, principalmente as hemorragias e estenoses, que podem ocorrer pela presença do tubo endotraqueal e do *cuff* (Conti, Marino et al. 1998; Hilbert, Gruson et al. 2001). Mas justifica-se esta preocupação em evitar a IOT pelo fato de que a principal causa de mortalidade é atribuída às infecções oportunistas associadas a ventilação mecânica invasiva.

A ventilação mecânica não-invasiva (VNI) é a técnica de ventilação na qual uma máscara funciona como interface paciente/ventilador, em substituição às próteses endotraqueais. Tem como principais objetivos fornecer a troca gasosa adequada e reduzir o trabalho da respiração (David 2000).

A VNI é freqüentemente usada para tratamento de IRP crônica hipoxêmica. Esta modalidade de suporte ventilatório parece ser mais confortável para o paciente por diminuir a ansiedade e promover certa autonomia (Evans 2001). Não requer sedação e reduz o risco de hemorragia durante a IOT em pacientes trombocitopênicos (Conti, Marino et al. 1998).

Hilbert et al (Hilbert, Gruson et al. 2001) em um estudo prospectivo e randomizado concluíram que pacientes imunossuprimidos que evoluíram

com IRP e utilizaram precocemente VNI tiveram redução significativa das taxas de IOT e das complicações associadas, aumentando a probabilidade de sobrevida e alta hospitalar.

Antonelli (Antonelli, Conti et al. 1998) que a incidência de pneumonia em pacientes com IRP foi significativamente mais baixa no grupo com VNI que no grupo sob VM, o que suporta o uso dessa técnica em pacientes com doenças hematológicas. Já foram relatados casos de sucesso de VNI para pacientes que desenvolveram IRP relacionada à toxicidade do regime de condicionamento (Rabitsch, Staudinger et al. 1998; Ghosh, Rafique et al. 1999).

A VNI parece ser uma alternativa bastante interessante para pacientes com imunossupressão severa, como os submetidos a TMO, devido ao baixo risco de complicações e possibilidade de maiores taxas de sobrevida.

Objetivos

1- Identificar os principais fatores preditivos para IRP na fase precoce após o TMO autólogo.

2- Analisar o impacto da VNI na evolução clínica desses pacientes.

Material e Método

Tipo de Estudo: coorte retrospectivo.

Foi realizado o levantamento retrospectivo dos pacientes com idade superior a 18 anos, portadores neoplasias e que foram submetidos a TMO autólogo no Hospital A. C. Camargo de abril de 1995 e novembro de 2005, com um total de 163 prontuários. Foram excluídos dois casos que não concluíram o regime de condicionamento ou infusão de MO, resultando em 161 prontuários utilizados para esta pesquisa.

Dos prontuários dos pacientes foram extraídas informações sobre idade, sexo, história de tabagismo e etilismo, além de outras informações sobre diagnóstico e tratamento oncológico prévio (anexo I). Considerou-se etilismo o ato de ingerir bebida alcoólica, incluindo o beber socialmente, e tabagismo o hábito de fumar à época da aplicação do questionário ou já ter fumado no passado.

O diagnóstico oncológico foi classificado como malignidades hematológicas (leucemias, linfomas e mieloma múltiplo) ou tumores sólidos.

Em prontuário havia informações sobre todo o tratamento oncológico que o pacientes fora submetido antes da realização do TMO. Foi registrada a quantidade de esquemas de QT a que o paciente foi submetido previamente. Os esquemas eram compostos por vários quimioterápicos combinados e pesquisou-se especialmente a presença de bleomicina e

carmustina para classificar os esquemas quanto ao risco de toxicidade pulmonar. A toxicidade pulmonar também poderia ocorrer devido a RXT, observamos então se o paciente havia sido submetido a RXT em região torácica (frequente no tratamento de tumores de mama).

Os pacientes realizaram avaliação da capacidade pulmonar através de uma prova de função pulmonar (PFP) e avaliação da capacidade de difusão de monóxido de carbono (DifCO) para estimar a presença de pneumopatia intersticial. O resultado destes exames foi classificado como PFP normal, obstrutiva, restritiva ou mista e a DifCO como normal ou diminuída.

O regime de condicionamento foi diferenciado quanto aos quimioterápicos prescritos, classificando-os como pneumotóxicos se houve a prescrição de bleomicina e/ou carmustina (Bleo/Carm). Registramos ainda a utilização ou não de RXT de corpo inteiro como parte do condicionamento.

Investigamos o desenvolvimento de mucosite que foi diferenciada em dois grupos de acordo com a gravidade, um grupo incluía os pacientes que não desenvolveram mucosite e aqueles que desenvolveram os graus 1 e 2, e outro grupo com os pacientes que desenvolveram os graus 3 e 4.

Foram identificados os pacientes que evoluíram com IRP baseado em registros médicos, estes geralmente continham informações de piora do padrão respiratório, dispnéia, hipoxemia e piora da imagem radiológica pulmonar, não necessariamente com todos estes critérios presentes. A causa da IRP foi classificada também de acordo com as hipóteses diagnósticas registradas nas anotações médicas. Foi utilizado o índice de

gravidade fisiológica SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) (LeGall, Lemeshow et al. 1993) para as primeiras 24 horas do evento de desconforto respiratório (anexo II).

O tratamento para IRP consistia de tratamento medicamentoso e freqüentemente associava-se algum tipo de suporte ventilatório, seja o uso de ventilação mecânica invasiva (VM) ou não-invasiva (VNI). Registramos a necessidade de suporte ventilatório com o uso de VNI ou VM, assim como o tempo de utilização de cada um desses recursos (anexo III).

A necessidade de IOT para VM após a opção inicial de VNI como tratamento de IRP foi considerada como falha da VNI. Como sucesso para VNI foi considerado o grupo de pacientes que evoluiu com IRP e utilizou VNI, no entanto não necessitou de IOT e não foi a óbito

Foram registrados os casos de alta hospitalar ou óbito na primeira internação hospitalar, esta na qual foi realizado o TMO, bem como o tempo de permanência hospitalar. O seguimento desses pacientes neste estudo ocorreu até o centésimo dia após a realização do TMO.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram descritas através de suas médias e respectivos desvios - padrão ou medianas e intervalos interquartis, de acordo com suas distribuições. As variáveis categóricas foram descritas através de contagens e porcentagens. Curvas de sobrevida de toda a coorte

foram descritas pelo método de Kaplan Meier e seus estratos foram comparados, de acordo com variáveis de interesse, através do teste de *log rank*.

As variáveis do estudo, incluídas nos anexos I, II e III, foram comparadas com relação ao óbito e desenvolvimento de IRP. Para tal, aplicamos o teste de frequência do qui-quadrado (ou o teste exato de Fisher, quando apropriado). No caso de variáveis contínuas, o teste t de Student ou, dependendo da distribuição, o teste U de Mann-Whitney foram utilizados. Para todos os testes o nível de significância de 5% foi adotado.

Foram construídos modelos multivariados para a ocorrência de óbito e de IRP, através do método de regressão de Cox. Para tanto, foram selecionadas as variáveis significativas na análise das curvas de sobrevida ($p < 0,05$), pelo método *stepwise forward*, até a obtenção do modelo final. (SPSS 15.0)

Resultados

A idade média dos pacientes deste estudo foi de 38,3 anos e 46,6% eram do sexo masculino. A maioria dos casos (88,8%) utilizou um plano de assistência médica particular e não o sistema público de saúde (SUS – Sistema Único de Saúde). (Tabela 1)

Tabela 1 – Descrição das características gerais da população

Características da população	n (%)
Idade, <i>média (DP)</i>	38,3 (11,6)
Sexo	
Masculino	75 (46,6)
Feminino	86 (53,4)
Categoria de assistência médica	
Privado	143 (88,8)
SUS	18 (11,2)

O tabagismo estava presente em 28,6% e etilismo em 14,3% dos casos, porém esta informação não estava registrada em 21,1% e 22,4% dos prontuários, respectivamente. (Tabela 2)

Tabela 2 – Descrição dos hábitos de tabagismo e etilismo da população

Hábito	n (%)
Tabagismo	
Sim	46 (28,6)
Não	81 (50,3)
Sem registro	34 (21,1)
Etilismo	
Sim	23 (14,3)
Não	102 (63,4)
Sem registro	36 (22,4)

Como diagnóstico oncológico encontramos 62,7% portadores de malignidades hematológicas e 37,3% portadores de tumores sólidos. Foram agrupados como outros tumores os casos de coriocarcinomas, tumores neuroectodérmicos, sarcomas de Ewing e tumores de Wilms conforme apresentado na tabela 3.

