## UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO ESCOLA DE ENFERMAGEM

VALÉRIA CRISTINA OLIVEIRA PÓVOA

MORTALIDADE RELACIONADA AO TRANSPLANTE E FATORES ASSOCIADOS EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS: ESTUDO DE COORTE

### VALÉRIA CRISTINA OLIVEIRA PÓVOA

### MORTALIDADE RELACIONADA AO TRANSPLANTE E FATORES ASSOCIADOS EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS: ESTUDO DE COORTE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto (PROESA) da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestra em Ciências.

Área de concentração: Enfermagem na Saúde do Adulto.

Orientadora: Prof.ª Dr.ª Sílvia Regina Secoli

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Assinatura:			
Data:/	_/		

# Catalogação na Publicação (CIP) Biblioteca "Wanda de Aguiar Horta" Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

Póvoa, Valéria Cristina Oliveira

Mortalidade relacionada ao transplante e fatores associados em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas: estudo de coorte / Valéria Cristina Oliveira Póvoa. São Paulo, 2015.

103p.

Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

Orientadora: Prof.ª Dr.ª Sílvia Regina Secoli Área de concentração: Enfermagem na Saúde do Adulto

Transplantes.
 Células-tronco.
 Mortalidade.
 Análise de sobrevivência.
 Índice de gravidade da doença.
 Título.

Nome: Valéria Cristina Oliveira Póvoa

Título: Mortalidade relacionada ao transplante e fatores associados em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas: estudo de coorte,

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto (PROESA) da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestra em Ciências.

Aprovado em:_	/	/
---------------	---	---

### **Banca Examinadora**

Prof. Dr		Instituição:
Julgamento:	Assinatura:	
Prof. Dr.		Instituição:
Julgamento:	Assinatura:	
Prof. Dr		Instituição:
Julgamento:	_Assinatura:	

### DEDICATÓRIA

A **Deus**, que me concedeu a vída e que me escolheu e abençoou antes mesmo de eu nascer.

Ao meu grande amor **Thíago**. Sempre presente ao meu lado com uma palavra de incentivo e carinho. Não conseguiria finalizar este trabalho sem o seu companheirismo e paciência.

Aos meus país, **Sônía e Abenecí**, que moldaram meu caráter e ensínaram princípios como respeito, perseverança e tolerância. E, em especial, à minha mãe que amo tanto e que sempre me motivou a não desistir dos meus sonhos, muitas vezes abrindo mão dos seus próprios em favor dos meus.

À minha querida irmã **Valquiria**, exemplo de perseverança e força, sempre ao meu lado desde que nascemos.

Ao meu querido irmão **Marco Aurélio**, exemplo de garra e coragem, que mesmo longe torceu por mim.

Amo vocês.

### AGRADECIMENTOS

A **Deus Paí**, que até aqui me ajudou, e ao seu **Filho Jesus Cristo**, que me fortaleceu com o seu precioso nome, **"Oh! Senhor Jesus!"**, e a sua rica palavra.

À minha orientadora, **Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Silvia Regina Secoli**, que confiou em mim e me fez acreditar que eu era capaz. Muito obrigada.

À **Prof.ª Dr.ª Kátía Gríllo Padílha**, pelas valiosas contribuições ao longo deste trabalho.

À minha querida amiga, **Dr.ª Juliana Bastoni da Silva**, por todo o aprendizado e constante apoio e parceria durante a execução desta dissertação.

À Prof.ª Dr.ª María Helena de Melo Líma, à Prof.ª Dr.ª Eleníce Carmona, à Prof.ª Dr.ª Ana Raquel Medeiros Beck e à Prof.ª Dr.ª Eliana Araújo, pelas palavras de incentivo e amizade construídas ao longo deste trabalho.

Ao estatístico **Henríque Ceretta**, o qual teve a paciência e o dom de me fazer entender as análises estatísticas de forma compreensível.

À Prof<sup>a</sup>. Dr. <sup>a</sup> Lília Souza Nogueira e ao Prof. Dr. Mílton Artur Ruíz pelas preciosas sugestões e contribuições no Exame de Qualificação.

À gerente de enfermagem do Hospital Vera Cruz, querida **Enf.**<sup>a</sup> **Sílvía Bueno**, por me mostrar os camínhos do mestrado na EEUSP, pelo exemplo e palavras de ânimo e incentivo.

À coordenadora da UTI do Hospital Vera Cruz, minha amiga **Enf.**<sup>a</sup> **Viviane Gurgeira**, pelo importante apoio e compreensão, especialmente na fase final de elaboração deste trabalho.

Aos meus queridos colegas de trabalho da **UTI do Hospítal Vera Cruz**, pela parceira nas trocas de folgas.

Ao meu amado esposo **Thíago,** que me consolou e incentívou nos momentos em que eu achava que não conseguiría concluir este

mestrado. Pelos vários finais de semana e feriados que ficou ao meu lado lendo artigos, mesmo não entendendo nada do assunto... Enfim, não conseguiría sem você, meu amor!

Aos meus sogros, **Luíz Antônío e Regína**, por terem compreendido a ausência em muitos de nossos encontros familiares.

À Enf.ª Maríana Mídorí e ao Doutorando Danílo Trevisan, pela importante ajuda na coleta de dados.

À diretora da Unidade TMO do HC/UNICAMP, Enf.ª Vera Símelink, à coordenadora do TMO, Enf.ª Ana Paula e a todos os enfermeiros e técnicos de enfermagem da Unidade Transplante de Medula Óssea da UNICAMP, pela paciência e por acreditar nesta pesquisa.

Aos **colegas do grupo de pesquisa**, pelas contribuições sempre oportunas para o aprimoramento deste trabalho.

Aos **profissionais da secretaria de Pós-graduação** por todo o suporte para realização deste trabalho.

À Mayra Fontebasso e à sua equipe Leitura Profissional, pela dedicação na revisão do texto e formatação desta dissertação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) por financiar o projeto universal no qual está inserida esta pesquisa.

Dísse-lhe Jesus: "Eu sou a ressurreição e a vida. Quem crê em mím, aínda que morra, viverá; e todo o que vive e crê em mím não morrerá, eternamente. Crês isto?"

•••

"E a vída eterna é esta: que te conheçam a tí, o único Deus verdadeiro, e a Jesus Cristo, a quem enviaste."

(João 11:25-26; 17:3)

Póvoa, VCO. Mortalidade relacionada ao transplante e fatores associados em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas: estudo de coorte [Dissertação]. São Paulo (SP): Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2015.

#### **RESUMO**

Introdução: O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) tornou-se um procedimento terapêutico mundialmente aceito sobretudo pelo impacto positivo na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes com doenças onco-hematológicas. No entanto, a mortalidade ainda é alta e influenciada por fatores de natureza individual e terapêutica. **Objetivo:** Analisar a mortalidade relacionada ao transplante (MRT) nos pacientes submetidos ao TCTH e seus fatores associados. Método: Coorte prospectiva realizada com 60 pacientes internados na unidade de TCTH do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. Os dados foram obtidos pela análise diária dos prontuários. A variável dependente foi a MRT e as variáveis independentes foram demográficas e de evolução clínicas, incluindo escore de risco pré-TCTH (EBMT) e o SAPS II. Na análise dos dados foram utilizados os testes Qui-guadrado, Exato de Fisher, o teste t de Student e Mann-Whitney. Na análise da MRT utilizou-se o método de kaplan-Meier e o Modelo de Cox. Considerou-se nível de significância igual a 5%. Resultados: A MRT foi de 15% aos cem dias do TCTH, de 18,9% no grupo de pacientes de TCTH alogênico e de 8,7% para os de TCTH autólogo. A infecção foi a principal causa de óbito. Na amostra, o tempo médio de sobrevida dos pacientes foi de 83,2 dias (DP 32,7). No grupo de pacientes não sobreviventes a maioria pertencia ao sexo masculino, com média de idade de 48,7 anos e diagnóstico principal de leucemia. Quanto à gravidade destes pacientes, o escore de risco pré-TCTH (EBMT) foi de 4,1 pontos e do SAPS II geral foi de 52,6 pontos, o que correspondeu a um risco médio de morte de de 38,4%. Os fatores associados à MRT, em cem dias, foram faixa etária (p=0,0306), presença de infecção (p=0,0216), número de infecções (p=0,0386), ocorrência de enxertia (p<0,0001), uso de ventilação mecânica (p<0,0001) e de drogas vasoativas (p<0,0001). O índice de gravidade SAPS II foi fator preditor para MRT (p=0,0001). Conclusão: O índice de gravidade SAPS II, preditor para MRT em cem dias, mostrou que o paciente submetido ao TCTH é grave e necessita de cuidado especializado e intensivo.

**PALAVRAS-CHAVE:** Transplante de células-tronco hematopoiéticas. Mortalidade. Análise de sobrevida. Índice de gravidade da doença.

Póvoa, VCO. Transplant-related mortality and associated factors in patients submitted to hematopoietic stem cells transplantation: a cohort study [Dissertation]. São Paulo(SP): Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2015.

#### **ABSTRACT**

Introduction: Hematopoietic stem cells transplantation (HSCT) has become a therapeutic procedure accepted worldwide, particularly because of its positive impact on survival and quality of life of patients with onco-hematological diseases. However, the mortality is still high and it is influenced by factors of individual and therapeutic kinds. **Objective:** To analyze the transplant-related mortality (TRM) on patients submitted to HSCT and its associated factors. Methodology: Prospective cohort study with 60 patients hospitalized in the HSTC unit of the Clinical Hospital of the State University of Campinas (Unicamp). Data was obtained by daily analysis of the medical records. The dependent variable was the TRM and the independent variables were demographic and clinical development, including pre-HSCT risk score (EBMT) and SAPS II. For data analysis were used the Chi-square, Fisher's exact tests, Student's t-test, Mann-Whitney. On TRM analysis were used Kaplan-Meier and Cox Model method. It was considered a significance level of 5%. Results: The TRM was 15% to a hundred days of HSCT, 18,9% to allogeneic HSCT patients and 8,7% to autologous HSCT. Infection was the main cause of death. In the sample, the median survival time of the patients was 83,2 days (DP 32,7). In the group of nonsurviving patients the most were male, with an average age of 48,7 years and the main diagnosis was leukemia. Regarding to the severity of these patients, the pre-HSCT risk score (EBMT) was 4.1 points and general SAPS II was 52.6 points, which corresponds to an average death risk of 38,4%. The TRM associated factors on a hundred days were age (p=0,0306), presence of infection (p=0,0216), number of infections (p=0,0386), occurrence of grafting (p<0,0001), mechanical ventilation use (p<0,0001) and vasoactive drugs (p<0,0001). The severity rate SAPS II was a predictive factor for TRM (p=0,0001). Conclusion: The severity rate SAPS II was predictive for TRM on a hundred days and showed that the patient submitted to HSCT is severe and demands specialized and intensive care.

**KEYWORDS:** Hematopoietic stem cells transplantation. Mortality. Survival Analysis. Disease severity rate.

### LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 –	Sobrevida para mortalidade relacionada ao transplante dos pacientes transplantados em cem dias. Campinas, SP. Elaborado pela autora	64
Gráfico 2 – S	Sobrevida para mortalidade relacionada ao transplante de acordo com a faixa etária. Campinas, SP. Elaborado pela autora	64
Gráfico 3 –	Sobrevida para mortalidade relacionada ao transplante de acordo com a presença de infecção. Campinas, SP. Elaborado pela autora	65
Gráfico 4 – S	Sobrevida para mortalidade relacionada ao transplante de acordo com o número de infecções. Campinas, SP. Elaborado pela autora	66
Gráfico 5 –	Sobrevida para mortalidade relacionada em relação enxertia. Campinas, SP. Elaborado pela autora	67
Gráfico 6 – S	Sobrevida para mortalidade relacionada ao transplante em relação ao uso de ventilação mecânica. Campinas, SP. Elaborado pela autora	38
<b>Gráfico 7 –</b> S	Sobrevida para mortalidade relacionada ao transplante em relação ao uso de drogas vasoativas. Campinas, SP. Elaborado pela autora	68

### LISTA DE QUADROS

Quadro	1							gravidade 2014					45
Quadro	2 -	· Va	ariáveis ind	ependent	es s	elecion	adas	s no estudo	. Campi	nas	, 2	2014	46

### LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1 –</b> Distribuição da amostra segundo variáveis demográficas e de evolução clínica qualitativas. Campinas, 2014. Elaborado pela autora
<b>Tabela 2 –</b> Distribuição da amostra segundo variáveis relacionadas ao transplante de células- tronco hematopoiéticas. Campinas, 2014. Elaborado pela autora
<b>Tabela 3 –</b> Estatística descritiva da amostra segundo variáveis demográficas e clínica quantitativas. Campinas, 2014. Elaborado pela autora54
<b>Tabela 4 –</b> Distribuição dos grupos de pacientes transplantados sobreviventes e não sobreviventes, segundo variáveis demográficas e clínicas qualitativas. Campinas, 2014. Elaborado pela autora
<b>Tabela 5 –</b> Estatística descritiva dos grupos de pacientes transplantados sobreviventes e não sobreviventes, segundo variáveis demográficas e clínicas quantitativas. Campinas, 2014. Elaborado pela autora.
<b>Tabela 6 –</b> Estatistica descritiva dos grupos de pacientes transplantados sobreviventes e não sobreviventes, segundo a pontuação do índice de gravidade <i>Simplified Acute Physiology Score II</i> nos dias de análise. Campinas, 2014. Elaborado pela autora
<b>Tabela 7 –</b> Estatistica descritiva dos grupos de pacientes transplantados sobreviventes e não sobreviventes, segundo a porcentagem do risco de morte do <i>Simplified Acute Physiology Score II</i> nos dias de análise. Campinas, 2014. Elaborado pela autora
<b>Tabela 8 –</b> Distribuição dos grupos de pacientes transplantados sobreviventes e não sobreviventes, segundo evolução clínica no pós transplante de células-tronco hematopoiéticas. Campinas, 2014
<b>Tabela 9 –</b> Distribuição do grupo de pacientes transplantados sobreviventes e não-sobreviventes, segundo tipos de infecção adquiridas pós transplante de células tronco-hematopoiéticas. Campinas, 2014. Elaborado pela autora.
<b>Tabela 10 –</b> Distribuição dos grupos de pacientes transplantados sobreviventes e não-sobreviventes, segundo as variáveis do escore de risco pré-transplante do <i>European Blood Marron Transplantation(EBMT)</i> . Campinas, 2014. Elaborado pela autora 59
<b>Tabela 11 –</b> Correlação entre escore de risco pré-TCTH e índice de gravidade SAPS II dos pacientes transplantados. Campinas, 2014. Elaborado pela autora

	Causas de óbito em cem dias pós transplante de células-tronco hematopoiéticas, segundo o tipo de procedimento. Campinas, 2014. Elaborado pela autora	61
	<ul> <li>Distribuição de pacientes não sobreviventes submetidos ao transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas, segundo regime de condicionamento. Campinas, 2014. Elaborado pela autora.</li> </ul>	62
1	Fatores associados a mortalidade relacionada ao transplante aos cem dias após o transplante de células-tronco hematopoéticas. Campinas, 2014. Elaborado pela autora	69
	Fatores associados a sobrevida global aos cem dias após o transplante de células-tronco hematopoéticas. Campinas, 2014. Elaborado pela autora	70

### LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Antígenos Leucocitários Humanos	HLA
Cancer Mortality Model	СММ
Células Progenitoras Hematopoiéticas	СРН
Citomegalovírus	CMV
Condicionamento de Reduzida Intensidade	RIC
Condicionamento Mieloablativo	MAC
Condicionamento Não-Mieloablativo	NMA
Dimetil Sulfóxido	DMSO
Doença do Enxerto Contra Hospedeiro	DECH
Escore de Risco Pré-TCTH	ЕВМТ
European Group for Blood and Marrow Transplantation	EBMT
Fatores Estimuladores de Colônias de Granulócitos	G-CSF
Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas	HC/UNICAMP
Irradiação Corporal Total	ICT
Leucemia Mielóide Crônica	LMC
Leucemias Agudas	LA
Mielodisplasia	MSD

Mieloma Múltiplo	MM
Mortalidade Não Relacionada ao Transplante	MNRT
Mortalidade Relacionada ao Transplante	MRT
Mortality Probability Models	MPM
Organ Dysfunctions and Infection	ODIN
Registro Brasileiro de Transplantes	RBT
Sangue do Cordão Umbilical	SCU
Serviço de Arquivo Médico	SAME
Simplified Acute Physiology Score II	SAPS II
Sistema Único de Saúde	SUS
Sistematização da Assistência de Enfermagem	SAE
Sobrevida Global	SG
Statistical Package for the Social Sciences	SPSS
Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas	TCTH
Unidade de Terapia Intensiva	UTI
Ventilação Mecânica Invasiva ou Não Invasiva	CPAP
World Network for Blood and Marrow Transplantation	WBMT