Tabela 3 – Diferenciação do diagnóstico oncológico

Diagnóstico oncológico	n (%)
Malignidades hematológicas	
Leucemias	11 (6,8)
Linfomas	61 (37,9)
Mieloma múltiplo	29 (18)
Tumores sólidos	
Tumor de mama	37 (23)
Tumor de testículo	15 (9,3)
Outros tumores	8 (5)

Foi observado que 52,2% dos pacientes havia sido submetido a 3 ou mais esquemas de QT no passado. O tratamento com QT considerada pneumotóxica por conter bleomicina ou carmustina (Bleo/Carm) foi realizado por em 25,5% dos pacientes, sendo essa informação incompleta em 12,4% dos casos. (Tabela 4)

A RXT realizada em região torácica foi utilizada em 16,1% dos pacientes e 11,8% dos casos não possuíam esta informação registrada. (Tabela 4)

Tabela 4 – Tratamento oncológico prévio à realização do TMO

Tratamento	n (%)
QT realizada no passado	
Até 2 esquemas	84 (52,2)
3 ou mais esquemas	57 (35,4)
Sem registro	20 (12,4)
Bleo/Carm no passado	
Sim	71 (44,1)
Não	70 (43,5)
Sem registro	20 (12,4)
RXT torácica no passado	
Sim	26 (16,1)
Não	116 (72)
Sem registro	19 (11,8)

A PFP foi classificada como normal em 31,4% dos casos e a distribuição dos dados de espirometria se encontra na tabela 5. DifCO foi encontrada diminuída em 20,5% dos pacientes. Esses dados não foram encontrados nos registros médicos em 51,6% das PFP e 62,7% da DifCO. (Tabela 5)

Tabela 5 – Avaliação da capacidade pulmonar através de exames pré-TMO

Exames pré-TMO	n (%)
PFP	
Normal	55 (34,2)
Restritivo	11 (6,8)
Obstrutivo	10 (6,2)
Misto	2 (1,2)
Sem registro	83 (51,6)
DifCO	
Normal	27 (16,8)
Diminuída	33 (20,5)
Sem registro	101 (62,7)

O regime de condicionamento contendo bleomicina e/ou carmustina (Bleo/Carm) foi utilizado em 30,4% dos casos. A RXT de corpo inteiro foi utilizada em 8,1% dos pacientes no período de condicionamento. (Tabela 6)

Tabela 6 – Descrição do regime de condicionamento utilizado pela população

Condicionamento	n (%)
Bleo/Carm	
Sim	49 (30,4)
Não	112 (69,6)
RXT de corpo inteiro	
Sim	13 (8,1)
Não	146 (90,7)
Sem registro	2 (1,2)

Após a infusão de MO observamos que a incidência de pacientes que evoluíram com graus mais severos de mucosite foi de 40,4%. (Tabela 7)

Tabela 7 – Incidência de mucosite registrada após a infusão de MO

Mucosite	n (%)
Ausente, grau 1 e 2	96 (59,6)
Grau 3 e 4	65 (40,4)

A incidência de IRP foi de 17,4% na população de estudo. Observou-se que para a maioria dos pacientes (50%) não foi possível determinar a etiologia deste evento. A média do SAPS II foi de 41,4. Foi também

calculado o intervalo em dias entre a infusão de MO e o evento IRP com mediana de 8 dias. (Tabela 8)

Tabela 8 – Incidência de IRP e características deste subgrupo quanto a gravidade e etiologia.

Variável	n (%)
IRP	
Sim	28 (17,4)
Não	133 (82,6)
Causa	
Hemorragia alveolar	8 (28,6)
Sepse	6 (21,4)
Indeterminada	14 (50,0)
SAPS II, <i>média (DP)</i>	41,4 (13,9)
Dias entre TMO e IRP, <i>mediana (IQR)</i>	8 (4,2; 10)

Apenas um caso dos que desenvolveram IRP recebeu tratamento medicamentoso exclusivo, enquanto a grande maioria (27 pacientes) necessitou de algum tipo de suporte ventilatório. A VNI foi utilizada em 64,3% desses pacientes e a necessidade IOT para utilização de VM foi de 71,4%, devendo-se salientar que o houve um grupo de onze pacientes (39,3%) dos que evoluíram com IRP em que os dois tipos de suporte ventilatório foram utilizados. O tempo de utilização do suporte ventilatório foi registrado em horas para o uso de VNI e em dias para VM. Para o grupo em

que foram utilizados os dois tipos de suporte ventilatório foi calculado o intervalo em dias entre o início da VNI e a necessidade de IOT para início da VM. (Tabela 9)

A falha de VNI atribuída a intolerância do paciente ao método não foi observada e a piora do padrão respiratório foi a principal indicação de IOT para os pacientes (55,6%). O sucesso para VNI foi de 38,9%. (Tabela 9)

Tabela 9 – Tratamento utilizado para IRP e descrição do suporte ventilatório empregado

Tratamento para IRP	n (%)
Tratamento utilizado	
Exclusivamente medicamentoso	1 (3,6)
Associado a suporte ventilatório	27 (97,4)
Uso de VNI	
Sim	18 (64,3)
Não	10 (35,7)
Horas de VNI, <i>mediana (IQR)</i>	18,2 (8,9; 39,5)
Necessidade de IOT	
Sim	20 (71,4)
Não	8 (28,6)
Dias de VM, <i>mediana (IQR)</i>	3,5 (1; 7,7)

continua

Tratamento para IRP	n (%)
Falha da VNI	
Intolerância	0
Piora do padrão respiratório	10 (55,6)
IOT para procedimento cirúrgico	1 (5,6)
Sucesso de VNI	7 (38,9)
Dias entre VNI e IOT, <i>mediana (IQR)</i>	3 (2;5)

A incidência de óbito em todo o grupo foi de 10,6% e a alta hospitalar foi possível em 89,4% dos casos. A média do intervalo entre a infusão de MO e o óbito foi de 19,3 dias e entre a infusão de MO e alta hospitalar de 17,5 dias (Tabela 10). Todos os indivíduos foram acompanhados até o centésimo dia após o transplante e observou-se que a maioria dos pacientes (83,9%) sobreviveu até essa data. (Tabela 11)

Tabela 10 - Incidência de óbito e intervalos entre infusão de MO e óbito e infusão de MO e alta

Variável	n (%)
Óbito	
Sim	17 (10,6)
Não	144 (89,4)
Dias entre TMO e óbito, <i>média (DP)</i>	19,3 (12,8)
Dias entre TMO e alta, <i>média (DP)</i>	17,5 (8)

Tabela 11 - Sobrevida durante o seguimento de 100 dias após o TMO

Sobrevida	n (%)
até 29 dias	21 (13)
30 e 59 dias	4 (2,5)
60 e 99 dias	1 (0,6)
100 dias	135 (83,9)

Ao realizarmos a análise comparativa entre o grupo de pacientes que evoluiu a óbito e o que sobreviveu (Tabelas 12 e 13) não observamos diferenças significativas quanto à idade, sexo, diagnóstico oncológico, história de tabagismo, PFP prévia, RXT torácica, condicionamento com drogas pneumotóxicas, RXT de corpo inteiro no período de condicionamento, causa de IRP, SAPS II, tempo de uso de VNI e VM, intervalo em dias do início da VNI e necessidade de IOT ou intervalo em dias entre o TMO e o evento de IRP.

Houve forte associação entre óbito e a quantidade de QT realizada no passado ($p=0,006$), desenvolvimento de graus mais severos de mucosite ($p=0,038$) e desenvolvimento de IRP ($p < 0,001$). Houve uma tendência de associação entre óbito e a redução da DifCO ($p=0,063$), assim como para etilismo ($p=0,063$). Outras variáveis também tiveram associação mas estas refletem o efeito do evento IRP. Seriam elas: a necessidade de VNI, a falha deste tipo de suporte ventilatório e a necessidade de IOT para início da VM

Tabela 12 - Análise univariada para óbito da população total do estudo

	Óbito		p
	Sim	Não	
Idade, <i>média (DP)</i>	35,3 (12,4)	38,6 (11,5)	0,261
Sexo			
masculino	7 (9,3)	68 (90,7)	0,637
feminino	10 (11,6)	76 (88,4)	
Diagnóstico oncológico			
Tumores sólidos	5 (8,3)	55 (91,7)	0,479
Malignidades hematológicas	12 (11,9)	89 (88,1)	
Tabagismo			
Sim	4 (8,7)	42 (91,3)	0,769
Não	10 (12,3)	71 (87,7)	
Etilismo			
Sim	5 (21,7)	18 (78,3)	0,063
Não	8 (7,8)	94 (92,2)	
PFP prévia			
Normal	6 (10,9)	49 (89,1)	0,390
Restritivo	1 (9,1)	10 (90,9)	
Obstrutivo	1 (10)	9 (90)	
Misto	1 (50)	1 (50)	
DifCO prévia			
Normal	1 (3,7)	26 (96,3)	0,063
Diminuída	7 (21,2)	26 (78,8)	

continua

	Óbito		p
	Sim	Não	
Bleo/Carm no passado			
Sim	7 (17,1)	34 (82,9)	0,113
Não	8 (8)	92 (92)	
QT realizada no passado			
Até 2 esquemas	4 (4,8)	80 (95,2)	0,006
Mais que 3 esquemas	11 (19,3)	46 (80,7)	
RXT torácica no passado			
Sim	4 (15,4)	22 (84,6)	0,494
Não	12 (10,3)	104 (89,7)	
Condicionamento com Bleo/Carm			
Sim	6 (12,2)	43 (87,8)	0,645
Não	11 (9,8)	101 (90,2)	
RXT de corpo inteiro			
Sim	3 (23,1)	10 (76,9)	0,147
Não	14 (9,6)	132 (90,4)	
Mucosite			
Ausente, grau 1 e 2	6 (6,3)	90 (93,8)	0,038
Grau 3 e 4	11 (16,9)	54 (83,1)	
Dias entre TMO e óbito, <i>média (DP)</i>	19,3 (12,8)	0	
Dias entre TMO e alta, <i>média (DP)</i>	0	17,5 (8)	
IRP			
Sim	17 (60,7)	11 (39,3)	< 0,001
Não	0	133 (100)	

Tabela 13 - Análise univariada para óbito da população do estudo que evoluiu com IRP

	Óbito		
	Sim	Não	p
Causa da IRP			
Hemorragia alveolar	5 (29,4)	3 (27,3)	0,465
Sepse	5 (29,4)	1 (9,1)	
Indeterminada	7 (41,2)	7 (63,6)	
Uso de VNI			
Sim	11 (64,7)	7 (4,9)	< 0,001
Não	6 (35,3)	136 (95,1)	
Falha da VNI			
Sucesso	0	7 (100)	< 0,001
Piora do padrão respiratório	10 (90,9)	0	
IOT para procedimento cirúrgico	1 (9,1)	0	
Necessidade de IOT			
Sim	17 (100)	2 (1,4)	< 0,001
Não	0	141 (98,6)	
SAPS II, <i>média (DP)</i>	44,5 (13,5)	36,8 (14,7)	0,179
Horas de VNI, <i>média (DP)</i>	19,1 (18,4)	80,8 (89,3)	0,118
Dias de VM, <i>média (DP)</i>	7 (7,4)	1,5 (0,7)	0,319
Dias entre VNI e IOT, <i>média (DP)</i>	4,5 (5)	0	
Dias entre TMO e IRP, <i>média (DP)</i>	9,6 (9,4)	8,1 (4)	0,605

Ao compararmos os grupos em relação ao desenvolvimento de IRP (Tabela 14) observamos que essa foi a causa de óbito na grande maioria dos casos ($p < 0,001$). Dentre as variáveis estudadas, houve forte associação de IRP somente com o hábito de etilismo ($p = 0,036$) e com o desenvolvimento de graus mais severos de mucosite ($p = 0,016$).

Tabela 14 - Análise univariada para IRP

	IRP		p
	Sim	Não	
Idade, <i>média (DP)</i>	36,5 (13,1)	38,7 (11,3)	0,370
Sexo			
masculino	13 (17,3)	62 (82,7)	0,986
feminino	15 (17,4)	71 (82,6)	
Diagnóstico oncológico			
Tumores sólidos	9 (15)	51 (85)	0,668
Malignidades hematológicas	19 (18,8)	82 (81,2)	
Tabagismo			
Sim	10 (21,7)	36 (78,3)	0,661
Não	15 (18,5)	66 (81,5)	
Etilismo			
Sim	8 (34,8)	15 (65,2)	0,036
Não	15 (14,7)	87 (85,3)	

continua

	IRP		p
	Sim	Não	
PFP prévia			
Normal	12 (21,8)	43 (78,2)	0,435
Restritivo	1 (9,1)	10 (90,9)	
Obstrutivo	1 (10)	9 (90)	
Misto	1 (50)	1 (50)	
DifCO prévia			
Normal	6 (22,2)	21 (77,8)	0,854
Diminuída	8 (24,2)	25 (75,8)	
Bleo/Carm no passado			
Sim	10 (24,4)	31 (75,6)	0,243
Não	16 (16)	84 (84)	
QT realizada no passado			
Até 2 esquemas	12 (14,3)	72 (85,7)	0,123
Mais que 3 esquemas	14 (24,6)	13 (75,4)	
RXT torácica no passado			
Sim	5 (19,2)	21 (80,8)	0,975
Não	22 (19)	94 (81)	
Condicionamento com Bleo/Carm			
Sim	10 (20,4)	39 (79,6)	0,504
Não	18 (16,1)	94 (83,9)	
RXT de corpo inteiro			
Sim	4 (30,8)	9 (69,2)	0,194
Não	24 (16,4)	122 (86,6)	
			continua

	IRP		
	Sim	Não	p
Mucosite			
Ausente, grau 1 e 2	11 (11,5)	85 (88,5)	0,016
Grau 3 e 4	17 (26,2)	48 (73,8)	
Óbito			
Sim	17 (100)	0	< 0,001
Não	11 (7,6)	133 (92,4)	
Dias entre TMO e alta, <i>média (DP)</i>	20,2 (7,3)	17,2 (8)	0,114

Foi analisada a sobrevida da população deste estudo comparando os estratos de acordo com as variáveis que se mostraram mais significantes na análise feita acima. A seguir são apresentados os gráficos de sobrevida da população em relação ao número de esquemas de QT realizados no passado (gráfico 1), mucosite (gráfico 2), etilismo (gráfico 3) e difusão de CO (gráfico 4).

Gráfico 1. Curva de sobrevida da população do estudo diferenciada pela quantidade de esquemas de QT realizados anteriormente ao TMO ($p=0,005$).

Gráfico 2. Curva de sobrevida da população do estudo diferenciada pela gravidade observada de mucosite TMO ($p=0,029$).

Gráfico 3. Curva de sobrevida da população do estudo diferenciada por etilismo ($p = 0,044$).

Gráfico 4. Curva de sobrevida da população do estudo diferenciada pela alteração na capacidade de difusão de monóxido de carbono em exame realizado anteriormente ao TMO ($p=0,048$).

Na tabela 15 é apresentado o modelo da análise multivariada para ocorrência de óbito considerando as variáveis independentes que apresentaram maior significância ($p \leq 0,05$) na análise das curvas de sobrevida descritas anteriormente.

Tabela 15 - Variáveis independentes para o desenvolvimento ocorrência de óbito (modelo de regressão de COX).

Variável	Odds ratio	IC de 95%		p
		Menor	Maior	
QT realizada no passado	6,914	0,847	56,460	0,071
Mucosite	1,785	0,419	7,601	0,433
Etilismo	2,228	0,520	9,541	0,281
DifCO	5,637	0,671	47,362	0,111

Qui-quadrado do modelo: 10,392 e $p = 0,034$

Foi construído o modelo multivariado para o desenvolvimento de IRP considerando as variáveis independentes que tiveram maior força de associação (mucosite e etilismo) dentro da análise univariada descrita na tabela 13. Além destas, optamos por incluir a variável “QT realizada no passado” devido à significativa associação desta variável em relação ao óbito, uma vez que a maioria dos óbitos desta população foi causada por IRP. O modelo é apresentado na tabela 16.