### SUMÁRIO

1 II	NTRODUÇÃO	20
1.1	PANORAMA GERAL DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TCTH)	20
1.2		27
2 (	DBJETIVOS	32
0.4		22
2.1 2.2	OBJETIVO GERALOBJETIVOS ESPECÍFICOS	
3 N	MÉTODO	34
3.1 3.2		
3.2	,	
3.4	~	
	COLETA DE DADOS	
	.5.1 Operacionalização da coleta de dados	
3	.5.2 Instrumentos da coleta de dados	
	3.5.2.1 Caracterização do paciente: aspectos demográficos,	4.0
	clínicos e relacionados ao TCTH	
	3.5.2.3 Escore de risco pré-TCTH do EBMT	
	3.5.2.4 Indice de gravidade Simplified Acute Physiology Score II	
3.6	VARIÁVEIS DO ESTUDO	46
3.7	ANÁLISE DOS DADOS	48
4 R	RESULTADOS	50
4.1	PERFIL GERAL DA AMOSTRA	51
4.2	GRUPOS DE PACIENTES SOBREVIVENTES	
	E NÃO SOBREVIVENTES	54
4.3	ESCORE DE RISCO PRÉ - TCTH <i>VERSUS</i> INDICE DE GRAVIDADE	
	SAPS II	59
4.4	ÓBITOS E CAUSAS DE ÓBITO	60
4.5	ANÁLISE DE SOBREVIDA	63
4.6	MODELO DE RISCOS PROPORCIONAIS DE COX PARA AVALIAR OS	
	FATORES RELACIONADOS À MORTALIDADE RELACIONADA AO TRANSPLANTE E A SOBREVIDA GLOBAL	
5 F	DISCUSSÃO	71

6	CONCLUSÃO		77
RE	FERÊNCIAS		79
ΑF	PÊNDICE		91
AP AP	ÊNDICE A - Instrumento I - Caracterização do paciente ÊNDICE B - Instrumento II - Perfil de exames laboratoriais e sinais vitais . ÊNDICE C - Instrumento III - Escore de risco pré-TCTH do EBMT ÊNDICE D - Instrumento IV- Índice de gravidade SAPS II		93 94
A۱	NEXOS		96
AN	IEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA PESQUISA DA ESCOLA DE ENFERMAGEM UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (EE/USP)	DA	
ΑN	IEXO 2 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA PESQUISA DA FCM / UNICAMP		. 100

Introdução

### 1 INTRODUÇÃO

# 1.1 PANORAMA GERAL DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TCTH)

Ao longo dos últimos vinte anos, o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) tem expandido e evoluído de forma expressiva. Tornou-se, assim, um procedimento terapêutico e curativo mundialmente aceito e, apesar de ainda tratar-se de uma terapia de alto custo, representa hoje um impacto importante na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes com doenças onco-hematológicas malignas e não malignas<sup>(1-4)</sup>.

Os TCTH têm salvado milhares de pessoas. Estima-se que são realizados 50 a 60 mil transplantes anualmente pelo mundo<sup>(1, 5, 6).</sup> Desde 1957, com o advento do TCTH, mais de um milhão de pacientes realizaram transplantes e mais de duzentos mil sobreviveram por mais de cinco anos após o procedimento, segundo dados até o ano de 2012<sup>(6, 7).</sup>

Avanços no tratamento e nos cuidados resultaram em diminuição da taxa de mortalidade relacionada ao transplante (MRT), que é a morte por qualquer causa relacionada ao transplante ou não, porém que não seja a recorrência da doença<sup>(8)</sup>. Na última década, a MRT, principalmente nos transplantes alogênico, reduziu de 43% para 22%. Apesar disso, a sobrevida em cinco anos manteve-se constante, sendo de aproximadamente 50% para TCTH alogênico e, 60% para o TCTH autólogo<sup>(1, 9-11)</sup>.

Numa perspectiva global, 55% dos pacientes são submetidos ao TCTH autólogos e 45% alogênicos<sup>(1)</sup>, sendo que a nível nacional o Brasil realiza 63% de transplantes autológos e 37% alogênicos<sup>(12)</sup>. As principais indicações diagnosticas para TCTH alogênico são leucemias (72%), desordens linfoproliferativas (15%) e doenças não malignas (12%). No caso do TCTH autólogo são desordens linfoproliferativas (84%)<sup>(1, 2, 13)</sup>.

Cerca da metade (51%) dos TCTHs realizados no mundo ocorrem na Europa, seguido do continente americano (29%), Ásia (18%), Oeste do mediterrâneo e África(3%)<sup>(1, 2, 6, 14)</sup>.

No Brasil, segundo os dados do Registro Brasileiro de Transplantes (RBT), o TCTH apresentou um crescimento de 8,3% de 2004 a 2014. No ano de 2014, por exemplo, atingiu 2.013 transplantes, ou seja, 10,6 por milhão da população (pmp). O estado de São Paulo é um dos destaques na realização desta terapia devido à concentração de centros e equipes especializadas, entre os quais figura a UNICAMP (Universidade Estadual de Campinas), uma das referências nesse tipo de tratamento<sup>(12, 15)</sup>

Em decorrência dos avanços terapêuticos ocorridos no âmbito do TCTH, inúmeros indivíduos, apesar de determinadas características clinicas, têm se beneficiado desta terapia<sup>(7, 9)</sup>. Deste modo, idosos, pacientes em estágio tardio da doença com presença de comorbidades são submetidos ao procedimento. Adicionalmente, o uso de células do sangue periférico como fonte de células e doadores não aparentados é excelente alternativa na vigência de inexistência de compatibilidade imunológica entre o doador e o receptor<sup>(1, 2, 6, 9)</sup>.

A fase inicial do TCTH abarca o processo de escolha do doador para um TCTH que visa selecionar um doador compatível com antígenos leucocitários humanos (HLA) idênticos em relação ao receptor, para que o transplante seja bem sucedido<sup>(16)</sup>. Nesta, a seleção do doador inicia-se pela decisão entre TCTH autólogo e alogênico<sup>(16-20)</sup>, o qual depende da idade do receptor, doença de base e viabilidade do doador<sup>(21)</sup>.

No TCTH autólogo, as células progenitoras hematopoiéticas (CPH), utilizadas como enxerto, são do próprio paciente. Estas células são coletadas previamente, tratadas e criopreservadas para posterior utilização<sup>(16, 20, 22-24)</sup>. Este tipo de TCTH comumente é indicado nos casos de neoplasias malignas, tumores sólidos e nas doenças autoimunes<sup>(16, 20, 25)</sup>.

Quanto ao TCTH alogênico, as CPH são provenientes de algum membro da família ou de doador não aparentado. As fontes de células podem ser da medula óssea, do sangue periférico ou do sangue de cordão umbilical (20, 21, 26).

As fontes de células-tronco hematopoiéticas predominantes são as células do sangue periférico em 64% dos TCTH alogênicos aparentados e não aparentados e 98% nos autólogos<sup>(1)</sup>.

No TCTH alogênico a compatibilidade (doador-receptor) é investigada em relação aos HLA. Estes são expressos, principalmente, nos linfócitos e são responsáveis por reações imunológicas. Tais reações aloimunes podem causar a rejeição do enxerto conhecida como doença do enxerto contra hospedeiro (DECH). O doador ideal é o HLA-idêntico. No entanto, em apenas 25% dos casos os pacientes têm a chance de encontrar um doador HLA idêntico aparentado<sup>(21)</sup>. Desse modo, doadores voluntários não aparentados representam uma possibilidade de tratamento para inúmeros pacientes.

Segundo o *World Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT)*, existem mais de 20 milhões de doadores não aparentados registrados em centros internacionais pelo mundo, o que favorece a escolha de um doador HLA idêntico e aumenta a probabilidade de sucesso do TCTH<sup>(1)</sup>.

Na seleção do doador, além da compatibilidade HLA são considerados fatores como idade, sexo do doador, condições clínicas do doador, imunização prévia (transfusões e gestação), sorologia do citomegalovírus (CMV) e outros riscos decorrentes da doação<sup>(16)</sup>. O algoritmo para seleção do doador está ilustrado na Figura 1.

Seleção do doador Autólogo Alogênico Sangue periférico Não aparentado Aparentado Medula Óssea Nº. células, sexo e Medula óssea Compatibilidad  $\leftarrow$ sorologia do doador Sangue periférico e HLA Sangue de cordão umbilical

**Figura 1-** Algoritmo da seleção do doador e da origem da célula-tronco hematopoiética para transplante.

Voltarelli JC, organizador. Transplante de células-tronco hematopoiéticas. São Paulo: Atheneu, 2012. p. 203-214.

No que diz respeito às fases do TCTH, o procedimento é dividido em três etapas: regime de condicionamento; coleta, processamento e infusão das CPH; e suporte clínico e hemoterápico pós-TCTH<sup>(26, 27)</sup>.

Na **fase pré-TCTH** ocorre a coleta, o processamento e o armazenamento das CPH. As células podem ser coletadas diretamente da crista ilíaca, sangue periférico ou sangue de cordão umbilical<sup>(22, 27, 28)</sup>.

No primeiro caso, o doador é submetido a múltiplas punções na crista íliaca posterior e ocasionalmente na crista íliaca anterior e esterno. As células são filtradas para remoção de gorduras, espículas ósseas e detritos celulares. O volume coletado varia de acordo com o peso do doador, cerca de 10 a 15ml/kg e o mínimo de células nucleadas é de 2x10<sup>8</sup>/kg peso corporal do receptor. A maioria dos doadores recebe alta 24 horas após a coleta<sup>(22, 27)</sup>.

As células progenitoras hematopoiéticas periféricas são coletadas com auxílio de equipamentos de aférese, após a mobilização das mesmas da medula óssea para o sangue periférico, com a utilização de fatores estimuladores de colônias de

granulócitos (G-CSF) e/ou administração de quimioterapia prévia. Para a coleta das CPH, é realizada passagem de um cateter intravenoso central no doador. O mínimo de células CD34<sup>+</sup> são 2x10<sup>6</sup>/kg do receptor<sup>(22, 27, 28)</sup>.

As células progenitoras do sangue do cordão umbilical (SCU) são coletadas logo após o nascimento da criança, para então serem processadas e mantidas congeladas em bancos específicos de SCU até o momento da infusão. As células progenitoras do SCU são usadas principalmente para TCTH alogênicos não aparentados. O número de células nucleadas é limitado em 1,7 a 3,5x10<sup>7</sup>/kg de peso do receptor<sup>(22, 26-28)</sup>.

As CPH, independente da fonte, devem ser administradas ou criopreservadas imediatamente após o processamento. A indicação para criopreservação dá-se quando o produto das células for armazenado por mais que 48 horas antes da administração. Nestes casos, deve-se fazer o uso de crioprotetores como o 10% dimetil sulfóxido (DMSO). O produto das células progenitoras hematopoiéticas pode permanecer criopreservada por até 10 anos em nitrogênio líquido<sup>(22, 26-28)</sup>.

Na **fase do condicionamento** o paciente é submetido à terapia com combinação de quimioterápicos e/ou radioterápicos, os quais são administrados em altas doses antes da infusão CPH. O objetivo é reduzir ou erradicar a carga tumoral e suprimir o sistema imunológico do receptor para receber o enxerto das CPH<sup>(20, 21, 23-27, 29-31)</sup>

Os regimes terapêuticos são classificados de acordo com a intensidade do condicionamento, duração da citopenia e infusão de células, de modo que podem ser organizados em três categorias: mieloablativo (MAC), não-mieloablativo (NMA) e reduzida intensidade (RIC) (20, 26, 29).

O condicionamento MAC é a administração de irradiação corporal total (ICT) e/ou agentes alquilantes em altas doses que proporcionam uma completa e irreversível ablação da medula óssea, que é restabelecida com a infusão de CPH. A recuperação hematológica é rápida, porém apresenta maior predisposição para o aparecimento de DECH precoce. Além disso, é contraindicada para idosos e pacientes com comorbidades devido à sua alta toxicidade. De modo geral, neste tipo de regime a MRT é elevada e costuma ser precoce<sup>(29)</sup>.

O regime de condicionamento NMA causa citopenia mínima, pois a toxicidade é menor e, teoricamente, a medula óssea pode recuperar-se sem a infusão de CPH. Os pacientes submetidos ao condicionamento NMA apresentam mielossupressão reversível quando as células do sangue periférico são mobilizadas com fatores estimuladores de colônias de granulócitos (G-CSF), resultando numa enxertia completa. A MRT é baixa comparada ao regime MAC (20, 26, 29).

O regime de intensidade reduzida (RIC) é um condicionamento intermediário entre o MAC e o NMA, ocasionando citopenia de duração variável. Neste caso, é necessária a infusão de CPH. A recuperação hematológica pode, eventualmente, ocorrer sem a infusão de CPH. Porém, o período prolongado de pancitopenia pode provocar um aumento da morbidade e mortalidade. Nos casos de pacientes não elegíveis para o MAC (por exemplo, idosos e presença de comorbidades), os condicionamentos NMA e RIC são utilizados. A MRT é reduzida, por sua vez, em comparação ao condicionamento mieloablativo<sup>(29)</sup>.

A segunda fase consiste essencialmente na **infusão das CPH**, as quais são administradas por via intravenosa e migram para a medula, onde se aderem, expandem e diferenciam-se. A infusão deve ser iniciada lentamente para observar reações e concluída tão rapidamente quanto tolerada. No entanto, o tempo de administração das células depende do volume total a ser infundido e do fato das células serem frescas ou congeladas<sup>(26-28)</sup>. A infusão de células criopreservadas apresenta riscos relacionaodos ao uso de crioproterores como o DMSO, que pode causar bradicardia, cólicas abdominais, complicações pulmonares e insuficiência renal aguda. São comumente usadas nos TCTH autólogos<sup>(28, 31)</sup>. A infusão de células frescas é mais utilizada nos TCTH alogênico e tem como fator de risco a incompatibilidade ABO<sup>(28, 31)</sup>.

O dia da infusão é denominado dia zero (D0). Os dias anteriores, quando é realizado o condicionamento, são denominados como negativos (-3,-2,-1) e os posteriores como positivos (+1,+2,+3, etc)<sup>(22)</sup>.

Após o regime de condicionamento e a infusão de CPH, a próxima fase é a recuperação hematológica. Nesta, a medula óssea encontra-se imunossuprimida e apresenta o menor valor de contagem hematológica<sup>(32)</sup>. As células da medula param

de se dividir, e entre 10 a 14 dias após o início da quimioterapia há uma intensa diminuição da contagem de células, que apresentam menor valor de plaquetas e glóbulos brancos. Este período denomina-se "nadir" quimioterápico ou das células sanguíneas<sup>(32, 33)</sup>. Dessa forma, é esperado que nesta fase de pancitopenia, o paciente apresente maior risco para ocorrência de infecções, sangramentos, anemia e outras complicações que o torne mais grave e que requeira cuidados intensivos<sup>(5, 11)</sup>

Após essa fase de pancitopenia, quando o TCTH é bem sucedido, as células diferenciadas são liberadas no sangue e restauram a contagem sanguínea, ocorrendo a "pega" do enxerto ou enxertia. O tempo de enxertia pode variar em média de nove a 25 dias, o qual sofre a influência do tipo de TCTH, da fonte de CPH e da profilaxia de DECH<sup>(5, 26, 33, 34)</sup>.

No TCTH, algumas complicações podem ser fatais e necessitam de cuidados intensivos<sup>(14)</sup>. A complicação infecciosa é uma das mais graves, podendo ser causada por mucosites, neutropenia, pancitopenia e disfunção da imunidade celular<sup>(35)</sup>. Aproximadamente 20% das causas de morte relacionadas ao TCTH são decorrentes de infecções ocorridas nos primeiros 100 dias<sup>(25)</sup>.

As complicações pós-TCTH podem ser divididas em três momentos: a primeira fase ou pré-enxertia, caracterizada pelos primeiros 30 dias pós-TCTH em que prevalecem as complicações agudas relacionadas à toxicidade do regime de condicionamento e neutropenia prolongada; a segunda fase, ou período imediato pós-enxertia entre 30 a 100 dias, em que o sistema imunológico está recuperandose, período no qual ocorrem as infecções oportunistas e a DECH aguda e o período tardio pós-enxertia, ou seja, mais de 100 dias pós-TCTH, quando as complicações são decorrentes de infecções virais e por bactérias encapsuladas e DECH crônica (5, 14). As principais complicações agudas do TCTH estão ilustradas na Figura 2.

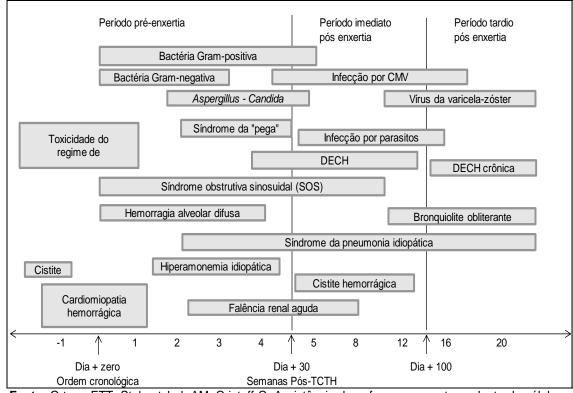


Figura 2 - Complicações do transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Fonte: Ortega ETT, Stelmatchuk AM, Cristoff C. Assistência de enfermagem no transplante de célulastronco hematopoiéticas. In: Voltarelli JC, organizador. Transplante de célulastronco hematopoiéticas. São Paulo: Atheneu, 2012. p. 1032-1098.

#### 1.2 MORTALIDADE NO TCTH: TAXA E PREDITORES

Considerando que fatores de ordem individual (idade avançada, recorrência da doença de base, comorbidades) e inerentes ao procedimento (toxicidade relacionada ao regime de condicionamento, DECH, infecções, entre outros), de modo geral, influenciam na gravidade do paciente <sup>(36)</sup>, muitos especialistas têm adotado os índices como escore de risco pré-TCTH (EBMT) e SAPS como ferramentas para predizer a mortalidade no TCTH<sup>(4, 37-47)</sup>.

Em 1998, o hematologista Gratwohl juntamente com o European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) desenvolveu e validou um escore para pacientes com leucemia mielóide crônica (LMC) submetidos a TCTH alogênico, baseado em cinco critérios de risco pré-transplante: idade, sexo do doador e receptor, histocompatibilidade, estágio da doença no momento do transplante e

tempo do diagnóstico para o TCTH, com o intuito de analisar a probabilidade de sobrevida, sobrevida livre de doença, incidência de recidiva e a MRT<sup>(40)</sup>.

Aproximadamente após 10 anos, o hematologista Gratwohl e o grupo EBMT ampliaram e validaram este escore de risco pré-TCTH para todas as neoplasias hematológicas independente do tipo de TCTH com o objetivo de fornecer uma ferramenta simples que avaliasse o risco do TCTH do paciente<sup>(37, 39)</sup>.

Este escore de risco pré-TCTH (EBMT) foi aplicado a pacientes com diagnósticos de doenças hematológicas adquiridas, independente do regime de condicionamento<sup>(37)</sup>. A aplicação foi baseada nos mesmos cinco critérios de risco, a saber: idade do paciente, tipo de doador, combinação de gênero receptor/doador, fase da doença no momento do TCTH e o intervalo de tempo do diagnóstico para o TCTH. Esses critérios somados geram uma pontuação que varia de 0 a 7 pontos. Quanto maior a pontuação do escore de risco, maior o risco de MRT e, menor a sobrevida <sup>(4, 37, 39, 41)</sup>.

Deste modo, pacientes idosos, transplantados em fase avançada da doença, com intervalo de tempo do diagnóstico para o TCTH longo e combinação de genêro doador feminino e receptor masculino, quando comparado com pacientes jovens, transplantados em fase precoce da doença e tipo de doador HLA compatível, apresentam maior risco de MRT<sup>(37)</sup>.

O índice de gravidade *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II) é um instrumento utilizado em pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI) <sup>(43, 44)</sup>. Este preditor de mortalidade visa avaliar o risco de morte ou gravidade do paciente nas primeiras 24 horas de cuidados intensivos. Além de estimar a sobrevida dos doentes, avalia a qualidade da assistência prestada e compara o desempenho de UTIs diversas<sup>(45-48)</sup>.

Na atualidade, dada a semelhança entre pacientes de UTI e aqueles de TCTH, em termos de gravidade, muitos autores têm utilizado o SAPS e o EBMT nos estudos epidemiológicos<sup>(9, 10, 37, 44, 48-50)</sup> a fim de caracterizar os pacientes em termos de gravidade da doença e avaliar a qualidade da assistência, os riscos e a MRT no TCTH<sup>(4, 14, 38, 39, 41, 47, 48, 51-57)</sup>.

No TCTH, a MRT em diferentes países varia de 2% a 85%  $^{(9, 10, 39, 51, 54-58)}$ . A probabilidade de sobrevida, de um a cinco anos, identificada por escore de risco pré-TCTH do EBMT, varia de 10,5% a 60%  $^{(4, 9, 39, 41, 51, 58, 59)}$ .

Coorte retrospectiva com pacientes submetidos ao TCTH autólogo (n=1013) que necessitaram de UTI (n=34), cujo objetivo foi verificar os fatores associados com a mortalidade no período de cem dias pós-TCTH, mostrou MRT de 2%. Os fatores associados à mortalidade na UTI foram falência de múltiplos órgãos e ventilação mecânica, uso de drogas vasoativas e infecção por bactérias gram-negativas<sup>(56)</sup>.

Estudo de coorte com pacientes submetidos a TCTH alogênico (n=319) que foram transferidos para UTI (n=49) apresentou uma MRT, em cem dias, de 15 a 19%. Nesta coorte os preditores de mortalidade, o escore de risco do EBMT, apresentou em média de 4 pontos e 22,9 pontos, respectivamente em pacientes não sobreviventes. Os fatores associados à mortalidade foram uso de drogas vasoativas, ventilação mecânica e gênero masculino<sup>(10)</sup>.

Estudo conduzido com pacientes submetidos a TCTH alogênico (n=278), cujo objetivo foi verificar a aplicabilidade do escore de risco do EBMT, mostrou que a sobrevida global (SG) e a MRT foi de 48,7% e 40,7%, respectivamente. As variáveis fase avançada da doença, intervalo de tempo longo do diagnóstico para o transplante e doador não aparentado foram fortes preditivos para uma menor sobrevida<sup>(4)</sup>.

Revisão sobre o TCTH alogênico e autólogo (n=1154) nos últimos 40 anos (1973-2012) mostrou que aumento da idade dos pacientes, maior uso de sangue periférico como fonte de células, doadores não aparentados e a realização de TCTH em estágio avançado da doença diminuiu a MRT após o TCTH alogênico (43% para 22%) e a SG em 5 anos de 50%, enquanto os autólogos foram de aproximadamente 60%. O escore pré-TCTH EBMT aumentou seu risco de baixo (0-2) para intermediário (3-4) pontos<sup>(9)</sup>.

Coorte realizado com pacientes de leucemia mielóide crônica (LMC) submetidos a TCTH alogênico (n=31) mostrou SG de 53% (EBMT 0-2 pontos) e 10,5% (escore EBMT de 3-7pontos) e MRT de 47% nos pacientes com escore risco pré-TCTH do EBMT de 0-2, e de 85% nos casos de escores com 3-7 pontos<sup>(51)</sup>

No Brasil, coorte desenvolvida em dez centros especializados de TCTH, com o a finalidade de validar o escore de risco do EBMT em pacientes de TCTH alogênico com diagnóstico de LMC mostrou que a MRT foi de 45% em 15 meses. A MRT com escore de risco pré-TCTH de 5 a 7 pontos de 49% e a SG com o mesmo escore de 5 a 7 pontos foi de 27%. As variáveis que influenciaram a MRT foram idade entre 20 e 40 anos, intervalo de tempo maior que 12 meses entre diagnóstico e transplante<sup>(41, 59)</sup>.

Outra coorte nacional, que validou o escore de risco do EBMT em pacientes de TCTH alogênicos com neoplasias hematológicas, demonstrou uma SG e MRT em 5 anos de 48,7% e 40,7%, respectivamente. Neste, a pontuação média do escore de risco foi de 2 a 3 pontos<sup>(4)</sup>.

De modo geral, os estudos que utilizaram o escore de risco pré-transplante do EBMT mostraram que idade avançada, estágio da doença na fase tardia, tempo do diagnóstico para o transplante superior a 12 meses, regime de condicionamento mieloablativo, transplante alogênico, doador não aparentado, combinação de sexo do doador feminino e receptor masculino, são variáveis que contribuem para menor SG e maior MRT<sup>(9, 37, 39, 60-62)</sup>.

Nas UTI em que o uso do SAPSII é frequente, estima-se que 20 a 40% dos pacientes submetidos a TCTH autólogo e alogênico necessitem de cuidados intensivos<sup>(63)</sup> e cuja taxa de mortalidade hospitalar varia de 54-96%<sup>(55, 64)</sup>.

Estudo multicêntrico realizado em 36 unidades de TCTH e enfermarias de hematologia, cujo objetivo foi avaliar o valor prognóstico do SAPS II e do *Organ Dysfunctions and Infection* (ODIN) para predizer a mortalidade em pacientes com neutropenia febril (n=421), mostrou um risco de morte predito pelo SAPS II, no primeiro dia, de 23,8% para uma mortalidade observada de 6,6%<sup>(49)</sup>.

Outra investigação multicêntrica realizada em UTIs brasileiras, cujo objetivo foi validar quatro preditores de mortalidade, SAPS II e 3, *Mortality Probability Models III* (MPM) e o *Cancer Mortality Model* (CMM) em pacientes com câncer (n=717) mostrou que o risco de morte pelo SAPS II e 3 foi maior em pacientes clínicos e não sobreviventes. A mortalidade hospitalar foi de 30% e na UTI de 21%<sup>(48)</sup>.

Coorte conduzida com pacientes submetidos a TCTH alogênico (n=164) admitidos em UTI mostrou que idosos que realizaram condicionamento RIC obtiveram melhor sobrevida comparado ao condicionamento MAC. A ventilação mecânica foi fator de risco relacionada à MRT. A probabilidade de sobrevida na UTI foi de 32%, enquanto a SG, de um e cinco anos foi de 61% e 51%, respectivamente<sup>(55)</sup>.

De modo geral, os estudos em que os pacientes de TCTH necessitaram de UTI, independente do preditor de mortalidade utilizado, apresentaram uma MRT, em cem dias, pós-transplante de 15% a 70%. Os principais fatores associados à mortalidade foram uso de ventilação mecânica, drogas vasoativas, toxicidade do regime de condicionamento e infecção (10, 14, 50, 53, 54, 65).

Esta variação da mortalidade está relacionada ao tipo de TCTH, a idade do receptor, o sexo do doador, o intervalo de tempo entre o diagnóstico e o transplante, a fase da doença, o regime de condicionamento e o status citomegalovírus (CMV) do receptor e doador<sup>(9, 37, 41, 59-62, 66)</sup>.

Diante do exposto, a principal pergunta de pesquisa foi: **Qual a MRT, em cem** dias, de pacientes internados em um centro de referência brasileira e quais os fatores associados a este desfecho?

Objetivos

### 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a mortalidade relacionada ao transplante (MRT) nos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) e os fatores associados a MRT.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar a SG dos pacientes submetidos a TCTH alogênico e autólogo;
- Identificar as causas de óbito;
- Avaliar a correlação entre o escore de risco pré-TCTH do EBMT com o índice de gravidade SAPS II nos dias zero, +7 e dia da enxertia.

Método

### 3 MÉTODO

#### 3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma coorte prospectiva conduzida com pacientes submetidos ao TCTH alogênico e autólogo. Neste tipo de delineamento uma amostra de sujeitos é selecionada e observada, durante um determinado tempo para a medição dos desfechos de interesse<sup>(67)</sup>. No presente estudo o desfecho de interesse foi a MRT dos pacientes transplantados, aos 100 dias.

#### 3.2 LOCAL DE ESTUDO

O estudo foi realizado na unidade de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC/UNICAMP), localizado no município de Campinas/SP. Trata-se de um hospital universitárioque dispõe de 411 leitos e atende pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS). A unidade de TCTH do HC/UNICAMP foi criada para atender os pacientes assistidos pelo Hemocentro com indicação para transplante e, no período pós-TCTH, para tratamento de complicações que necessitem de assistência hospitalar. Atualmente, a unidade conta com nove leitos privativos para internação, nos quais os pacientes, de modo geral, permanecem com acompanhantes.

Neste serviço, a equipe de enfermagem é composta por dez enfermeiros assistenciais, 19 técnicos de enfermagem, dois enfermeiros supervisores e um diretor, os quais são distribuídos nos três turnos de trabalho. A relação enfermeiro/leito é composta por um enfermeiro para cada três leitos nos períodos manhã e tarde e um enfermeiro para cada quatro leitos no período noturno. A equipe médica é composta por dois médicos hematologistas responsáveis pela unidade, um supervisor e um docente. Adicionalmente há um psiquiatra, um odontólogo, uma nutricionista, uma terapeuta ocupacional, uma assistente social e uma equipe de fisioterapia.

A assistência de enfermagem é integral havendo no serviço a sistematização da assistência de enfermagem (SAE), com aplicação do histórico, exame físico, diagnóstico e prescrição de enfermagem, a qual é realizada por enfermeiros. O

cuidado é prestado por todos os elementos da equipe de enfermagem, independente do turno de trabalho ou da fase de TCTH em que o paciente se encontre. São realizadas, ainda, visitas clínicas para discussão de casos e mudança de conduta terapêutica, pela equipe multiprofissional.

Na unidade de TCTH, na vigência de complicações graves o paciente permanece na unidade, pois esta apresenta condições físicas e recursos humanos capacitados para a assistência ao paciente crítico.

Na alta hospitalar os pacientes são orientados verbalmente acerca dos cuidados pós-transplante pela enfermeira e pelo médico, dentista e nutricionista, além de receberem um manual de orientações sobre estes cuidados e possíveis complicações pós-TCTH. O acompanhamento destes pacientes é realizado no ambulatório de hematologia do Hemocentro da UNICAMP, sendo de duas a três vezes por mês até o D+150; posteriormente, a avaliação clínica e laboratorial é anual. O paciente submetido ao TCTH não recebe alta definitiva; o acompanhamento é realizado até o fim da vida.

No que diz respeito à documentação do paciente, existem dois prontuários, sendo que um deles é arquivado no serviço de arquivos médicos do HC/UNICAMP e outro que fica no Ambulatório de Hematologia do Hemocentro para acompanhamentos subsequentes.

### 3.3 CASUÍSTICA

A amostra consecutiva foi composta por todos os adultos submetidos ao TCTH alogênico e autólogo, no período de um de janeiro de 2013 a 30 de Abril de 2014, os quais totalizaram 60 indivíduos . Foram excluídos pacientes que receberam dois TCTH no período do estudo. Os casos de reinternação foram computados na amostra.

Os pacientes do estudo, a exceção dos que evoluíram a óbito, foram acompanhados até o dia +100 (censura) no serviço ambulatorial. O fluxograma da amostra encontra-se ilustrado na Figura 3.

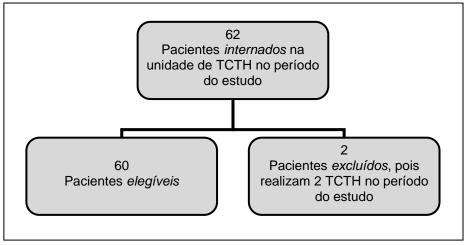


Figura 3 – Fluxograma da amostra. Campinas, 2014.

Fonte: Elaborado pela autora.

## 3.4 DEFINIÇÕES OPERACIONAIS

**Mortalidade relacionada ao transplante (MRT)** representa a morte por qualquer causa relacionada ao transplante, porém, que não seja a recorrência da doença<sup>(8)</sup>. Os pacientes que apresentaram recorrência da doença foram considerados como censura na análise.

A mortalidade não relacionada ao transplante (MNRT), consiste na morte cuja causa foi a recidiva da doença no perído de 100 dias.

**Sobrevida global (SG)** representa o tempo de vida, do dia da infusão das CPH, até o dia + 100 ou ocorrência do óbito por qualquer causa<sup>(8, 68, 69)</sup>.

**Enxertia ou "pega" do enxerto**, foi definido como o primeiro de dois dias consecutivos com granulócitos  $\geq 0.5 \times 10^9$  L (500 células/µL)<sup>(34, 68)</sup>.

**Neutropenia febril** considerou-se o momento em que os neutrófilos encontravam-se inferior a  $1000/\text{mm}^3$  com uma temperatura  $>38,3^{\circ}\text{C}$  ou uma temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , sustentada por mais que uma hora $^{(70,71)}$ .