Tabela 16 - Variáveis independentes para o desenvolvimento de IRP (modelo de regressão de COX).

Variável	Odds ratio	IC de 95%		p
		Menor	Maior	
Mucosite	2,44	1,03	5,80	0,04
Etilismo	3,11	1,25	7,75	0,02
QT realizada no passado	1,96	0,85	4,55	0,12

qui-quadrado do modelo= 11,275 e p = 0,01

Discussão

Em nosso estudo pacientes submetidos a TMO autólogo apresentaram mortalidade em torno de 10%, entretanto quando diagnosticada IRP a taxa de mortalidade aumenta drasticamente (60,7%) em concordância com a literatura (Crawford, Schwartz et al. 1988; Noble 1989; Afessa, Tefferi et al. 1992; Paz, Crilley et al. 1993; Rubendelf and Crawford 1996; Soubani, Miller et al. 1996; Ewing, Torres et al. 1998; Jackson, Tweessale et al. 1998; Price, Thall et al. 1998; Azoulay, Recher et al. 1999; Gruson, Hilbert et al. 1999; Kongsgaard and Meidell 1999; Klingemann 2000; Lewis, DeFor et al. 2000; Azoulay, Alberti et al. 2001; Shaw, Weavind et al. 2001; Diaz, Vicent et al. 2002; Kassawneh, White et al. 2002; Scott, Morgan et al. 2002; Ben-Abraham, Paret et al. 2003; Lamas, Otheo et al. 2003; Sharma, Nadrous et al. 2005; Soares, Salluh et al. 2005). A sobrevida é ainda pior quando há necessidade de suporte ventilatório, com a sobrevida de 1,4% para aqueles que receberam VM e de 4,9% para VNI. O stress oxidativo parece ter um significativo papel nas complicações após TMO e esse efeito poderia ser potencializado pelo etilismo, que foi a única variável pré-TMO identificada como um fator preditivo para IRP. Os graus mais severos de mucosite foram associados a um pior prognóstico com maior risco de IRP e óbito. Em nossa população os efeitos cumulativos da quimioterapia e DifCO foram marcadores significantes de sobrevida.

As causas de IRP na maioria dos casos não pode ser definida (50% dos casos como causa indeterminada). Essa falta de diagnóstico já foi

relatada por Sharma (Sharma, Nadrous et al. 2005) que demonstrou que a maioria dos pacientes com complicações pulmonares detectadas na autópsia não havia sido diagnosticada antes do óbito; como resultado da imprecisão do diagnóstico os pacientes transplantados podem portanto não receber o tratamento adequado para complicações pulmonares potencialmente tratáveis. As hipóteses diagnósticas encontradas no presente estudo baseavam-se nos achados radiológicos que eram relatados como imprecisos e alguns procedimentos mais invasivos e específicos (broncoscopia com lavado bronco-alveolar e biópsias, por exemplo) úteis para estabelecer o diagnóstico etiológico, não foram realizados por serem considerados de alto risco, seja por instabilidade hemodinâmica ou respiratória (quando eram necessários altos valores de pressão positiva para manter a ventilação e oxigenação adequada). De acordo com Gruson (Gruson, Hilbert et al. 1999), pacientes sem o reconhecido diagnóstico tem pior prognóstico comparado aqueles em que foi confirmada pneumonia. Essa informação evidencia a relevância de proceder o diagnóstico correto para promover um melhor tratamento e aumentar as chances de sobrevivência dessa população.

O mecanismo exato de lesão pulmonar nessa situação é bastante complexo e freqüentemente causa de doença pulmonar irreversível (Krowka and Rosenow 1985). Na literatura já foi proposto um conceito para simplificar as complicações após TMO que seriam manifestações da resposta sistêmica inflamatória (SIRS) o que sugere maiores cuidados profiláticos e no

tratamento das infecções e lesões de endotélio vascular (Takatsuka, Takemoto et al. 2000).

É um importante objetivo para os profissionais que lidam com estes pacientes identificar os fatores preditivos de mortalidade para pacientes submetidos a TMO para guiar as decisões envolvendo suporte avançado de vida, análise de custo-eficiência e qualidade de vida (Rubendelf and Crawford 1996; Huaranga, Leyva et al. 2000; Barnes and Stallard 2001).

Estudos recentes sugerem que os avanços tecnológicos e mudanças na estratégia ventilatória com maior uso de VNI trariam a redução dos índices de mortalidade nestes pacientes (Kress, Christenson et al. 1999), especialmente quando a VNI é utilizada na fase precoce da IRP (Hilbert, Gruson et al. 2001). Segundo Depuydt (Depuydt, Benoit et al. 2004) o benefício da VNI desaparece quando o paciente chega à UTI em estágios avançados de IRP. Em nosso estudo a VNI não desempenhou papel protetor na sobrevivência da população, porém devemos salientar o pequeno número de pacientes que no qual a VNI foi empregada. Devemos apontar que, apesar de não serem dados estatisticamente significativos, houveram casos de sucesso da VNI dentro de nossa população de estudo. Isso já foi observado na literatura, recentemente alguns relatos de casos evidenciaram o sucesso de VNI para o tratamento de IRP após TMO (Rabitsch, Staudinger et al. 1998; Ghosh, Rafique et al. 1999). O pequeno número de pacientes nos trabalhos com VNI em pacientes transplantados é um problema comum que dificulta a comprovação estatística do benefício desta técnica de tratamento.

Identificamos como fatores preditivos para IRP os graus mais severos de mucosite e o etilismo.

A mucosite é uma complicação freqüente nos pacientes submetidos a TMO e no presente estudo a incidência observada de 40,4% dos graus mais severos foi inferior ao apresentado na literatura (66%) para a mesma população (Bellm, Epstein et al. 2000). A mucosite é associada a maior risco de infecção e colonização da mucosa oral, além da possibilidade de alteração da deglutição, o que favorece a aspiração pulmonar (Soubani, Miller et al. 1996). Não foi possível estabelecer associação entre pacientes com mucosite e a infecção pulmonar na população estudada, isso devido a dificuldade de estabelecer um diagnóstico preciso para IRP. E também não foi um fator de insucesso para VNI, pois não observamos casos de intolerância à máscara de VNI; e mesmo quando relatada dificuldade de uso de máscara facial o uso da máscara nasal permitiu a continuidade da assistência ventilatória. No entanto, cabe ressaltar que após a infusão de MO o desenvolvimento de graus mais severos de mucosite foi associado a IRP e ao óbito, o que nos remete à necessidade de redobrar a atenção nestes pacientes e combater a mucosite o mais precoce e eficazmente possível. Tal relevância já pode ser observada nos estudos mais recentes sobre este tema.

Nos últimos anos tem-se estudado novos modelos para os mecanismos básicos de progressão e cura da mucosite, além de novas propostas de tratamento (Rubenstein, Peterson et al. 2004). Evidências suportam o conceito de que todas as células e tecidos da mucosa oral,

incluindo a matriz extracelular contribuem para o mecanismo de lesão (Handschel, Prott et al. 1999; Sonis, Peterson et al. 2000; Paris, Fuks et al. 2001; Sonis, Elting et al. 2004). Ainda sugere-se a relação entre as citocinas pró-inflamatórias e a toxicidade da mucosa (Sonis, Peterson et al. 2000)

Outra importante observação de nosso estudo se refere aos efeitos do etilismo nestes pacientes. O etilismo foi associado ao desenvolvimento de IRP e ao óbito. É interessante notar que não houve associação entre IRP e tabagismo. A maioria dos profissionais se preocupa com a história de tabagismo por presumir que este paciente estaria predisposto a maior risco de complicações pulmonares por apresentar disfunção prévia dos mecanismos de defesa pulmonar. Pouca importância se dá, na maioria dos centros, a história de etilismo nos pacientes em preparo para TMO. O álcool é uma das drogas mais comumente utilizadas em todo o mundo e seus efeitos deletérios ainda não são bem conhecidos, mas já são associadas à alta mortalidade (Esper, Burnham et al. 2006).