A **presença de infecção** foi determinada por culturas positivas com pelo menos um agente infeccioso conhecido<sup>(49, 72)</sup>. As infecções foram classificadas em infecção de corrente sanguínea, quando as hemoculturas apresentavam-se

positivas, infecção do trato urinário, com resultados de , urocultura positiva, pneumonia e sepse.

Insuficiência renal ou lesão renal aguda foi definida como o aumento da creatinina ≥ 2 vezes o valor basal<sup>(70, 73)</sup>.

O **SAPS geral** foi calculado usando a média do SAPS II realizado nos dias zero, +7 e enxertia.

## 3.5 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi precedida da aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem da USP/SP - Parecer CEP/EE-USP: 222.565 (Anexo 1) e Comitê de Ética em Pesquisa do HC/UNICAMP com parecer CEP/UNICAMP: 256.642 (Anexo 2).

Durante a pesquisa foram respeitados os aspectos éticos contemplados na Resolução CNS Nº466, de 12 de dezembro de 2012, sobre diretrizes e normas que regulamentam a pesquisa envolvendo seres humanos<sup>(74)</sup>.

## 3.5.1 Operacionalização da coleta de dados

A coleta foi realizada por duas pesquisadoras na unidade de TCTH, as quais consultaram diariamente os prontuários dos pacientes. Os dados foram extraídos dos prontuários dos pacientes, com ênfase nos documentos, a saber: evolução clínica, anotação de enfermagem, folha de sinais vitais e exames laboratoriais.

Para os pacientes que receberam alta, as informações acerca dos desfechos foram obtidas por meio da análise dos prontuários no serviço de arquivo médico (SAME) do HC/UNICAMP e no Ambulatório de hematologia do Hemocentro. Conforme apresenta a Figura 4.

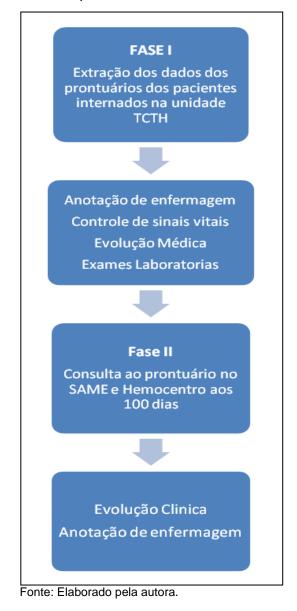


Figura 4 - Sumário das etapas relativas à coleta de dados. Campinas, 2014.

## 3.5.2 Instrumentos da coleta de dados

A coleta de dados foi realizada por meio de quatro instrumentos, quais sejam: 3.5.2.1 Caracterização dos pacientes acerca dos aspectos demográficos, clínicos e relacionados ao TCTH; 3.5.2.2 Perfil de exames laboratoriais e sinais vitais; 3.5.2.3 Escore de risco pré-TCTH do EBMT; 3.5.2.4 Indíce de gravidade Simplified Acute Physiology Score (SAPS II).

## 3.5.2.1 Caracterização do paciente: aspectos demográficos, clínicos e relacionados ao TCTH

O instrumento I denominado de "Caracterização do paciente" (Apêndice A) foi composto pelas iniciais do nome, número de registro e data da internação, idade, sexo, raça, data e diagnóstico de base, existência de TCTH prévio, tipo de TCTH atual, fase da doença por ocasião do TCTH, data de inicio do condicionamento, regime de condicionamento, fonte de células, tipo de doador, histocompatibilidade HLA, sexo do doador, sistema ABO, criopreservação, número de células CD34, número de comorbidades, data da infusão da CPH (D0), data e dia(+x) da "pega" do enxerto, reinternação (data e dia +x), condição de saída ( sobrevivente ou óbito), data e dia +x da(o) alta/óbito do paciente e causa óbito, data do dia+100 (se vivo ou óbito). Intervenções clínicas: ocorrência de infecção, insuficiência renal aguda, hemodiálise, pneumonia, sepse, ventilação mecânica, uso de drogas vasoativas.

Este instrumento foi iniciado seu preenchimento no dia da internação do paciente na unidade de TCTH e foi finalizado até o dia +100 pós-TCTH.

### 3.5.2.2 Perfil de exames laboratoriais e sinais vitais

O instrumento II denominado de "Perfil de exames laboratoriais e sinais vitais" (Apêndice B), foi composto pelas iniciais do nome, número de registro do paciente, data do exame, resultados de exames diários de função hematológica (hemograma completo e número de plaquetas), função renal (creatinina sérica e uréia), função hepática (BD/BI), hemocultura, urocultura, sódio e potássio.

Os sinais vitais coletados foram frequência cardíaca, pressão arterial, temperatura corporal e débito urinário em 24h. Estes dados foram preenchidos apenas nos dia da infusão CPH, no dia +7, no dia da enxertia e no dia da reinternação, se houvesse. Estes exames foram importantes para determinar neutropenia febril, dia da enxertia, ocorrência de infecção, insuficiência renal aguda e para o preenchimento do índice de gravidade SAPS II.

## 3.5.2.3 Escore de risco pré-TCTH do EBMT

O escore de risco pré- TCTH do *European Group for Blood Marrow Transplatation* (EBMT) foi preenchido no momento da admissão do paciente. Tratase de uma ferramenta para avaliar os riscos do TCTH para pacientes com diagnóstico de doenças hematológicas, que serão submetidos ao transplante autólogo ou alogênico, independente da técnica, e para regimes de condicionamento mieloablativo, não mieloablativo ou de intensidade reduzida<sup>(37)</sup>.

Os critérios que constituem o escore de risco incluem: idade do paciente, estágio da doença no momento do transplante, intervalo de tempo do diagnóstico para o transplante em meses, tipo de doador, se aparentado HLA idêntico, não aparentado ou com discrepâncias no HLA e combinação de gênero receptor/doador<sup>(37)</sup>.

O critério estágio da doença é divido em precoce, intermediário e tardio. O estágio precoce da doença (pontuação zero) inclui: leucemias agudas (LA) transplantadas em primeira remissão completa, mielodisplasia (MSD) transplantada não tratada ou em primeira remissão completa, leucemia mieloide crônica (LMC) em primeira fase crônica, linfomas, e mieloma múltiplo (MM) transplantados ou não tratados ou em primeira remissão completa. O estágio intermediário da doença (pontuação um) inclui LA e MDS em segunda remissão completa, LMC em todas as outras fases menos primeira fase crônica e crise blástica, Linfomas e MM em segunda remissão completa. O estágio tardio da doença (pontuação dois) inclui LA, MDS, Linfomas e MM em todos os outros estágios que não foram definidos como precoce ou intermediário e LMC em crise blástica. O estágio da doença não é aplicado para anemia aplástica, sendo a pontuação zero<sup>(37)</sup>.

Todos os critérios são pontuados de zero até dois, dependendo da variável analisada, e cuja somatória estratificam os pacientes em escores de risco de zero a sete naqueles submetidos a TCTH alogênico e pontuação de zero a cinco nos autólogos. O zero representa melhor prognóstico pós-transplante e o cinco ou sete, pior prognóstico<sup>(4, 36, 37, 41, 59, 61)</sup>.

A Figura 5 ilustra as variáveis e suas respectivas pontuações utilizadas para definição do escore de risco do EBMT.

**Figura 5** – Definição do Escore de risco do EBTM, 2009.

Fator de Risco	Pontuação
Idade dos pacientes, em anos	
<20	0
20-40	1
>40	2
Estagio <sup>a</sup> da doença	
Precoce	0
Intermediário	1
Tardio	2
Intervalo de tempo do diagnóstico para o transplante, meses b	
<12	0
>12	1
Tipo de doador <sup>c</sup>	
HLA idêntico aparentado	0
Doador não aparentado, outros	1
Combinação de gênero receptor/doador <sup>c</sup>	
Todos outros	0
Doador feminino, Receptor masculino	1
<sup>a</sup> O estágio da doença é classificado de acordo com a categoria principal de ca	da doença
<sup>b</sup> Não se aplica para pacientes transplantados em 1ºRC (pontuação 0)	
<sup>c</sup> Não se aplica para pacientes com TCTH autólogo (pontuação 0)	

Fonte: Tradução de Gratwohl A et al. The EBMT risk score. Bone Marrow Transplant. 2012;47(6):749-56.

Para coleta dos dados relativos ao escore de risco pré-TCTH do EBMT, ainda que os parâmetros sejam objetivos, houve a necessidade da criação de um instrumento (Apêndice C), visto que algumas informações não estavam explícitas no instrumento original (Figura 5). Deste modo, o instrumento foi constituído por: inicias do nome, número de registro do paciente, idade (<20 anos, 20 a 40 anos e >40 anos), o estágio da doença (o qual foi estratificado em diagnóstico e a fase da doença para os itens precoce, intermediário e tardio e cada um com sua respectiva pontuação), intervalo de tempo do diagnóstico para o transplante em meses (<12meses e ≥12meses), tipo de doador, histocompatibilidade HLA e combinação de gênero receptor/doador. No item "estágio da doença no momento do procedimento",

a pesquisadora consultou um dos médicos especialistas em onco-hematologia da unidade de TCTH para melhor definição deste item.

## 3.5.2.4 Indice de gravidade Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II).

O índice de gravidade SAPS II (Apêndice D) foi constituído por: iniciais do nome, número do registro do paciente, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, temperatura axilar, ventilação mecânica invasiva ou não invasiva (CPAP), débito urinário em ml/24h, resultado de exames laboratoriais (ureia, leucócitos, potássio, sódio, bicarbonato, bilirrubina), valor da escala de coma de Glasgow, neoplasia hematológica e tipo de admissão.

O *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS II) é um escore utilizado para estimar a probabilidade de mortalidade hospitalar de pacientes críticos internados em unidade de terapia intensiva (UTI)<sup>(43, 44, 49, 75)</sup>.

O SAPS II é composto por 15 variáveis, sendo 12 fisiológicas: frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, temperatura corporal, escala de coma de Glasgow, pressão arterial de oxigênio dividida pela fração inspirada de oxigênio, débito urinário em 24hs, ureia sérica nitrogenada, sódio sérico, potássio sérico, bicarbonato sérico, bilirrubina, e leucócitos. São três as variáveis relacionadas com a doença: idade, doenças crônicas (síndrome da imunodeficiência adquirida, câncer metastático e neoplasias hematológicas), e tipo de admissão (cirurgia programada, cirurgia de urgência e clinica)<sup>(43, 44, 75)</sup>.

No cálculo do SAPS II, cada variável recebe uma pontuação de acordo com os dados dos pacientes, e ao término, esses valores são somados obtendo-se uma pontuação que varia de 0 a 163 pontos e gera uma porcentagem que corresponde a mortalidade esperada, ou seja, quanto maior a pontuação, maior a gravidade do paciente e quanto maior a porcentagem, maior o risco de morte<sup>(44, 75)</sup>.

Os piores valores fisiológicos são coletados nas primeiras 24 h de internação. Entende-se como "pior" medida aquela que se correlaciona com o maior número de pontos do SAPS II<sup>(44, 46, 75)</sup>.

Nos dados relativos aos parâmetros fisiológicos e bioquímicos foram considerados os piores valores obtidos nas 24h nos dias da infusão CPH (D0), dia +7 pós-TCTH, dia referente a enxertia. Para as variáveis sem informação no prontuário do paciente, foram considerados valores de normalidade. No cálculo da escala de coma de Glasgow, para pacientes sedados, considerou-se o nível de consciência anterior a sedação. As variáveis doenças crônicas e tipo de admissão foram sempre considerados neoplasia hematológica e internação clínica, respectivamente.

Deste modo, a pontuação máxima obtida do SAPS II neste estudo foi de 154 pontos. O Quadro 1, demonstra todas as variáveis contidas no índice de gravidade SAPS II e suas respectivas pontuações<sup>(75)</sup>.

**QUADRO 1 -** Variáveis contidas no índice de gravidade SAPS II e suas respectivas pontuações. Campinas, 2014.

Variáveis	Definições	Pontuação
Idade	Idade em anos	<40 = 0 pontos 40-59= 7 pontos 60-69= 12pontos 70-74=15 pontos 75-79=16 pontos ≥80=18 pontos
Frequência Cardíaca	O pior valor nas 24hs em batimentos por minuto;	<40= 11 pontos 40-69 = 2 pontos 70-119=0 pontos 120-159= 4 pontos ≥160=7 pontos
Pressão arterial sistólica	O pior valor nas 24hs em mmHg;	<70= 13 pontos 70- 99=5 pontos 100-199=0 pontos ≥200=2 pontos
Temperatura corporal	Use a temperatura mais elevada em °C	< 39= 0 pontos ≥39=3 pontos
Relação PaO2/FiO2	Use o menor valor da relação;	<100= 11pontos 100-199= 9 pontos ≥200=6 pontos
Débito urinário	Valor total nas 24hs	<0,5L=11pontos 0,5 a 0,999L= 4 pontos ≥1L= 0 pontos
Nível de uréia sérica nitrogenada (BUN)	nível de uréia sérica nitrogenada mg/dL	<28=0 pontos 28-83=6 pontos ≥84=10 pontos
Contagem de leucócitos	Pior contagem de leucócitos em mm3	< 1000= 12 pontos 1000 a 19.000=0 pontos ≥20.000= 3 pontos
Nível sérico de potássio	Pior valor em mEq/L	<3=3 pontos 3 a 4,9= 0 pontos ≥5=3 pontos
Nível sérico de sódio	Pior valor em mEq/L	≥145=1 ponto 125 a 144= 0 pontos <125=5 pontos
Nível sérico de bicarbonato	Use o menor valor em mEq/L	<15=6 pontos 15 a 19=3 pontos ≥20=0 pontos

(continua)

(continuação)

Variáveis	Definições	Pontuação
Nível de bilirrubina	Use o maior valor em mg/dL	<4=0 pontos 4-5,9=4 pontos ≥6=9 pontos
Escala de coma de Glasgow	Use o menor valor; se o paciente sedado estimar a escala antes da sedação	<6 = 26 pontos 6-8 = 13 pontos 9-10 = 7 pontos 11-13 = 5 pontos 14-15 = 0 pontos
Tipo de admissão	Admissão clínica	6 pontos
Tipo de doença Neoplasia hematológica		10 pontos
Total		154 pontos

Fonte: Le Gall JR et al. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European / North American multicenter study. *JAMA*. 1993; 270:2957-63

## 3.6 VARIÁVEIS DO ESTUDO

Considerou-se como variável de desfecho a MRT, aos cem dias. O Quadro 2 ilustra as variáveis independentes .

Quadro 2- Variáveis independentes selecionadas no estudo. Campinas, 2014.

Variáveis Independentes	Categorias	
Idade	Anos completos	
Sexo receptor	Masculino/feminino	
Combinação genêro receptor/doador	Receptor masculino/doador feminino; outros	
Diagnóstico que indica o TCTH	Leucemia; Linfoma; Mieloma múltiplo; mielodisplasia; mielofibrose; amiloidose	
Intervalo diagnóstico- TCTH	≤ 12 meses; >12 meses	
Estágio da doença	Precoce; intermediário; tardio	
TCTH anterior	Não/sim	
Tipo de TCTH	Autológo/alogênico	
Regime de condicionamento	MAC, NMA, RIC; e condicionamento para autólogo	

(continua)

(continuação)

Variáveis Independentes	Categorias
Fonte de células	Células progenitoras do sangue periférico; medula óssea
Comorbidades	Zero; uma a duas; três e mais
Incompatibilidade do sistema ABO	Compatível; incompatível
Criopreservação	Não/sim
Neutropenia Febril	Não/sim
Enxertia	Não/sim
Recorrência da doença	Não/sim
Infecção	Não/sim
Número de infecções	Nenhuma; um tipo; dois tipos ou mais
Insuficiência Renal Aguda	Não/sim
DECH aguda	Não/sim
Ventilação Mecânica	Não/sim
Drogas vasoativas	Não/sim
Escore de risco pré-TCTH (EBMT)	Zero a sete pontos
Escore de risco pré-TCTH (EBMT) categorizado	Baixo; intermediário; alto
Índice de gravidade SAPS II	Zero a 154 pontos
Risco de morte SAPS II	0 a 100%
Condição no D+100	Sobrevivente; óbito

Fonte: Elaborado pela autora.

O escore de risco pré-TCTH foi categorizado em baixo risco quando a pontuação variou de 0 a 3 pontos, risco intermediário 4 pontos e alto risco de 5 a 7 pontos<sup>(11, 61)</sup>.

## 3.7 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram armazenados em planilhas elaboradas no aplicativo Microsoft Excel for Windows 2010<sup>®</sup>. Os dados foram processados pelo *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 18.0.

As comparações entre os grupos de sobreviventes e de óbito com relação às variáveis quantitativas foram realizadas por meio do teste paramétrico t de Student ou pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney<sup>(76)</sup>, de acordo com a distribuição dos dados.

Para verificar associações entre os grupos de sobreviventes e de óbito e variáveis categóricas foi aplicado o teste Qui-quadrado<sup>(76)</sup>. Nos casos em que pelo menos 20% das caselas da tabela de valores esperados foi menor do que 5, aplicouse o teste exato de Fisher<sup>(77)</sup>.

As correlações entre as variáveis **escore de risco pré-TCTH e SAPS II** foram estimadas por meio do coeficiente de correlação de Spearman<sup>(76)</sup>. Este coeficiente não paramétrico varia de -1 a 1. Os valores mais próximos de -1 indicam uma relação negativa ou inversa entre as variáveis; valores próximos a 1 apontam relação positiva, e valores próximos a zero indicam ausência de correlação. Cohen<sup>(78)</sup> sugere a seguinte classificação do coeficiente de correlação: 0,1 a 0,29 (fraca), 0,30 a 0,49 (moderada), ≥ 0,50 (forte).

Na análise da **MRT**, utilizou-se a análise de sobrevida. Foram construídos gráficos de kaplan-Meier e posteriormente foram realizadas comparações envolvendo as variáveis independentes categóricas segundo a probabilidade de sobrevida por meio do teste Log-rank<sup>(79)</sup>. Utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman<sup>(76)</sup> para estudar as relações entre as variáveis independentes quantitativas e o tempo de seguimento em dias.

Para avaliar os **fatores associados** a MRT foram construídos modelos de riscos proporcionais de Cox<sup>(79)</sup>. Nesses modelos foram consideradas como variáveis independentes, as variáveis faixa etária, sexo do receptor, TCTH anterior, tipo de TCTH atual, intervalo de tempo do diagnóstico para o transplante, criopreservação

das células, escore de risco pré-TCTH categorizado e índice de gravidade SAPS II. As variáveis independentes neutropenia febril, presença de infecção, número de infecção, estágio da doença no momento do TCTH, enxertia, uso de ventilação mecânica, uso de drogas vasoativas, número de comorbidades, sexo do doador, regime de condicionamento não entraram na análise devido o tamanho amostral reduzido em algumas categorias. A variável "recorrência da doença" foi considerada apenas no modelo de sobrevida global. Na regressão aplicou-se o critério Stepwise de seleção de variáveis e os resultados foram apresentados por meio das estimativas da razão de riscos, com seus respectivos intervalos de confiança e p-valores. Para todas as análises foi considerado um nível de significância igual a 5%.



## Resultados

## 4 RESULTADOS

A apresentação dos resultados foi realizada de acordo com os seguintes itens: perfil geral da amostra; comparação dos grupos de pacientes sobreviventes e não sobreviventes; escore de risco pré-TCTH versus índice de gravidade SAPS II; óbitos e causas de óbitos; análise de sobrevida e modelo de riscos proporcionais de cox para avaliar os fatores relacionados à mortalidade relacionada ao transplante e a sobrevida global.

## 4.1 PERFIL GERAL DA AMOSTRA

No que concerne as características demográfico-clínicas dos pacientes submetidos ao TCTH (n=60), a maioria da amostra pertencia ao sexo masculino (53,3%), foi submetida ao TCTH alogênico (61,7%), alcançou enxertia (86,7%) e apresentava comorbidades (68,3%) (Tabela 1).

Dentre os pacientes que apresentaram comorbidades (n=41), observou-se que 78% possuía uma ou duas comorbidades e 22% apresentavam três ou mais. As mais prevalentes foram hipertensão arterial sistêmica (HAS – n=23; 56,1%), obesidade (n=10; 24,4%), dislipidemia (n=8; 19,5%), hipotireoidismo (n=5, 12,2%) e insuficiência renal crônica não dialítica (n=5; 12,2%). Outras comorbidades incluíram doenças cardiovasculares: infarto agudo do miocárdio (n=1, 2,4%), insuficiência cardíaca (n=2, 4,9%), arritmias (n=2, 4,9%), cardiopatia hipertrófica (n=1, 2,4%), tromboembolismo (n=3, 7,3%); doenças infecciosas e parasitárias: sífilis (n=3, 7,3%), chagas (n=1, 2,4%), neurocisticercose (n=1, 2,4%), hepatite C (n=1, 2,4%); doenças neuro-psiquiátricas: depressão (n=3, 7,3%) e epilepsia (n=1, 2,4%), osteoporose (n=1, 2,4%), amaurose (n=1, 2,4%) e ceratocone (n=1, 2,4%).

Neste estudo onze pacientes (18,3%) necessitaram de reinternação após o TCTH. As causas de readmissão dos pacientes foram presença de infecções (n=8; 72,7%) e doença do enxerto contra-hospedeiro aguda (DECHa) (n=3; 27,3%).

**Tabela 1 -** Distribuição da amostra segundo variáveis demográficas e de evolução clínica qualitativas. Campinas, 2014. Elaborado pela autora.

Variavéis demográficas e de evolução clínica	Pacie	entes
qualitativas	n	%
Sexo		
Masculino	32	53,3
Feminino	28	46,7
Tipo de TCTH		
Alogênico	37	61,7
Autologo	23	38,3
Diagnóstico de base		
Leucemia	19	31,7
Linfoma	19	31,7
Mieloma Múltiplo	16	26,7
Mielodisplasia	2	3,3
Mielofibrose	2	3,3
Amiloidose	2	3,3
Comorbidades		
Não	19	31,7
Sim	41	68,3
Siiii	71	00,5
Enxertia	0	40.0
Não	8	13,3
Sim	52	86,7
Neutropenia Febril		
Não	13	21,7
Sim	47	78,3
Recorrência da doença		
Não	50	83,3
Sim	10	16,7
Infecção		
Não	20	33,3
Sim	40	66,7
		00,.
Insuficiência Renal Aguda		
Não	54	90,0
Sim	6	10,0
Ventilação Mecânica		
Não	46	76,7
Sim	14	23,3
Drogas vasoativas		
Não	43	71,7
Sim	17	28,3
Oiiii	17	20,0
Reinternação	46	04.7
Não	49	81,7
Sim	11	18,3

A Tabela 2 mostra que a maioria da amostra apresentou intervalo do diagnóstico para o transplante superior a 12 meses (76,7%) e apresentou escore de risco pré-TCTH de 4 pontos ou superior em 73,3%.

**Tabela 2** - Distribuição da amostra segundo variáveis relacionadas ao transplante de células tronco hematopoiéticas. Campinas, 2014. Elaborado pela autora.

Veriéveis relegionedes es TCTU	Pac	cientes
Variáveis relacionadas ao TCTH ——	n	%
Fase da doença no momento do TCTH		
Precoce	12	20,0
Intermediário	22	36,7
Tardia	26	43,3
Intervalo do diagnóstico para o TCTH		
≤ 12meses	14	23,3
>12 meses	46	76,7
Fonte de células		
Sangue periférico	54	90,0
Medula Óssea	6	10,0
Criopreservação		
Não	32	53,3
Sim	28	46,7
Status CMV		
Positivo	55	91,7
Negativo	2	3,3
Não realizado	3	5,0
Compatibilidade HLA		
Compatível	25	67,6
Incompatível	12	32,4
Escore de risco pré-TCTH		
1	1	1,7
2	6	10,0
3	9	15,0
4	25	41,7
5	14	23,3
6	5	8,3

A média de idade dos pacientes de TCTH foi de 51,3 anos (DP 11,7), a média de dias pós-procedimento para alcançar enxertia foi de 16,3 dias (DP 4,4), a média do escore de risco pré-TCTH foi de 4 pontos e do índice de gravidade SAPS II (geral) de 37,4 pontos, conforme apresenta a Tabela 3.

**Tabela 3 -** Estatística descritiva da amostra segundo variáveis demográficas e clínica quantitativas. Campinas, 2014. Elaborado pela autora.

Variáveis demográfico e clínicas quantitativas	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo
Idade	51,3	11,8	52,5	25,0	73,0
Nº. comorbidades	1,3	1,3	1,0	0,0	5,0
Nº. células CD34x10 <sup>6</sup>	6,04	6,0	4,2	1,8	42,6
Enxertia (dias)	16,3	4,4	16,0	10,0	29,0
Internação (dias)	34,4	16,3	30,0	5,0	106,0
Tempo diag./TCTH(meses)	37,8	38,2	22,0	2,0	177,0
Escore de risco pré-TCTH	4,0	1,13	4,0	1,0	6,0
SAPS Geral (pontos)	37,4	18,7	33,2	23,0	120,0
SAPS Geral (%)	21,3	20,6	15,2	5,2	99,7

## 4.2 GRUPOS DE PACIENTES SOBREVIVENTES E NÃO SOBREVIVENTES

Os grupos de pacientes apresentaram diferença estatística significante em relação a ocorrência de HAS (p=0,0215) e presença de infecção (p=0,0114) (Tabela 4).

**Tabela 4 -** Distribuição dos grupos de pacientes transplantados sobreviventes e não sobreviventes, segundo variáveis demográficas e clínicas qualitativas. Campinas, 2014. Elaborado pela autora.

Variáveis demográfico- clínicas qualitativas	Sobreviventes n=45		Não sobreviventes n=15		p-valor	
ciiiicas quaiitativas	n	%	n	%		
Sexo						
Masculino	23	51,1	9	60,0	0,5501*	
Feminino	22	48,9	6	40,0		
Diagnóstico TCTH						
Leucemias	12	26,7	7	46,7	0,3560**	
Linfomas	15	33,3	4	26,7		
Mieloma múltiplo	14	31,1	2	13,3		
Outros	4	8,8	2	13,3		
Tipo de TCTH						
Alogênico	26	57,8	11	73,3	0,2832*	
Autólogo	19	42,2	4	26,7		
HAS						
Não	24	53,3	13	86,7	0,0215*	
Sim	21	46,7	2	13,3		
Infecção						
Não	19	42,2	1	6,7	0,0114*	
Sim	26	57,8	14	93,3		

<sup>\*</sup> teste Qui-quadrado; \*\* teste exato de Fisher.

No grupo de sobreviventes, dentre os TCTH alogênicos, a maioria (88,5%) foi do tipo aparentado e submetido ao regime de condicionamento NMA (53,8%). Entre os não-sobreviventes verificou-se que a maioria (72,7%) era TCTH alogênico aparentado e realizou regime de condicionamento MAC (63,6%).

Em relação às variáveis demográficas e clínicas quantitativas, a Tabela 5 mostra que não houve diferença estatística significante entre os grupos de transplantados sobreviventes e não sobreviventes.

**Tabela 5 -** Estatística descritiva dos grupos de pacientes transplantados sobreviventes e não sobreviventes, segundo variáveis demográficas e clínicas quantitativas. Campinas, 2014. Elaborado pela autora.

Variáveis demográfico-	Sobr	eviventes	Não sobreviventes			
clíncas quantitativas (n=sobrevivente; n=não sobrevivente)	Média (DP)	Mediana (Mín-Máx)	Média (DP)	Mediana (Mín-Máx)	p-valor	
Idade	52,2	53,0	48,7	48,0	0,3151*	
(n=45; n=15)	(11,4)	(25,0-73,0)	(12,8)	(28,0-67,0)		
Nº Comorbidades	1,4	1,0	1,1	1,0	0,4917**	
(n=45; n=15)	(1,3)	(0,0-5,0)	(1,1)	(0,0-3,0)		
Nºcélulas CD34x10 <sup>6</sup>	6,5	4,5	4,6	4,2	0,5878**	
(n=44; n=14***)	(6,8)	(1,9-42,6)	(1,9)	(1,8-8,5)	·	
Enxertia (dias)	16,2	16,0	17,6	17,0	0,4391*	
(n=45; n=7****)	(4,1)	(10,0-29,0)	(6,3)	(11,0-27,0)		
Internação (dias)	33,0	30,0	38,5	27,0	0,6522**	
(n=45; n=15)	(10,0)	(19,0-70,0)	(28,0)	(5,0-106,0)		
Tempo diag./TCTH(meses)	40,8	25,0	28,6	18,0	0,3428**	
(n=45;n=15)	(40,3)	(2,0-177,0)	(30,4)	(3,0-117,0)		
Escore EBMT	3,9	4,0	4,1	4,0	0,6499**	
(n=45; n=15)	(1,2)	(1,0-6,0)	(1,0)	(2,0-6,0)		

<sup>\*</sup> teste t de Student não pareado.

Quanto ao índice de gravidade mensurada pelo SAPS II, houve diferença estatística significante entre os grupos no dia 0 (p=0,0309) e no SAPS II geral (p=0,0043) conforme apresenta a Tabela 6.

<sup>\*\*</sup>teste de Mann-Whitney.

<sup>\*\*\*</sup> Dado faltante

<sup>\*\*\*\*</sup> considerado apenas pacientes que tiveram enxertia

**Tabela 6 -** Estatistica descritiva dos grupos de pacientes transplantados sobreviventes e não sobreviventes, segundo a pontuação do índice de gravidade *Simplified Acute Physiology Score II* nos dias de análise. Campinas, 2014. Elaborado pela autora.

	Pontuação SAPS II					
Dia TCTH	Sobreviventes Não sobrevivent		reviventes	n voler		
(n=sobrevivente; n=não sobrevivente)	Média (DP)	Mediana (Mín-Máx)	Média (DP)	Mediana (Mín-Máx)	p-valor	
Dia 0	30,0	29,0	48,7	34,0	0,0309*	
(n=45; n=15)	(7,4)	(16,0-46,0)	(33,3)	(23,0-120,0)		
Dia +7	36,1	35,0	39,2	39,0	0,1933*	
(n=45; n=12)	(8,3)	(23,0-59,0)	(7,3)	(28,0-52,0)		
Dia Enxertia	30,8	29,0	44,9	34,0	0,5738*	
(n=45; n=7)	(7,4)	(18,0-48,0)	(29,5)	(18,0-88,0)		
Geral	32,3	31,0	52,6	39,0	0,0043*	
(n=45; n=15)	(6,4)	(23,0-47,7)	(31,8)	(23,7-120,0)		

<sup>\*</sup> teste de Mann-Whitney

Na Tabela 7, quanto ao risco de morte mensurada pelo SAPS II, notou-se diferença estatística significante entre os grupos no dia 0 (p=0,0309) e no SAPS II geral (p=0,0055).

**Tabela 7 -** Estatistica descritiva dos grupos de pacientes transplantados sobreviventes e não sobreviventes, segundo a porcentagem do risco de morte do *Simplified Acute Physiology Score II* nos dias de análise. Campinas, 2014. Elaborado pela autora.

D: TOT!!					
Dia TCTH	Sobreviventes		Não Sobreviventes		
(n=sobrevivente; n=não sobrevivente)	Média	Mediana	Média	Mediana	p-valor
	(DP)	(Mín-Máx)	(DP)	(Mín-Máx)	
Dia 0	12,6	9,7	32,1	15,3	0,0309*
(n=45; n=15)	(8,7)	(2,3-37,0)	(35,6)	(5,2-99,7)	
Dia +7	20,8	16,7	25,1	23,0	0,1995*
(n=45; n=12)	(13,6)	(5,2-66,1)	(13,1)	(8,8-50,7)	
Dia Enxertia	13,5	9,7	35,5	15,3	0,5738*
(n=45; n=7)	(9,5)	(2,9-41,5)	(41,9)	(2,9-96,1)	
Geral	15,6	13,8	38,4	23,3	0,0055*
(n=45; n=15)	(8,8)	(5,2-41,5)	(33,4)	(6,2-99,7)	

<sup>\*</sup> teste de Mann-Whitney

Na evolução clínica, verificou-se diferença estatística significante entre os grupos para as variáveis ocorrência de neutropenia febril (p=0,0259), enxertia (p <0,0001), recorrência da doença (p=0,0112), ventilação mecânica (p<0,0001), uso de drogas vasoativas (p<0,0001), insuficiência renal aguda (IRA) (p=0,0028) e número de infecções (p=0,0347), conforme apresenta a Tabela 8.

**Tabela 8 -** Distribuição dos grupos de pacientes transplantados sobreviventes e não sobreviventes, segundo evolução clínica no pós transplante de células-tronco hematopoiéticas. Campinas, 2014.