O álcool tem sido citado como fator de risco para pneumonia desde o início do século passado, porém este risco era largamente atribuído às alterações ou disfunções de vias aéreas superiores como a colonização de orofaringe com bactérias gram-negativas e o óbvio risco de aspiração durante a enebriação. Esta visão dos efeitos do álcool sobre o pulmão foi modificada nas últimas décadas quando o etilismo foi associado a maior risco para o desenvolvimento de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) em pacientes críticos (Joshi and Guidot 2007).

Vários são os mecanismos que tentam explicar a ação do álcool sobre o pulmão. Atualmente estudos sobre o stress oxidativo ajudam a compreender a fisiopatologia envolvida nesse processo. Pode haver predisposição a infecções e, uma vez estabelecida a infecção, há maior risco de complicações sistêmicas (O'Brien, Lu et al. 2007). Jensen^{***} et al apud Esper (Esper, Burnham et al. 2006) examinaram o efeito do etilismo em pacientes com status semelhantes na admissão da UTI e encontraram o dobro do risco para o etilista. Em adultos com choque séptico, o etilismo é associado com aumento na incidência de SDRA e o desenvolvimento de disfunção de diversos órgãos. Entretanto a ingestão de álcool não causa SDRA e sim predispõe o paciente ao desenvolvimento de lesão pulmonar por múltiplos mecanismos (Esper, Burnham et al. 2006).

Esses mecanismos incluem as alterações e disfunções de vias aéreas superiores com a colonização da mucosa e diminuição dos reflexos de tosse, diminuição do clearance mucociliar, lesão dos macrófagos, diminuição da síntese de surfactante, aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar e ativação do remodelamento tecidual (Esper, Burnham et al. 2006; Joshi and Guidot 2007). O álcool induz o stress oxidativo (através da via angiotensina II) e a disfunção do epitélio alveolar associada a depleção do antioxidante glutathione dentro do espaço alveolar, deixando o pulmão mais susceptível a lesão edematosa em resposta a um stress agudo como sepse ou trauma (Joshi and Guidot 2007).

^{***} Jensen NH, Dragsted L, Christensen JK, Jorgensen JC, Qvist J. Severity of illness and outcome of treatment in alcoholic patients in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1988; 15: 19-22

Uma revisão sistemática (Hoodin and Weber 2003) sobre os efeitos dos fatores psicossociais, que incluem etilismo e tabagismo, na sobrevida de pacientes após TMO mostrou que na literatura ainda não há subsídio suficiente para estabelecer associação entre tais fatores, evidenciando problemas com o desenho e tamanho da amostra. Em um estudo retrospectivo sobre o prognóstico após TMO (Chang, Antin et al. 1997) o etilismo foi agrupado com outras substâncias em uma variável denominada “substance abuse”, essa variável apresentou um efeito adverso na sobrevida da população. Outro estudo prospectivo sobre TMO alogênico para tratamento de leucemia mieloide crônica (Chang, Orav et al. 2004) não evidenciou nenhuma associação entre sobrevida e álcool ou uso de outras substâncias, deve-se salientar que por pesquisar uma população muito específica há maiores limitações na validade externa do estudo. Acreditamos que nossa observação do aumento do risco de IRP e óbito nos pacientes etilistas em TMO tenha grande relevância para a prática clínica assim como para a estimativa de prognóstico destes pacientes.

Foram ainda identificados fatores que influenciaram a sobrevida da população estudada mas que estatisticamente não tiveram associação com IRP.

Os efeitos tardios da QT não são facilmente mensurados e permanece a indagação de qual seria o impacto do tratamento oncológico prévio na instalação de quadros de disfunção pulmonar pós-TMO. A dificuldade de comparação entre os tratamentos pode ser atribuída a diversos fatores como por exemplo: diferenças do diagnóstico oncológico e

do estadiamento, tratamento adjuvantes, grande possibilidade de combinação dos quimioterápicos, dose das drogas além de alterações do esquema proposto devido a intolerância do paciente. A toxicidade pulmonar de regimes comumente empregados para tratamento de câncer de mama já foi relacionada à ativação do stress oxidativo via glutathione (Abushamaa, Sporn et al. 2002). Optamos por quantificar os esquemas realizados anteriormente ao TMO para observar se havia associação entre a quantidade de drogas empregadas e a instalação de IRP e/ou óbito. Observamos forte associação entre a ocorrência de óbito e a quantidade de esquemas de QT empregados antes da realização do TMO e podemos supor que isso seria atribuído ao efeito cumulativo das drogas.

Apesar de bem conhecida a toxicidade pulmonar da bleomicina (White and Stover 1984; Sleijfer 2001; Sullivan, Huddart et al. 2003; Sayed-Ahmed, Mansour et al. 2004; Azambuja, Fleck et al. 2005; Moore, Ballinger et al. 2005) não foi observada associação com IRP ou óbito na população estudada. Isso pode ter ocorrido talvez pela baixa incidência desse quimioterápico entre os participantes do estudo.

A DifCO tem sido considerada como o melhor índice funcional preditivo para complicações pós-operatórias em pacientes submetidos à pneumectomia por tumor de pulmão (Wang 2003). O mesmo desempenho foi observado para a morbidade em pacientes submetidos a cirurgias de ressecção pulmonar após QT neoadjuvante (Takeda, Funakoshi et al. 2006). Para pacientes submetidos ao TMO a PFP é freqüentemente realizada tentando prever as complicações respiratórias. Anormalidades da função

respiratória podem ocorrer como resultado da toxicidade da quimiorradiação, fraqueza muscular ou do envolvimento de estruturas torácicas por neoplasias (Crawford and Fisher 1992). Muitos trabalhos que avaliam a toxicidade pulmonar do tratamento antineoplásico sugerem a avaliação da DifCO para mensurar a disfunção pulmonar induzida bem como a resposta aos possíveis tratamentos, geralmente corticoesteróides (White and Stover 1984; Rosenow, Swensen et al. 1992; Kalaycioglu, Kavuru et al. 1995; Chap, Shpiner et al. 1997; Wilczynski, Erasmus et al. 1998; Fanfula, Pedrazzoli et al. 2000; Rossi, Erasmus et al. 2000; Lind, Marks et al. 2002; Dimopoulou, Efstathiou et al. 2004). Segundo Wilczynski (Wilczynski, Erasmus et al. 1998) pacientes com sintomas (tosse e dispnéia) após TMO apresentaram redução da DifCO mais rápida e severa. Estudos mais recentes tem inclusive correlacionado a redução da DifCO com o aumento do oxido nítrico exalado tentando avaliar o stress oxidativo que estaria envolvido na gênese da síndrome da pneumopatia intersticial (Quershi, Girgis et al. 2004). Em nosso estudo observamos que os pacientes que tinham diminuição prévia da DifCO apresentaram maior risco de ocorrência de óbito após TMO. Essa observação está de acordo com a literatura (Crawford and Fisher 1992).

Para tentar avaliar a gravidade dos pacientes deste estudo o índice prognóstico SAPS II foi utilizado. Apesar de ter sido o índice com melhor desempenho para prever mortalidade de pacientes oncológicos, segundo Schellongowski (Schellongowski, Benesh et al. 2004), o SAPS II não se mostrou como um bom índice preditivo para óbito ou IRP em nosso estudo. Pelos valores obtidos no presente estudo, observamos semelhança entre os

grupos com e sem IRP assim como para os indivíduos que foram a óbito e os sobreviventes. Esse mau desempenho do índice SAPS II pode ser atribuído ao fato de ser um trabalho retrospectivo e algumas das variáveis que compõem este índice não terem sido adequadamente computadas. Isso freqüentemente ocorreu na avaliação do nível de consciência que não estava registrada em prontuário para que pudesse ser mensurada (índice de Glasgow), esta variável em especial tem um valor atribuído muito alto para o resultado do índice de SAPS II.