Variáveis relativas à evolução	Sobreviventes n=45		Não sok r	p-valor	
clínica -	n	%	n	%	
Neutropenia Febril					0,0259**
Não	13	28,9	0	-	
Sim	32	71,1	15	100,0	
Enxertia					<0,0001**
Não	0	-	8	53,3	·
Sim	45	100,0	7	46,7	
Recorrência da doença					0,0112**
Não	41	91,1	9	60,0	,
Sim	4	8,9	6	40,0	
Ventilação mecânica					<0,0001**
Não	44	97,8	2	13,3	,
Sim	1	2,2	13	86,7	
Uso de drogas vasoativas					<0,0001**
Não	40	88,9	3	20,0	,
Sim	5	11,1	12	80,0	
Insuficiência Renal Aguda					0,0028**
Não	44	97,8	10	66,7	-,
Sim	1	2,2	5	33,3	
DECH aguda					1,0000**
Não	41	91,1	14	93,3	1,0000
Sim	4	8,9	1	6,7	
Nº Comorbidades					0,7793**
Nenhuma	13	28,9	6	40,0	,
1-2	25	55,6	7	46,7	
>3	7	15,5	2	13,3	
Nº Infecções					0,0347*
Nenhuma	19	42,2	1	6,7	-,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,
Um tipo	17	37,8	8	53,3	
≥dois tipos	9	20,0	6	40,0	

<sup>\*</sup>teste Qui-quadrado; \*\*p-valor obtido por meio do teste exato de Fisher.

Na análise dos pacientes que apresentaram infecções (n=40), observou-se que o tipo mais frequente foi infecção de corrente sanguínea (ICS) nos dois grupos. Verificou-se diferença estatística significante entre os grupos de sobreviventes e não-sobreviventes quanto a ocorrência de sepse (p=0,0002) (Tabela 9).

**Tabela 9 -** Distribuição do grupo de pacientes transplantados sobreviventes e nãosobreviventes, segundo tipos de infecção adquiridas pós transplante de células tronco-hematopoiéticas. Campinas, 2014. Elaborado pela autora.

	Sobrevi	ventes	Não sob	reviventes	
Tipos de Infecções —	n=2			=14	p-valor
illiecções —	n	%	n	%	_
ICS					1,0000**
Não	9	34,6	4	28,6	
Sim	17	65,4	10	71,4	
ITU					0,4527**
Não	19	73,1	12	85,7	
Sim	7	26,9	2	14,3	
		•		•	
Sepse					0,0002**
Não	26	100,0	7	50,0	·
Sim	0	0,0	7	50,0	
		,		•	
Pneumonia					0,1019**
Não	23	88,5	9	64,3	
Sim	3	11,5	5	35,7	

<sup>\*\*</sup>Teste Exato de Fisher; ICS= infecção da corrente sanguínea; ITU= infecção trato urinário.

Quanto às variáveis que constituem o escore de risco pré-TCTH, a Tabela 10 mostra que não houve diferença estatística significante entre os grupos.

**Tabela 10 -** Distribuição dos grupos de pacientes transplantados sobreviventes e nãosobreviventes, segundo as variáveis do escore de risco pré-transplante do *European Blood Marron Transplantation(EBMT)*. Campinas, 2014. Elaborado pela autora.

		Escore de risco do EBMT				
Variáveis relativas ao escore de risco pré-TCTH	Pontuação		eviventes n=45	Não sobreviventes n=15		p-valor
	do escore	n	%	N	%	-
Faixa etária(anos)						0,1534**
<20anos	0	-	-	-	-	
20-40	1	7	15,6	5	33,3	
>40	2	38	84,4	10	66,7	
Fase da doença-TCTH						0,6167*
Precoce	0	10	22,2	2	13,3	
Intermediário	1	17	37,8	5	33,3	
Tardio	2	18	40,0	8	53,4	
Intervalo dignóstico/TCTH (meses)						0,7337**
<12	0	10	22,2	4	26,7	
≥12	1	35	77,8	11	73,3	
Tipo de doador						0,0642**
HLA idêntico aparentado	0	15	33,3	10	66,7	-,
Doador não aparentado	1	11	24,5	1	6,7	
Autólogo	0	19	42,2	4	26,6	
Combinação gênero doador/receptor						0,2895**
Todos os outros	0	19	42,2	8	53,4	
Doador fem/receptor masc.	1	7	15,6	3	20,0	
Autólogo	0	19	42,2	4	26,6	
EBMT categorizado						0,8658**
Baixo (0-3)		13	28,9	3	20,0	
Intermediário (4)		18	40,0	7	46,7	
Alto (5-7)		14	31,1	5	33,3	

<sup>\*</sup> teste Qui-quadrado; \*\* teste exato de Fisher.

## 4.3 ESCORE DE RISCO PRÉ-TCTH *VERSUS* INDICE GRAVIDADE SAPS II

No grupo de pacientes não-sobreviventes ao TCTH, 18,7% dos pacientes apresentou pontuação do escore de risco pré-TCTH de 0 a 3 pontos, 28,0% foi de 4 pontos e 26,3% foi de 5 a 6 pontos.

Na Tabela 11 observa-se correlação positiva moderada entre o índice de gravidade SAPS II (dia 0), e o escore de risco pré-TCTH, na amostra geral

 $(r_s=0,3283;\ p=0,0104)$  e no grupo de sobreviventes  $(r_s=0,3103;\ p=0,0380)$ . Observou-se correlação negativa moderada  $(r_s=-0,3379;\ p=0,0232)$  entre escore de risco pré\_TCTH e índice de gravidade SAPS II no dia +7, no grupo de sobreviventes. Não houve associação entre escore de risco EBMT e índice gravidade SAPS II no dia da enxertia dentre os grupos.

**Tabela 11-** Correlação entre escore de risco pré-TCTH e índice de gravidade SAPS II dos pacientes transplantados. Campinas, 2014. Elaborado pela autora.

Índice de	Escore de risco pré-TCTH EBMT								
gravidade		Amostra to	total Sobreviventes			Não-sobreviventes			
SAPS II	N	r <sub>s</sub>	p-valor	n	r <sub>s</sub>	p-valor	n	$r_s$	p-valor
D0	60	0,3283	0,0104	45	0,3103	0,0380	15	0,3559	0,1929
D+7	57	-0,1819	0,1758	45	-0,3379	0,0232	12	0,3526	0,2609
D+Enxertia	52	-0,0572	0,6869	45	-0,0573	0,7084	7	-0,1123	0,8106
SAPS Geral	60	0,0045	0,9729	45	-0,0985	0,5200	15	0,2000	0,4748

## 4.4 ÓBITOS E CAUSAS DE ÓBITO

A Tabela 12 ilustra os causas de morte dos 15 pacientes transplantados. Neste grupo, a maioria (60%) pertencia ao sexo masculino, 60% tinham algum tipo de comorbidades, e morreu (n=12; 80%) no período pós-TCTH.

A média de tempo de internação foi de 38,5 dias (DP 28,0), a média de idade foi de 48,7 anos (DP 12,8) e de 1,1 (DP 1,1) de comorbidades. As comorbidades prevalentes foram obesidade (n=3; 30%), dislipidemia (n=1; 12,5%) e HAS (n=2; 8,7%). O principal diagnóstico foi leucemia (n=7, 46,7%). Dentre estas, 42,8% apresentou leucemia mielóide aguda, 28,6% leucemia mielóide crônica, 14,3% leucemia linfóide aguda e 14,3% leucemia indiferenciada.

**Tabela 12 -** Causas de óbito em cem dias pós transplante de células-tronco hematopoiéticas, segundo o tipo de procedimento. Campinas, 2014. Elaborado pela autora.

	Tipo de TCTH					
Causas Óbito	Alogênico (n=11)	%	Autológo (n=4)	%		
Infecção	6	54,5	2	50,0		
Recorrência da doença	4	36,4	2	50,0		
DECH aguda	1	9,1	0	-		

Em relação aos aspectos do TCTH, mais da metade dos pacientes (53,4%) que morreram encontrava-se na fase tardia da doença no momento do transplante. A maioria apresentava intervalo entre o diagnóstico (73,3%) e o TCTH superior a 12 meses, com média de 28,6 meses (DP 30,4).

Quanto a evolução clínica, observou-se que a totalidade dos pacientes que evoluíu a óbito apresentou neutropenia febril e 53,3% (n=8) não alcançaram enxertia. A média de dias para alcançar enxertia foi de 17,6 dias (DP 6,3).

Dentre os pacientes que morreram as causas foram infecção bacteriana (n=6; 40%), nos dias +16, +25, +38, +80 e dia +100, recorrência da doença de base (n=6; 40%), nos dias zero, +32, +37 e +62, infecção fúngica (n=2; 13,3%) nos dias +16 e +18 e DECH aguda (n=1; 6,7%), no dia +55.

No grupo de pacientes não-sobreviventes com infecção, a maioria apresentou ICS (n=10; 71,4%). Metade evoluiu para sepse, 35,7% apresentou penumonia e 14,3% infecção de trato urinário.

No grupo dos pacientes com sepse (n=7), 85,7% (n=6) necessitou de suporte ventilatório invasivo e drogas vasoativas. Dentre os que desenvolveram pneumonia (n=8), 62,5% (n=5) fizeram uso de ventilação mecânica. No que tange os pacientes com insuficiência renal aguda que evoluiram a óbito (n=5), 80% (n=4) necessitou de suporte dialítico durante o período de internação.

Quanto a gravidade dos pacientes transplantados que morreram, a média do escore de risco pré-TCTH foi de 4,1 pontos (DP 1,0) e do SAPS II geral foi de 52,6

pontos (DP 31,8), o que correspondeu a um risco médio de morte de de 38,4% (DP 33,4).

Os agentes antineoplásicos mais utilizados pelos pacientes submetidos ao TCTH alogênico que evoluíram a óbito (n=11) foram fludarabina e bussufano (90,9%), conforme ilustra a Tabela 13.

**Tabela 13-** Distribuição de pacientes não sobreviventes submetidos ao transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas, segundo regime de condicionamento. Campinas, 2014. Elaborado pela autora.

Regimes de condicionamento	TCTH Alogênico n (%)
Bu 16 mg/kg + Cy 120 mg/kg + ATG 6 mg/kg	3 (27,2)
ICT (200cGy)+ Fludarabina (30mg/m <sup>2</sup> )	2 (18,2)
Bu/oral 16 mg/kg + Cy 120 mg/kg	2 (18,2)
Bu/oral 8 mg/kg + Fludarabina 120 mg/m <sup>2</sup>	1 (9,1)
Bu 16 mg/kg + Fludarabina 120mg/m <sup>2</sup>	1 (9,1)
Fludarabina 120 mg/m <sup>2</sup> + Melfalano 140 mg/m <sup>2</sup>	1 (9,1)
Cy 120 mg/kg + ICT 1200 cGy + QT	1 (9,1)
Total	11 (100)

ICT=Irradiação Corporal Total; Bu= Bulssufano; Cy=Ciclofosfamida; ATG= Globulina anti-timocítica; QT= Quimioterapia.

Quanto a intensidade do regime de condicionamento, 72,7% (n=8) dos pacientes de TCTH alogênico foram submetidos ao regime de condicionamento MAC e 27,3% (n=3) ao NMA ou RIC.

Na profilaxia de DECH foi utilizada a associação de metotrexato (MTX) e ciclosporina (CSP) (n=8; 72,7%), seguida da combinação de micofenolato mofetil (MMF) e de CSP (n=2; 18,2%).

Dentre os pacientes não-sobreviventes submetidos ao TCTH autólogo, o melfalano foi o antineoplásico utilizado em metade dos regimes de condicionamento; a outra metade dos pacientes utilizaram combinação de melfalano com mitoxantrona.

## 4.5 ANÁLISE DE SOBREVIDA

Dos 60 pacientes avaliados, 15 morreram até o dia +100. O tempo médio de sobrevida dos pacientes no período analisado foi de 83,2 dias (DP 32,7).

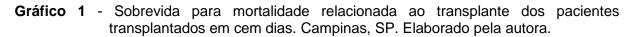
Dentre os pacientes submetidos ao TCTH alogênico, a porcentagem de sobreviventes foi de 70,3%, com tempo médio de sobrevida de 76,1 dias (DP 38,3). Destes pacientes, 18,9% (n=7) apresentaram MRT e 10,8% (n=4) MNRT.

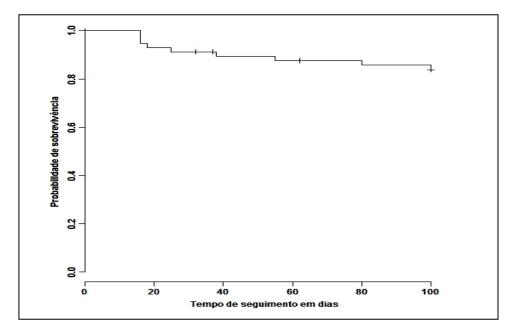
Nos TCTH autológos, 82,6% sobreviveram com tempo médio de sobrevida de 94,7 dias (DP 15,3). Destes pacientes, 8,7% (n=2) apresentaram MRT e 8,7% (n=2) MNRT.

O tempo médio de sobrevida dos pacientes transplantados que evoluíram a óbito por todas as causas foi de 33 dias (DP 29,87) e para os pacientes transplantados que morreram por complicações relacionadas ao transplante foi de 40,4 dias (DP 31,3).

A porcentagem de sobreviventes ao final do seguimento foi de 75%, com 45 pacientes vivos ao final do estudo.

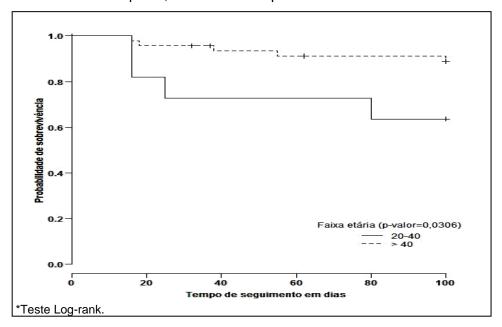
O Gráfico 1 mostra a curva de sobrevida para MRT dos 60 pacientes transplantadospara o tempo de seguimento de cem dias. Dentre estes, seis pacientes foram censurados devido a recorrência da doença. A MRT foi de 15%.





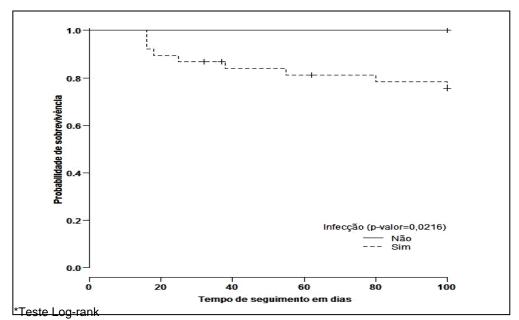
As comparações entre os grupos com faixa etária de 20 a 40 anos e acima de 40 anos com relação à probabilidade de sobrevida indicaram existir diferença estatística significante entre os mesmos (p=0,0306) considerando a MRT. Por meio do gráfico de Kaplan-Meyer, observou-se uma probabilidade de sobrevida menor para o grupo com idade entre 20 a 40 anos (Gráfico 2).

**Gráfico 2 -** Sobrevida para mortalidade relacionada ao transplante de acordo com a faixa etária. Campinas, SP. Elaborado pela autora.



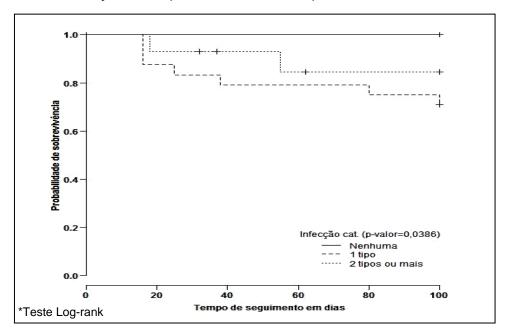
Na comparação dos grupos com presença e ausência de infecção em relação à probabilidade de sobrevida, houve diferença estatística significante entre eles (p=0,0216). Por meio do gráfico de Kaplan-Meyer, observou-se uma probabilidade de sobrevida menor para o grupo que apresentou infecção pós-TCTH (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Sobrevida para mortalidade relacionada ao transplante de acordo com a presença de infecção. Campinas, SP. Elaborado pela autora.



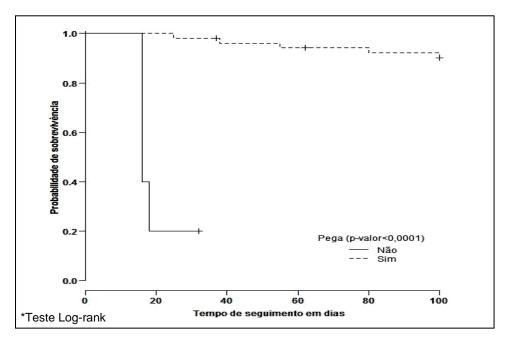
Quando comparados os grupos de pacientes em relação ao número de infecções apresentadas, observou-se probabilidade de sobrevida menor nos pacientes que apresentaram um tipo de infecção (p=0,0386), conforme o Gráfico 4.

**Gráfico 4 –** Sobrevida para mortalidade relacionada ao transplante de acordo com o número de infecções. Campinas, SP. Elaborado pela autora.



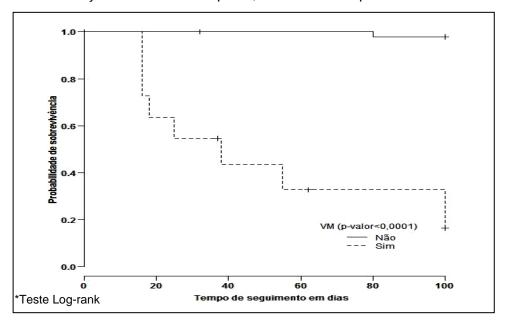
A probabilidade de sobrevida dos pacientes que não obtiveram enxertia foi menor (p<0,0001) para este grupo, quando comparado com aqueles que obtiveram enxetia (Gráfico 5).

**Gráfico 5 –** Sobrevida para mortalidade relacionada em relação enxertia. Campinas, SP. Elaborado pela autora.

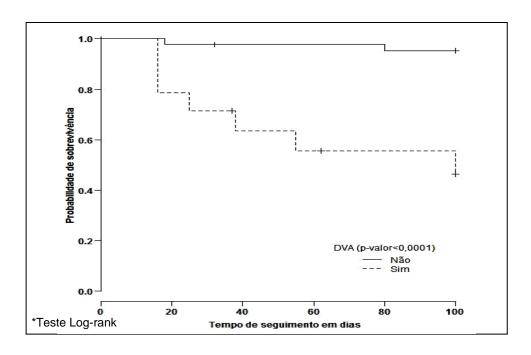


As probabilidades de sobrevida foram menores nos grupos de pacientes que fizeram uso de ventilação mecânica (p<0,0001) e de drogas vasoativas (p<0,0001) quando comparados aos grupos de pacientes que não utilizaram tais recursos (Gráficos 6 e 7)

**Gráfico 6 –** Sobrevida para mortalidade relacionada ao transplante em relação ao uso de ventilação mecânica. Campinas, SP. Elaborado pela autora.



**Gráfico 7 –** Sobrevida para mortalidade relacionada ao transplante em relação ao uso de drogas vasoativas. Campinas, SP. Elaborado pela autora.



Nas comparações dos grupos de pacientes quanto às probabilidades de sobrevida não ocorreram diferenças estatísticas significantes quanto às seguintes variáveis: sexo, TCTH anterior, tipo de TCTH atual, regime de condicionamento, escore de risco pré-TCTH, intervalo de tempo entre diagnóstico e TCTH, fase da doença no procedimento, ocorrência de neutropenia febril, criopreservação e presença de comorbidades

## 4.6 MODELO DE RISCOS PROPORCIONAIS DE COX PARA AVALIAR OS FATORES RELACIONADOS À MORTALIDADE RELACIONADA AO TRANSPLANTE E A SOBREVIDA GLOBAL

Na análise da MRT, notou-se que a cada um ponto de aumento no índice de gravidade SAPS II, houve um aumento de 6% no risco de morte (p=0,0001).

**Tabela 14-** Fatores associados a mortalidade relacionada ao transplante aos cem dias após o transplante de células-tronco hematopoéticas. Campinas, 2014. Elaborado pela autora.

Variável independente*	Razão de riscos –	Intervalo de Confiança		n volor
variavei independente	Razao de fiscos –	L. I.	L. S.	– p-valor
SAPS II	1,06	1,03	1,09	0,0001

<sup>\*</sup>Foi aplicado o critério Stepwise nas variáveis independentes: faixa etária, Sexo, TCTH anterior, Tipo TCTH atual, Criopreservacao, EBMT categorizado, tempo do diagnóstico para TCTH e SAPS II.

Quanto a SG na análise de riscos proporcionais de cox, observou-se que os pacientes submetidos a TCTH que tiveram recorrência da doença apresentou um risco de morte igual a 4,47 vezes o risco dos pacientes que não recaíram da doença, com significância estatística (p=0,0186). E quanto ao índice de gravidade SAPS II, evidenciou-se que a cada 1 ponto de aumento do escore, aumentou em 5% o risco de morte do paciente transplantado (p<0,0001).

**Tabela 15 -** Fatores associados a sobrevida global aos cem dias após o transplante de células-tronco hematopoéticas. Campinas, 2014. Elaborado pela autora.

Variával indopendente*	Pazão do ricos	Intervalo de	p-valor	
Variável independente*	Razão de riscos -	L. I. L. S.		
Recorrencia doença (Ref = Não)	4,47	1,29	15,57	0,0186
SAPS II	1,05	1,03	1,07	< 0,0001

<sup>\*</sup>Foi aplicado o critério Stepwise nas variáveis independentes: Faixa, Sexo, TCTH anterior, Tipo TCTH atual, Criopreservacao, EBMT categorizado, Recorrencia da doença, tempo diagnóstico para TCTH e SAPS II.

# Discussão

## 5 DISCUSSÃO

A mortalidade geral de 25,0% pode ser considerada baixa em comparação a outros estudos<sup>(5, 14, 80)</sup>. Possíveis explicações podem estar relacionadas ao fato deste estudo o paciente ser mais jovem (idade média 48,7 anos) em relação a outros, em que a média de idade foi 56-61anos<sup>(52, 80)</sup>, o pequeno número de comorbidade comparado a outras investigações em que aumento do número de comorbidades está relacionado com a idade avançada<sup>(14)</sup>, e pelo fato do paciente grave permanecer na unidade de transplante, a qual apresenta estrutura física e recursos humanos capacitados para prestar uma assistência especializada e de qualidade. Contudo esta não é a realidade da maioria dos hospitais que realizam TCTH<sup>(10, 53, 54, 56)</sup>

A **MRT** aos cem dias foi de 15 % (18,9% TCTH alogênico; 8,7% autólogo), similar a de outros estudos<sup>(10, 81)</sup>. Estudo de coorte realizado com pacientes submetidos a TCTH alogênico apresentou uma MRT, no mesmo período, de 15 a 19%<sup>(10)</sup>. Notou-se semelhança entre os grupos de pacientes transplantados, quanto ao escore de risco pré-TCTH (EBMT) que foi superior a 4 pontos. Outra similaridade entre os estudos foi regime de condicionamento MAC e média de idade (48 anos)<sup>(10)</sup>. Em estudo nacional com pacientes de TCTH autológo a MRT foi de 7,1%, dado congruente ao presente estudo, cujos pacientes apresentam características demográfica (idade) e clínica (uso de melfalano) similares<sup>(82)</sup>.

Neste estudo, mais da metade dos óbitos (53,3%) foram causados por quadros infecciosos, especialmente de origem bacteriana, os quais ocorreram em diferentes momentos pós-transplante que variou do dia +16 ao dia +100. Este achado é semelhante a estudos prévios, que mostraram que no paciente TCTH as infecções bacterianas e complicações decorrentes destes quadros são responsáveis pela alta mortalidade, independe do tipo e do tempo do TCTH (10, 14, 25, 52, 56, 63, 83).

Os pacientes que morreram por infecção fúngica (n=2; 13,3%) encontravamse nos dias +16 e +18, ou seja, em fase de acentuada granulocitopenia, achado concordante com outros autores que mostraram que este tipo de infecção ocorre aproximadamente entre os dias +14 a +30 (21, 25). Nesta investigação, a presença de infecção foi determinada por culturas positivas com pelo menos um agente infeccioso conhecido<sup>(49)</sup>.

O desenvolvimento de infecções nestes pacientes envolvem fatores que incluem a lesão da barreira mucosa provocada pelo regime de condicionamento, especialmente com o uso dos antineoplásicos busssufano e melfalano<sup>(83, 84)</sup>. No presente estudo, tais medicamentos foram utilizados no TCTH alogênico e autólogo, respectivamente.

Na presente investigação, cerca de 23,3% (n=14) necessitou de ventilação mecânica invasiva decorrente de infecções pulmonares e destes, 92,8% (n=13) evoluíram para óbito. O resultado da presente pesquisa assemelha-se ao da literatura, que aponta as complicações pulmonares como uma das principais causas de admissão de pacientes de TCTH em UTI e a necessidade de ventilação mecânica como causa do aumento de mortalidade<sup>(14, 54)</sup>.

Nesta pesquisa, o uso ventilação mecânica e drogas vasoativas foram fatores associados a MRT. Os pacientes que fizeram uso destes recursos apresentaram maiores complicações decorrentes do procedimento como neutropenia febril, ausência de enxertia e infecção. Estas observações confirmam-se em diversos estudos em pacientes com neoplasias hematológicas ou submetidos a TCTH que necessitaram de UTI decorrentes de insuficiência respiratória e sepse os quais frequentemente precisaram de ventilação mecânica, drogas vasoativas e suporte dialítico<sup>(10, 14, 53, 54, 56, 80)</sup>.

Neste estudo, pacientes mais jovens (20 a 40 anos) apresentaram menor probabilidade de sobrevida. Tal fato pode ter sido associado a gravidade do paciente que considera diversos parâmetros bioquímicos e clínicos, além da idade<sup>(44, 49)</sup>.

Os óbitos que ocorreram devido a recorrência da doença, MNRT (n=6, 40%) foram nos dias zero (três pacientes), +32, +37 e +62. Este tipo de morte pode acontecer em até dois anos pós-TCTH<sup>(21)</sup> e ocorrem principalmente na fase intermediária ou tardia da doença no momento do procedimento<sup>(39)</sup> o que foi similar ao estudo em questão. Neste estudo 66,7% (n=4) dos pacientes que morreram devido a recorrência da doença foram submetidos a TCTH alogênico. Na literatura a MNRT em cem dias para pacientes de TCTH alogênico variou de 33,3%<sup>(81)</sup> a 41%<sup>(14)</sup>

dados próximos a esta investigação (36,4%). Para os autólogos a MNRT foi de 50%, achado inferior a outras investigações (66,7%<sup>(81)</sup> e 70%<sup>(14)</sup>).

A DECH aguda como causa de óbito ocorreu em um único paciente de TCTH alogênico, no dia +55. Este resultado pode ser considerado dissonante em relação a literatura, que mostra taxas expressivas, sobretudo na fase tardia do TCTH<sup>(10, 14)</sup>. Possíveis explicações para esta taxa reduzida<sup>(73, 85, 86)</sup> incluem aspectos identificados neste estudo tais como: a maioria dos pacientes apresentaram compatibilidade HLA, enxerto oriundo de doadores aparentados, associação de dois imunossupressores (CSP e MTX; CSP e MMF) e regime de condicionamento NMA.

Neste estudo, observou-se uma SG de 75% aos 100 dias, cujo tempo médio de sobrevida foi de 83,2 dias. Este achado está em consonância com outros estudos que aponta em geral, uma probabilidade de sobrevida em 100 dias de 65% (10). Dentre os TCTH autológos a sobrevida foi de 82,6% e nos alogênicos 70,3%, o qual coincidi com outros estudos que apresentam uma SG nos transplantes alogênicos inferior aos transplantes autológos (9, 58). Deve-se considerar que os pacientes de TCTH autólogo apresentam, em geral, um menor escore de risco pré-TCTH<sup>(37)</sup>. Além recebem autólogo não disso, pacientes que enxerto necessitam imunossupressores para profilaxia de DECH, o que pode estar associado a menor ocorrência de complicações e consequentemente menor mortalidade<sup>(73)</sup>.

Quanto aos **preditores de mortalidade, o** escore de risco pré-transplante do EBMT e o índice de gravidade SAPS II apresentaram correlação positiva moderada no dia da infusão das CPH, ainda que o primeiro seja específico de TCTH e o segundo, genérico, uma vez que foi criado para pacientes de UTI. Coorte retrospectivo, que utilizou o APACHE II – que também estima o risco de mortalidade, mostrou correlação positiva entre o escore de risco pré- transplante do EBMT e o APACHE II<sup>(10)</sup>.

Outra observação interessante é que não se encontrou estudo que tenha correlacionado o índice de gravidade SAPS II e o escore de risco pré-TCTH do EBMT em pacientes submetidos a TCTH.

Os preditores de mortalidade analisados neste estudo, avaliam o risco e a gravidade do paciente de modo diferente. O escore de risco do EBMT baseia-se

exclusivamente em aspectos diagnósticos, clínicos e demográficos e a relação com o doador<sup>(37)</sup>. Quanto ao índice de gravidade SAPS II, o foco é a evolução clínica do paciente em função da terapia e do próprio procedimento, como também é um indicador mais dinâmico, o qual retrata as mudanças de parâmetros fisiológicos ocorridas ao longo do tratamento<sup>(44, 49)</sup>.

Neste estudo a média do escore de risco pré-TCTH do EBMT no grupo de sobreviventes foi de 3,9 pontos e os pacientes não-sobreviventes 4,1 pontos, sendo que o risco pré-TCTH foi intermediário e alto nos pacientes transplantados, não obtendo diferença estatística entre os grupos. Estes achados foram similares a um estudo de coorte em que os pacientes submetidos a TCTH admitidos em terapia intensiva apresentavam um risco estimado pelo EBMT predominantemente alto<sup>(10)</sup>.

Nesta pesquisa os cinco fatores de risco pré-TCTH apresentados no escore do EBMT não influenciaram na MRT. Este achado foi discordante a estudos anteriores, nos quais os fatores de risco tiveram impacto significativo na MRT em todas as categorias de doenças<sup>(4, 37, 39)</sup>.

A análise de riscos de Cox demonstrou que a recorrência da doença e a gravidade expressa pelo SAPS II teve impacto significativo na SG, assim como o índice de gravidade (SAPS II) teve impacto na MRT. É importante salientar que a amostra por conveniência e o tempo de seguimento em 100 dias pode ter influenciado este resultado, no entanto, fica evidente que o paciente submetido a TCTH requer cuidados intensivos<sup>(10, 14, 50, 56)</sup>.

A escolha pelo índice de gravidade SAPS II neste estudo, deveu-se a sua fácil aplicação e por comtemplar pacientes com neoplasias hematológicas. O programa utilizado para a obtenção das pontuações do SAPS II foi o *SFAR- Société Française d'Anesthésie et de Réanimation* (44, 75).

Na presente investigação o índice de gravidade SAPS II estimou a mortalidade nos dias zero, +7 e enxertia cuja a pontuação do índice de gravidade variou de 30,0 a 48,7 pontos. Estudo de coorte calculou o SAPS II em pacientes submetidos a TCTH no primeiro dia de neutropenia febril para sobreviventes e não sobreviventes, cuja pontuação foi 38,1 e 43,8 pontos, respectivamente<sup>(49)</sup>, similar a do presente estudo.

Nesta pesquisa, a mortalidade esperada ou predita calculada pelo índice de gravidade SAPS II foi de 21,3%, enquanto a mortalidade observada foi de 25%, o que evidencia uma real gravidade dos pacientes submetidos a TCTH<sup>(87, 88)</sup>. Outro estudo mostrou uma proximidade entre a mortalidade estimada (60%) e a observada (50%) pelo SAPS II<sup>(50)</sup>.

Contudo, este achado é controverso, estudo multicêntrico que utilizou o SAPS II em pacientes com neoplasias hematológicas em unidades de hematologia e de TCTH, apresentou uma mortalidade esperada (23,8%) e a mortalidade observada de 6,6%, o que demonstra que o índice de gravidade SAPS II superestimou o risco de morte destes pacientes<sup>(49)</sup>.

Tendo em vista que o SAPS II não é um índice de gravidade específico para o TCTH, acredita-se que sejam necessários outros estudos que utilizem este índice de gravidade neste contexto.

O presente estudo é um dos primeiros estudos que associou índice de gravidade SAPS II com escore de risco pré-TCTH do EBMT . A coleta prospectiva foi um ponto forte do estudo o qual permitiu a troca de informações multiprofissional e a amostra de conveniência, uma limitação.

6

Conclusão

# 6 CONCLUSÃO

A mortalidade dos pacientes transplantados foi 25%, em cem dias. Dentre os que morreram, a **MRT** foi de 15% e MNRT foi 10%, sendo infecção (53,3%) a principal causa deste desfecho. A **SG** dos pacientes submetidos a TCTH foi de 75%, com tempo médio de seguimento de 83,2 dias. Quanto aos **preditores de mortalidade** verificou-se que houve correlação positiva moderada entre escore de risco pré-transplante do EBMT e índice de gravidade SAPSII no dia zero. Os **fatores associados** a MRT foram faixa etária (p=0,0306), presença de infecção (p=0,0216), número de infecções (p=0,0386), ocorrência de enxertia (p<0,0001), uso de ventilação mecânica (p<0,0001) e de drogas vasoativas (p<0,0001). O índice de gravidade SAPS II foi **fator preditor** para MRT (p=0,0001).