As principais limitações observadas em nosso estudo podem ser relacionadas principalmente ao desenho retrospectivo, que com informações incompletas nos prontuários gera um grande número de variáveis sem registro; houve também a imprecisão na definição de algumas variáveis, como por exemplo etilismo e tabagismo onde não foi possível quantificar o consumo ou carga tabágica; e o pequeno tamanho da amostra de pacientes com IRP. Isso pode ter reduzido a significância dos resultados por diminuir o número de casos válidos para as análises estatísticas empregadas porém acreditamos não ter induzido vieses nos resultados observados.

Muitas variáveis deste estudo trazem indícios relevantes à prática clínica no manuseio deste grupo de pacientes potencialmente graves. Para maiores esclarecimentos são necessários novos estudos que permitam em seu desenho controlar melhor estas variáveis e apreender um número maior de casos para avaliar o impacto dessas informações em outras populações. Com isso conseguiremos reduzir a incerteza e promover o melhor tratamento possível.

Concluimos que os pacientes em TMO em nosso serviço apresentaram uma mortalidade geral baixa (10,6%), entretanto uma vez detectada IRP a mortalidade permanece alta e parece não haver impacto do tipo de ventilação (VM ou VNI) empregada. A mucosite, em graus mais severos, mostrou-se um fator de piora no prognóstico destes pacientes devendo ser agressivamente evitada e tratada. O stress oxidativo parece ter um importante efeito causal para as complicações observadas após o TMO, já tem sido estudado sua associação com o desenvolvimento de pneumonite idiopática mas sua ação deletéria também pode ser potencializada pelo etilismo. O impacto do etilismo na incidência de IRP na mortalidade destes pacientes merece destaque especial com necessidade de mais pesquisas e controle desse hábito muito aceito socialmente porém com impacto negativo e bastante agressivo na saúde do indivíduo.

Conclusões:

1. Identificamos como fatores preditivos para insuficiência respiratória o etilismo e graus mais severos de mucosite.
2. A VNI não apresentou efeito protetor para óbito no grupo estudado embora tenha sido bem tolerada pelos pacientes.

Anexo I

Ficha de identificação.

Ficha nº _____

Data da internação: ____/____/____

Data do transplante: ____/____/____

Nome: _____

Idade: _____ RGH: _____

Sexo: (1) Masculino (2) Feminino Convênio: (1) / SUS (2)

Diagnóstico Oncológico: _____**Hábitos:**

Tabagismo: (0) não / (1) sim

Etilismo: (0) não / (1) sim

Tratamento oncológico prévio:

Quantidade de esquemas de QT já utilizados: _____

Uso de drogas pneumotóxicas (carmustina ou bleomicina): (0) não / (1) sim

RXT torácica: (0) não / (1) sim

Avaliação da capacidade pulmonar prévia:

Prova de função pulmonar: _____

Difusão de CO: _____

Condicionamento:

RXT de corpo inteiro: (0) não / (1) sim

Drogas pneumotóxicas (carmustina ou bleomicina): (0) não / (1) sim

Complicações:

Mucosite: (0) não – (1) Grau I – (2) Grau II – (3) Grau III – (4) Grau IV

Insuficiência respiratória: (0) não / (1) sim ----- data: ____/____/____

Causa: _____

Suporte Ventilatório: VNI (0) não/ (1) sim ----- data: ____/____/____

Falha VNI: (0) não / (1) sim, causa: _____

VM (0) não/ (1) sim ----- data: ____/____/____

Evolução Final – Alta (1) / Óbito (2) Data: ____/____/____

Anexo II

SAPS II:

Idade	<40 (0)	40-59 (7)	60 - 69 (12)	70 - 74 (15)	75 - 79 (16)	>= 80 (18)
FC	<40 (11)	40 - 69 (2)	70 - 119 (0)	120 - 159 (4)	>= 160 (7)	
PAS	<70 (13)	70 - 99 (5)	100 - 199 (0)	>= 200 (2)		
Temp	<39 (0)	>=39 (3)				
PaO ₂ /FiO ₂	<100 (11)	100 - 199 (9)	>=200 (6)			
Diurese L/24h	<0.5 (11)	0.5 - 0.9 (4)	>=1 (0)			
Uréia	<28 (0)	28 - 83 (6)	>=84 (10)			
Leucócitos	<1 (12)	1 - 19.9 (0)	>=20 (3)			
Potássio	<3 (3)	3 - 4.9 (0)	>=5 (3)			
Sódio	<125 (5)	125 - 144 (0)	>=145 (1)			
Bicarbonato	<15 (6)	15 - 19 (3)	>=20 (0)			
Bilirrubina	<4 (0)	4 - 5.9 (4)	>=6 (9)			
Glasgow	<6 (26)	6 - 8 (13)	9 - 10 (7)	11 - 13 (5)	14 - 15 (0)	
Admissão	Cirurg. agend. (0)		Urgência médica (6)		Cirurg. não agend (8)	
Doenças crônicas	Aids (17)		Malignidade hematológica (10)		Câncer metastático (9)	

SAPS: _____

Anexo III

Controle do tempo em VM

Data IOT: __/__/__ Data extubação: __/__/__ → Total de dias em VM ____

Controle de tempo da VNI

Total de horas em VNI: _____

CPAP (PEEP: ____) BIPAP (IPAP: ____/ EPAP: ____) Início: ____h Fim: ____h (Fim-Início = ____h)	CPAP (PEEP: ____) BIPAP (IPAP: ____/ EPAP: ____) Início: ____h Fim: ____h (Fim-Início = ____h)	CPAP (PEEP: ____) BIPAP (IPAP: ____/ EPAP: ____) Início: ____h Fim: ____h (Fim-Início = ____h)
CPAP (PEEP: ____) BIPAP (IPAP: ____/ EPAP: ____) Início: ____h Fim: ____h (Fim-Início = ____h)	CPAP (PEEP: ____) BIPAP (IPAP: ____/ EPAP: ____) Início: ____h Fim: ____h (Fim-Início = ____h)	CPAP (PEEP: ____) BIPAP (IPAP: ____/ EPAP: ____) Início: ____h Fim: ____h (Fim-Início = ____h)
CPAP (PEEP: ____) BIPAP (IPAP: ____/ EPAP: ____) Início: ____h Fim: ____h (Fim-Início = ____h)	CPAP (PEEP: ____) BIPAP (IPAP: ____/ EPAP: ____) Início: ____h Fim: ____h (Fim-Início = ____h)	CPAP (PEEP: ____) BIPAP (IPAP: ____/ EPAP: ____) Início: ____h Fim: ____h (Fim-Início = ____h)
CPAP (PEEP: ____) BIPAP (IPAP: ____/ EPAP: ____) Início: ____h Fim: ____h (Fim-Início = ____h)	CPAP (PEEP: ____) BIPAP (IPAP: ____/ EPAP: ____) Início: ____h Fim: ____h (Fim-Início = ____h)	CPAP (PEEP: ____) BIPAP (IPAP: ____/ EPAP: ____) Início: ____h Fim: ____h (Fim-Início = ____h)
CPAP (PEEP: ____) BIPAP (IPAP: ____/ EPAP: ____) Início: ____h Fim: ____h (Fim-Início = ____h)	CPAP (PEEP: ____) BIPAP (IPAP: ____/ EPAP: ____) Início: ____h Fim: ____h (Fim-Início = ____h)	CPAP (PEEP: ____) BIPAP (IPAP: ____/ EPAP: ____) Início: ____h Fim: ____h (Fim-Início = ____h)

Referências Bibliográficas

- Abushamaa AM, Sporn TA, et al. "Oxidative stress and inflammation contribute to lung toxicity after a common breast cancer chemotherapy regimen." Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2002;**283**:L336-L345.
- Afessa B, Tefferi A, et al. "Outcome of recipients of bone marrow transplants who require intensive-care unit support." Mayo Clin Proc. 1992; **67**: 117-122.
- Agusti A, Ramirez J, et al. "Diffuse alveolar hemorrhage in allogeneic bone marrow transplantation: A postmortem study." Am J Respir Crit Care Med. 1995; **151**(4): 1006-1010.
- Antonelli M, Conti G, et al. "A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure." N Engl J Med. 1998; **339**(7): 429-35.
- Azambuja E, Fleck JF, et al. "Bleomycin lung toxicity: who are the patients with increased risk?" Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. 2005; **18**: 363-366.
- Azevedo WM. Transplante de medula óssea. Manual de Transplantes de Órgãos e Tecidos. W. A. Pereira. Rio de Janeiro, MEDSI:2000 337-348.
- Azoulay E, Alberti C, et al. "Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: impact of noninvasive mechanical ventilatory support." Crit Care Med. 2001; **29**(3): 519-525.

- Azoulay E, Recher C, et al. "Changing use of intensive care for hematological patients: the example of multiple myeloma." Intensive Care Med. 1999; **25**: 1395-1401.
- Baracat FF, Fernandes HJ, et al. Cancerologia Atual: Um Enfoque Multidisciplinar. São Paulo, Rocca; 2000.
- Barasch A, Peterson DE, et al. "Helium-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation." Cancer. 1995; **76**: 2550-2556.
- Barnes RA and Stallard N. "Severe infections after bone marrow transplantation." Current Opinion in Critical Care. 2001; **7**: 362-366.
- Barret A, Depledge M, et al. "Interstitial pneumonitis following bone marrow transplantation after low dose rate total body irradiation." J Radiation Oncology Biol Phys. 1983; **9**: 1029-1033.
- Bellm LA, Epstein JB, et al. "Patients reports of complications of bone marrow transplantation." Support Care Cancer. 2000; **8**: 33-39.
- Ben-Abraham R, Paret G, et al. "Diffuse alveolar hemorrhage following allogeneic bone marrow transplantation in children." Chest. 2003; **124**: 660-664.
- Cardozo BL, Zoetelief H, et al. " Lung damage following bone marrow transplantation: the contribution of irradiation." Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1985; **11**(5): 907-14.
- Chang G, Antin JH, et al. "Substance abuse and bone marrow transplantation." American Journal of Drug and Alcohol Abuse. 1997; **23**(2): 301-24.

- Chang G, EJ Orav, et al. "Predictors of 1-year survival assessed at the tie of bone marrow transplantation." Psychosomatics. 2004; **45**: 378-385.
- Chap L, Shpiner R, et al. "Pulmonary toxicity of high-dose chemotherapy for breast cancer: a non-invasive approach to diagnosis and treatment." Bone Marrow Transplantation. 1997; **20**: 1063-1067.
- Chien SM, Chan CK., et al. "Long-tem Sequelae after recovery from cytomegalovirus pneumonia in allogeneic bone marrow transplant recipients." Chest. 1992; **101**(4): 1000-1004.
- Conti G, Marino P, et al. "Noninvasive ventilation for the treatment of acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: A Pilot Study." Intensive Care Med. 1998; **24**: 1283-1288.
- Crawford SW and Fisher L. "Predictive value of pulmonary function tests before marrow transplantation." Chest. 1992; **101**: 1257-1264.
- Crawford SW, Schwartz DA, et al. "Mechanical ventilation after marrow transplantation - Risk factors and clinical outcomes." Am Rev Respir Dis. 1998; **137**: 682-687.
- David CMN. Relatório do Segundo Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica. Ventilação Mecânica C. R. R. Carvalho. Rio de Janeiro, Atheneu; 2000. **1 - Básico**: 305-459.
- Depuydt PO, Benoit BD, et al. "Outcome in noninvasively and invasively ventilated hematologic patients with acute respiratory failure." Chest. 2004; **126**(4): 1299-306.
- DeVita VT, Hellman S, et al. Cancer - Principles and Practice of Oncology. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

- Diaz MA, Vicent MG, et al. "Predicting factors for admission to an intensive care unit and clinical outcome in pediatric patients receiving hematopoietic stem cell transplantation." Haematologica. 2002; **87**: 292-298.
- Dimopoulou I, Efstathiou E, et al. "A prospective study on lung toxicity in patients treated with gemcitabine and carboplatin: clinical, radiological and functional assessment." Annals of Oncology. 2004; **15**: 1250-1255.
- Dodd MJ, Miaskowski C, et al. "Risk factors for chemotherapy-induced oral mucositis: dental appliances, oral hygiene, previous oral lesion, and history of smoking." Cancer Invest. 1999; **17**: 278-284.
- Elting LS, Cooksley C, et al. "The burden of cancer therapy - Clinical and economics outcomes of chemotherapy-induced mucositis." Cancer. 2003; **98**: 1531-9.
- Esper A, Burnham EL, et al. "The effect of alcohol abuse on ARDS and multiple organ dysfunction." Minerva Anestesiol. 2006; **72**: 375-81.
- Evans TW. "International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: Non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure." Intensive Care Med. 2001; **27**: 166-178.
- Ewing S, Torres A, et al. "Pulmonary complications in patients with haematological malignancies treated at a respiratory ICU." Eur Respir J. 1998; **12**: 116-122.
- Fanfula F, Pedrazzoli P, et al. "Pulmonary function and complications following chemotherapy and stem cell support in breast cancer." Eur Respir J. 2000; **15**: 56-61.

- Filicko J, Lazarus HM, et al. "Mucosal injury in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation: new approaches to prophylaxis and treatment." Bone Marrow Transplantation. 2003; **31**: 1-10.
- Forman SJ, Blume KG, et al. Bone Marrow Transplantation. Boston, Blackwell Scientific Publications; 1994.
- Ghosh K, Rafique B, et al. "Successful non-invasive ventilatory support in a patient with regimen-related toxicity during allogeneic bone marrow transplantations." Bone Marrow Transplantation. 1999; **23**: 833-834.
- Groeger J, Lemeshow S, et al. "Multicenter outcome study of cancer patients admitted to the intensive care unit: a probability of mortality model." Journal of Clinical Oncology. 1998; **16**(2): 761-770.
- Groeger J, White P, et al. "Outcome for cancer patients requiring mechanical ventilation." Journal of Clinical Oncology. 1999; **17**(3): 991-997.
- Gruson D, Hilbert G, et al. "Severe respiratory failure requiring ICU admission in bone marrow transplant recipients." Eur Respir J . 1999; **13**: 883-887.
- Handschel J, Prott F, et al. "Irradiation induces increase of adhesion molecules and accumulation of beta2-integrin-expressing cells in humans." Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999; **45**(2): 475-81.
- Hayes C, Lusu RJ, et al. "The outcome of children requiring admission to an intensive care unit following bone marrow transplantation." British Journal of Haematology. 1998; **102**: 666-570.

- Hilbert G, Gruson D, et al. "Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever and acute respiratory failure." N Engl J Med. 2001; **344**(7): 481-487.
- Hoodin F and Weber S. "A Systematic Review of Psychosocial Factors Affecting Survival after Bone Marrow Transplantation." Psychosomatics. 2003; **44**: 181-195.
- Huaringa AJ, Leyva FJ, et al. "Outcome of bone marrow transplantation patients requiring mechanical ventilation." Crit Care Med. 2000; **28**(4): 1014-1017.
- Humar A, O'Rourke K, et al. "The clinical utility of CMV surveillance cultures and antigenemia following bone marrow transplantation." Bone Marrow Transplantation . 1999; **23**: 45-51.
- Jackson SR, Tweessale MG, et al. "Admission of bone marrow transplant recipients to the intensive care unit: outcome, survival and prognostic factors." Bone Marrow Transplantation . 1998; **21**: 697-704.
- Jones RB, Stockerl-Goldstein KE, et al. "A randomized trial of amiofostine and carmustine-containing chemotherapy to assess lung-protective effects." Biology of Blood and Marrow Transplantation . 2004; **10**: 276-282.
- Joshi PC and Guidot DM. "The alcoholic lung: epidemiology, pathophysiology, and potential therapies." Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol . 2007; **292**: 813-823.
- Kalaycioglu M, Kavuru M, et al. "Empiric Prednisone Therapy for Pulmonary Toxic Reaction after High-Dose Chemotherapy Containing Carmustine (BCNU)." Chest . 1995; **107**: 482-487.

Kantrow SP, Hackman RC, et al. "Idiopathic Pneumonia Syndrome." Transplantation . 1997; **63**: 1079-1086.

Kassawneh BY, White P, et al. "Outcome from mechanical ventilation after autologous peripheral blood stem cell transplantation." Chest . 2002; **121**(1): 185-188.

Klingemann HG. "Mechanical ventilations for bone marrow transplant patients: when does it become futile? " Crit Care Med . 2000; **28**(3): 899-900.

Kongsgaard UE and Meidell NK. (1999). "Mechanical ventilation in critically ill cancer patients: outcome and utilization of resources." Support Care Cancer **7**: 95-99.

Kress JP, Christenson J, et al. "Outcomes of critically ill cancer patients in a university hospital setting " Am j Respir Crit Care Med . 1999; **160**: 1957-1961.

Krowka MJ and Rosenow EC. "Pulmonary complications of bone marrow transplantation." Chest . 1985; **87**: 237-246.

Lamas A, Otheo E, et al. "Prognosis of child recipients of hematopoietic stem cell transplantation requiring intensive care." Intensive Care Med . 2003; **29**: 91-96.

Lawton CA, Cohen EP, et al. "Late renal dysfunction in adults survivors of bone marrow transplantation." Cancer . 1991; **67**(11): 2795-2800.

LeGall JR, Lemeshow S, et al. "A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study." JAMA .1993; **270**(24): 2957-2963.

- Lewis ID, DeFor T, et al. "Increasing incidence of diffuse alveolar hemorrhage following allogeneic bone marrow transplantation: cryptic etiology and uncertain therapy." Bone Marrow Transplantation . 2000; **26**(5): 539-543.
- Lind PA, Marks LB, et al. "Predictors for Pneumonitis during Locoregional Radiotherapy in High-Risk Patients with Breast Carcinoma Treated with High-Dose Chemotherapy and Stem-Cell Rescue." Cancer . 2002; **94**: 2821-9.
- Miller JS, Arthur DC, et al. "Myelodysplastic syndrome after autologous bone marrow transplantation: an additional late complication of curative cancer therapy." Blood . 1994; **83**(12): 3780-3786.
- Moore BB, Ballinger MN, et al. "Bleomycin-induced E prostanoïd receptor changes alter fibroblast response to prostaglandin E21." The Journal of Immunology . 2005; **174**: 5644-5649.
- Nevo S, Swan V, et al. "Acute bleeding after bone marrow transplantation (BMT) - incidence and effect on survival: a quantitative analysis in 1402 patients." Blood . 1998; **91**(4): 1469-77.
- Noble PW. "The pulmonary complications of bone marrow transplantation in adults " The Western Journal of Medicine . 1989; **150**(4): 443-449.
- O'Brien JM, Lu B, et al. "Alcohol dependence is independently associated with sepsis, septic shock, and hospital mortality among adult intensive care unit patients." Crit Care Med . 2007; **35**(2): 345-350.
- Paris F, Fuks Z, et al. "Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice." Science. 2001; **293**(5528): 293-7.

- Paz HL, Crilley P, et al. "Bronchiolitis obliterans after autologous bone marrow transplantation." Chest. 1992; **101**(3): 775-78.
- Paz HL, Crilley P, et al. "Outcome of patients requiring medical ICU admission following bone marrow transplantation." Chest. 1993; **104**(2): 527-531.
- Price KJ, Thall PF, et al. "Prognostic indicators for blood and marrow transplant patients admitted to an Intensive Care Unit." Am J Respir Crit Care Med. 1998; **158**: 876-884.
- Quershi MA, Girgis RE, et al. "Increased exhaled nitric oxide following autologous peripheral hematopoietic stem-cell transplantation: a potential marker of idiopathic pneumonia syndrome." Chest. 2004; **125**: 281-287.
- Rabitsch W, Staudinger T, et al. "Successful management of adult respiratory distress syndrome (ARDS) after high-dose chemotherapy and peripheral blood progenitor cell rescue by non-invasive ventilatory support." Bone Marrow Transplantation. 1998; **21**: 1067-1069.
- Robbins RA, Linder J, et al. "Diffuse alveolar hemorrhage in autologous bone marrow transplantation recipients." The American Journal of Medicine. 1989; **87**: 511-18.
- Rosenow EC, Swensen JLMSJ, et al. "Drug-induced pulmonary disease. An update." Chest. 1992; **102**: 239-250.
- Rossi SE, Erasmus JE, et al. "Pulmonary Drug Toxicity: Radiologic and Pathologic Manifestation." RadioGraphics. 2000; **20**: 1245-1259.

- Rubendelf GD and Crawford SW. "Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants." Ann Intern Med. 1996; **125**: 625-633.
- Rubenstein EB, Peterson DE, et al. "Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Cancer Therapy-Induced Oral and Gastrointestinal Mucositis." Cancer. 2004; **100**(9 suppl): 2026-2046.
- Sayed-Ahmed MM, Mansour HH, et al. "Acetyl-L-Carnitine Modulates Bleomycin-Induced Oxidative Stress and Energy Depletion in Lung Tissues." Journal of the Egyptian Nat Cancer Inst. 2004; **16**(4): 137-143.
- Schellongowski P, Benesh M, et al. "Comparison of three severity scores for critically ill cancer patients." Intensive Care Med. 2004; **30**: 430-436.
- Scott PH, Morgan TJ, et al. "Survival following mechanical ventilation of recipients of bone marrow transplants and peripheral blood stem cell transplants." Anaesth Intensive Care. 2002; **30**: 289-294.
- Sharma S, Nadrous HF, et al. "Pulmonary complications in adult blood and marrow transplant recipients: autopsy findings." Chest. 2005; **128**: 1385-92.
- Shaw A, Weavind L, et al. "Mechanical ventilation in critically ill cancer patients." Current Opinion on Oncology. 2001; **13**: 224-228.
- Sleijfer S. "Bleomycin-induced pneumonitis." Chest. 2001; **120**: 617-624.
- Soares M, Salluh JIF, et al. "Characteristics and outcomes of cancer patients requiring mechanical ventilatory support >24 hrs." Crit Care Med. 2005; **33**(3): 520-526.
- Sonis ST, Elting LS, et al. "Perspective of cancer therapy-induced mucosal injury." Cancer. 2004; **100**(9 Suppl): 1995-2025.

- Sonis ST and Fey EG. "Oral complications of cancer therapy." Oncology . 2002; **16**: 680-686.
- Sonis ST, Oster G, et al. "Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation." J Clin Oncol . 2001; **19**: 2201-2205.
- Sonis ST, Peterson RL, et al. "Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters." Oral Oncol. 2000; **36**(4): 373-81.
- Soubani AO, Miller KB, et al. "Pulmonary complications of bone marrow transplantations." Chest. 1996; **109**: 11.
- Staudinger T, Stoiser B, et al. "Outcomes and prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit." Crit Care Med. 2000; **28**(5): 1322-1328.
- Stokman MA, Spijkervet FKL, et al. "Preventive Intervention Possibilities in Radiotherapy- and Chemotherapy-induced oral mucositis: results of meta-analyses." J Den Res . 2006; **85**(8): 690-700.
- Sullivan JMO, Huddart RA, et al. "Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours." Annals of Oncology. 2003; **14**: 91-96.
- Takatsuka H, Takemoto Y, et al. "Complications after bone marrow transplantation are manifestations of systemic inflammatory response syndrome." Bone Marrow transplantation. 2000; **26**: 419-426.

- Takeda S, Funakoshi Y, et al. "Fall of diffusing capacity associated with induction therapy for lung cancer: a predictor if postoperative complication?" Ann Thorac Surg. 2006; **82**: 232-6.
- Torrecilla C, Cortes JL, et al. "Prognostic assessment of acute complications of bone marrow transplantation requiring intensive therapy." Intensive Care Med. 1998; **14**: 393-398.
- Wang JS. "Relationship of carbon monoxide pulmonary diffusing capacity to postoperative cardiopulmonary complications in patients undergoing pneumectomy." Kaoshiung J Med Sci . 2003; **19**: 437-46.
- White DA and Stover DE. "Severe bleomycin-induced pneumonitis. Clinical features and response to corticosteroids." Chest. 1984; **86**: 723-728.
- Wilczynski SW, Erasmus JJ, et al. "Delayed Pulmonary Toxicity Syndrome following High-dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation for Breast Cancer." Am J Respir Crit Care Med. 1998; **157**: 565-573.
- Worthington HV and Clarkson JE. "Prevention of oral mucositis and oral candidiasis for patients with cancer treated with chemotherapy: Cochrane Systematic Review." Journal of Dental Education. 2002; **66**(8): 903-911.