# Referências

# **REFERÊNCIAS**

- Gratwohl A, Baldomero H, Gratwohl M, Aljurf M, Bouzas LF, Horowitz M, et al. Quantitative and qualitative differences in use and trends of hematopoietic stem cell transplantation: a Global Observational Study. Haematologica. 2013;98(8):1282-90.
- Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, Pasquini MC, Bouzas LF, Yoshimi A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. JAMA. 2010;303(16):1617-24.
- Kerbauy FR, Morelli LR, de Andrade CT, Lisboa LF, Cendoroglo Neto M, Hamerschlak N. Predicting mortality and cost of hematopoietic stem-cell transplantation. Einstein (Sao Paulo). 2012;10(1):82-5.
- Pitombeira BS, Paz A, Pezzi A, Amorin B, Valim V, Laureano A, et al. Validation of the EBMT Risk Score for South Brazilian Patients Submitted to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Bone Marrow Res. 2013;2013:565824.
- 5. McArdle JR. Critical care outcomes in the hematologic transplant recipient. Clin Chest Med. 2009;30(1):155-67, ix-x.
- Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation [Internet].
   Switzerland; 2006-2013. [atualizado 2013; citado 2013 nov. 29]. Disponível em: http://www.wbmt.org/.
- 7. Center for international blood marrow transplant research [Internet]. United States; 2004-2013 [atualizado 2013; citado 2013 dez. 3]. Disponível em: http://:www.cibmtr.org/.
- 8. Iacobelli S, Committee ES. Suggestions on the use of statistical methodologies in studies of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2013;48 Suppl 1:S1-37.

- 9. O'Meara A, Holbro A, Meyer S, Martinez M, Medinger M, Buser A, et al. Forty years of haematopoietic stem cell transplantation: a review of the Basel experience. Swiss Med Wkly. 2014;144:w13928.
- 10. van Vliet M, van der Burgt MP, van der Velden WJ, van der Hoeven JG, de Haan AF, Donnelly JP, et al. Trends in the outcomes of Dutch haematological patients receiving intensive care support. Neth J Med. 2014;72(2):107-12.
- 11. van Vliet M, Verburg IW, van den Boogaard M, de Keizer NF, Peek N, Blijlevens NM, et al. Trends in admission prevalence, illness severity and survival of haematological patients treated in Dutch intensive care units. Intensive Care Med. 2014;40(9):1275-84.
- Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos [Internet]. São Paulo; 1987-2014. [atualizado 2015; citado 2015 março. 17]. Disponível em: http://:www.abto.org.br/.
- 13. Hołowiecki J. Indications for hematopoietic stem cell transplantation. Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej. 2008;118(11):658-63.
- 14. Afessa B, Azoulay E. Critical care of the hematopoietic stem cell transplant recipient. Crit Care Clin. 2010;26(1):133-50.
- 15. Instituto Nacional do Cancêr [Internet]. Rio de Janeiro; 1996-2013. [atualizado 2013; citado 2013 nov. 29]. Disponível em: http://:www.inca.gov.br/.
- Pasquini R, Pereira NF. Seleção de doador para transplante de células tronco hematopoiéticas. In: Voltarelli JC, organizador. Transplante de celulas tronco hematopoieticas. São Paulo: Atheneu, 2012. p.203-214.
- Antin, JH, Raley, DY. Manual of Stem Cell and Bone Marrow Transplantation.
   United States of America, New York: 2<sup>a</sup> ed. Cambridge University; 2013.
   Pretransplant evaluation and counseling of patient and donor; p. 15-20.
- Antin J, Raley, DY. Manual of Stem Cell and Bone Marrow Transplantation.
   United States of America, New York: 2<sup>a</sup> ed.Cambridge University, transplantation To, 3-5 p.

- 19. Afessa B, Abdulai RM, Kremers WK, Hogan WJ, Litzow MR, Peters SG. Risk factors and outcome of pulmonary complications after autologous hematopoietic stem cell transplant. Chest. 2012;141(2):442-50.
- Antin, JH, Raley, DY. Manual of Stem Cell and Bone Marrow Transplantation.
   United States of America, New York: 2<sup>a</sup> ed. Cambridge University; 2013. Types of transplantation; p. 3-5.
- 21. Léger CS, Nevill TJ. Hematopoietic stem cell transplantation: a primer for the primary care physician. CMAJ. 2004;170(10):1569-77.
- Castro Jr CG, Gregianin LJ, Brunetto AL. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. Jornal de Pediatria. 2001; 77(5).
- 23. Hoffbrand AV, Moss PAH, Petit JE. Transplante de células tronco. In: Hoffbrand AV, Moss PAH, Petit JE. Fundamentos em hematologia. 5ªedição. Porto Alegre, Artmed. 2008, p. 259-273.
- Barros JC. Transplante de celulas hematopoieticas. In: Guimarães JRQ.
   Manual de oncologia. São Paulo: BBS; 2006. p. 219-35.
- 25. Saria MG, Gosselin-Acomb TK. Hematopoietic stem cell transplantation: implications for critical care nurses. Clin J Oncol Nurs. 2007;11(1):53-63.
- 26. Marca C, Kerbauy F. Transplante de células-tronco hematopoiéticas. In: Baiocchi OCCG, Penna AMD. Guia de bolso de Hematologia. São Paulo: Atheneu; 2014. p.191-98.
- Antin, JH, Raley, DY. Manual of Stem Cell and Bone Marrow Transplantation.
   United States of America, New York: 2<sup>a</sup> ed. Cambridge University; 2013. Stem cell source; p. 9-13.
- 28. Sauer-Heilborn A, Kadidlo D, McCullough J. Patient care during infusion of hematopoietic progenitor cells. Transfusion. 2004;44(6):907-16.

- 29. 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.
- 30. Saboya R, Lerner D, Alousi A, Dulley FL, Lima M. Regimes de condicionamento para transplante de células tronco hematopoiéticas. In: Voltarelli JC, organizador. Transplante de células tronco hematopoiéticas. São Paulo. Atheneu, 2012.p.527-548.
- 31. Rimkus C. Acute complications of stem cell transplant. Semin Oncol Nurs. 2009;25(2):129-38.
- 32. Patussi C, Sassi LM, Munhoz EC, Zanicotti RT, Schussel JL. Clinical assessment of oral mucositis and candidiasis compare to chemotherapic nadir in transplanted patients. Braz Oral Res. 2014;28(1):1-7.
- 33. Silva JB. Eventos adversos e carga de trabalho de enfermagem em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas: estudo de coorte [Tese]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo: 2015.
- 34. Antin, JH, Raley, DY. Manual of Stem Cell and Bone Marrow Transplantation.

  United States of America, New York: 2<sup>a</sup> ed. Cambridge University; 2013.

  Engraftment; p. 39.
- 35. Guastaldi RBF. Interações medicamentosas potenciais: um estudo dos antimicrobianos utilizados em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea [Dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2006.
- 36. Hemmati PG, Terwey TH, le Coutre P, Vuong LG, Massenkeil G, Dorken B, et al. A modified EBMT risk score predicts the outcome of patients with acute myeloid leukemia receiving allogeneic stem cell transplants. European Journal of Haematology. 2011;86(4):305-16.
- 37. Gratwohl A. The EBMT risk score. Bone Marrow Transplant. 2012;47(6):749-56.

- 38. de Souza CA, Vigorito AC, Ruiz MA, Nucci M, Dulley FL, Funcke V, et al. Validation of the EBMT risk score in chronic myeloid leukemia in Brazil and allogeneic transplant outcome. Haematologica. 2005;90(2):232-7.
- 39. Gratwohl A, Stern M, Brand R, Apperley J, Baldomero H, De Witte T, et al. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective analysis. Cancer. 2009;115(20):4715-26.
- 40. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Devergie A, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Lancet. 1998;352(9134):1087-92.
- 41. Ruiz MA. Transplante alogênico de células precursoras hematopoieticas avaliação de 1084 pacientes portadores de leucemia mielóide crônica transplantados no Brasil [tese livre-docência]. São José do Rio Preto: Faculdade de Medicina, FAMERP, 2003.
- 42. Passweg JR, Baldomero H, Gratwohl A, Bregni M, Cesaro S, Dreger P, et al. The EBMT activity survey: 1990-2010. Bone Marrow Transplantation. 2012;47(7):906-23.
- 43. Le Gall JR, Neumann A, Hemery F, Bleriot JP, Fulgencio JP, Garrigues B, et al. Mortality prediction using SAPS II: an update for French intensive care units. Crit Care. 2005;9(6):R645-52.
- 44. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA. 1993;270(24):2957-63.
- 45. Andrei AM, Moura Júnior DF, Almeida FP, Lagudis S. Índices prognósticos em terapia intensiva. In: Knobel E. Condutas no paciente grave. 3 ed. São Paulo: Atheneu; 2006. p.2055-71.

- 46. Nogueira LS. Vítimas de trauma admitidas em Unidade de Terapia Intensiva: características e fatores associados à carga de trabalho de enfermagem [tese]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, 2012.
- 47. Salluh JI, Soares M. ICU severity of illness scores: APACHE, SAPS and MPM. Curr Opin Crit Care. 2014;20(5):557-65.
- 48. Soares M, Silva UV, Teles JM, Silva E, Caruso P, Lobo SM, et al. Validation of four prognostic scores in patients with cancer admitted to Brazilian intensive care units: results from a prospective multicenter study. Intensive Care Med. 2010;36(7):1188-95.
- 49. Blot F, Cordonnier C, Buzin A, Nitenberg G, Schlemmer B, Bastuji-Garin S, et al. Severity of illness scores: are they useful in febrile neutropenic adult patients in hematology wards? A prospective multicenter study. Crit Care Med. 2001;29(11):2125-31.
- 50. Lamia B, Hellot MF, Girault C, Tamion F, Dachraoui F, Lenain P, et al. Changes in severity and organ failure scores as prognostic factors in onco-hematological malignancy patients admitted to the ICU. Intensive Care Med. 2006;32(10):1560-8.
- 51. Qazilbash MH, Devetten MP, Abraham J, Lynch JP, Beall CL, Weisenborn R, et al. Utility of a prognostic scoring system for allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia. Acta Haematol. 2003;109(3):119-23.
- 52. Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM, Hoste EA, Colardyn FA. Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication. Crit Care Med. 2003;31(1):104-12.
- 53. Benz R, Schanz U, Maggiorini M, Seebach JD, Stussi G. Risk factors for ICU admission and ICU survival after allogeneic hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant. 2014;49(1):62-5.
- 54. Boyacı N, Aygencel G, Turkoglu M, Yegin ZA, Acar K, Sucak GT. The intensive care management process in patients with hematopoietic stem cell

- transplantation and factors affecting their prognosis. Hematology. 2014;19(6):338-45.
- 55. Townsend WM, Holroyd A, Pearce R, Mackinnon S, Naik P, Goldstone AH, et al. Improved intensive care unit survival for critically ill allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients following reduced intensity conditioning. Br J Haematol. 2013;161(4):578-86.
- 56. Trinkaus MA, Lapinsky SE, Crump M, Keating A, Reece DE, Chen C, et al. Predictors of mortality in patients undergoing autologous hematopoietic cell transplantation admitted to the intensive care unit. Bone Marrow Transplantation. 2009;43(5):411-5.
- 57. Keller JW, Andreadis C, Damon LE, Kaplan LD, Martin TG, Wolf JL, et al. Hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI) is predictive of adverse events and overall survival in older allogeneic transplant recipients. J Geriatr Oncol. 2014;5(3):238-44.
- 58. Bueno ND. O transplante de células tronco hematopoiéticas alogênico e autogênico na leucemia mielóide aguda em primeira remissão completa: análise de 62 pacientes [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo: 2008.
- 59. De Souza CA, Vigorito AC, Ruiz MA, Nucci M, Dulley FL, Funcke V, et al. Validation of the EBMT risk score in chronic myeloid leukemia in Brazil and allogeneic transplant outcome. Haematologica. 2005;90(2):232-7.
- 60. Numata A, Tanaka M, Matsumoto K, Takasaki H, Tachibana T, Fujimaki K, et al. Validation of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) risk score in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation at a single center in Japan. Clinical Transplantation. 2014;28(4):403-9.
- 61. Rezvani K, Kanfer EJ, Marin D, Gabriel I, Rahemtulla A, Taylor A, et al. EBMT risk score predicts outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients who have failed a previous transplantation procedure. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18(2):235-40.

- 62. Terwey TH, Hemmati PG, Martus P, Dietz E, Vuong LG, Massenkeil G, et al. A modified EBMT risk score and the hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index for pre-transplant risk assessment in adult acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2010;95(5):810-8.
- 63. Barnes RA, Stallard N. Severe infections after bone marrow transplantation. Curr Opin Crit Care. 2001;7(5):362-6.
- 64. Price KJ, Thall PF, Kish SK, Shannon VR, Andersson BS. Prognostic indicators for blood and marrow transplant patients admitted to an intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158(3):876-84.
- 65. Lengliné E, Chevret S, Moreau AS, Pène F, Blot F, Bourhis JH, et al. Changes in intensive care for allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 2015.
- 66. Passweg J, Walker I, Sobocinski K, Rio B, Litzow M, Giralt S, et al. Validation of the EBMT Risk Score for recipients of allogeneic hematopoetic stem cell transplants for chronic myeloid leukemia (CML). Bone Marrow Transplantation. 2002;29:S33-S4.
- 67. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. Delineando a Pesquisa Clínica: uma abordagem epidemiológica. 3.ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.
- 68. Miranda ECM, Silva GT, Pasquini MC. Pesquisa clínica e bioestatistica aplicadas ao transplante de células tronco hematopoieticas. In: Voltarelli JC, organizador. Transplante de celulas tronco hematopoieticas. São Paulo: Atheneu, 2012. p.133-152.
- 69. Alchi B, Jayne D, Labopin M, Demin A, Sergeevicheva V, Alexander T, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus: data from the European Group for Blood and Marrow Transplantation registry. Lupus. 2013;22(3):245-53.
- 70. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events 2010; 4(3):1-80.

- 71. Azevedo AM. Classificação e quantificação de toxicidade orgânica de agentes terapêuticos. In: Voltarelli JC, organizador. Transplante de celulas tronco hematopoieticas. São Paulo: Atheneu, 2012. p.836-880.
- 72. Machado C, Cunha CA, Dias VMCH, Silva MMG, Garnica M, Nucci M. Infecções em transplantes de células-tronco hematopoiéticas. In: Voltarelli JC, organizador. Transplante de celulas tronco hematopoieticas. São Paulo: Atheneu, 2012. p.590-630.
- 73. da Silva JB, de Melo Lima MH, Secoli SR. Influence of cyclosporine on the occurrence of nephrotoxicity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review. Rev Bras Hematol Hemoter. 2014;36(5):363-8.
- 74. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 466/2012. Aprova diretrizes e normas reguladoras de pesquisas envolvendo seres humanos. In: Brasil. Ministério da Saúde.
- SFAR Sociète Française d'Anesthésie et the Reanimátion [Internet]. Paris;
   2013. [atualizado 2013; citado 2013 nov 29]. Disponível em: <a href="http://www.sfar.org/scores2/saps2.html">http://www.sfar.org/scores2/saps2.html</a>.
- Pagano M, Gauvreau K. Princípios de Bioestatística. São Paulo: Thomson,
   2004.
- 77. Mehta CR, Patel NR. A network algorithm for performing Fisher's exact test in rxc contingency tables. JASA, 1983; 78(382):427-434.
- 78. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2<sup>a</sup> ed. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 1988. The significance of a product moment r<sub>s. p.75-108</sub>.
- Hosmer Jr, DW, Lemeshow S, May S. Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time to Event Data. 2nd Ed. New York: John Wiley & Sons Inc., 2008.

- 80. Price KJ, Cardenas-Turanzas M, Lin H, Roden L, Nigam R, Nates JL. Prognostic indicators of mortality of mechanically ventilated patients with acute leukemia in a comprehensive cancer center. Minerva Anestesiol. 2013;79(2):147-55.
- 81. Bueno ND, Saboya R, Martins MC, Silva RL, Chamone DAF, Rocha IF et al. The allogeneic and autologous bone marrow transplantation in acute myeloid leukemia: analysis of 80 patients Bone Marrow Transplantation Service Hospital das Clínicas of the Medical School, University of São Paulo. Revista brasileira de hematologia e hemoterapia. 2004; 26(2):84-92.
- 82. Santos KB, Neto AE, Silva GA, Atalla A, Abreu MM, Ribeiro LC. Infection profile of patients undergoing autologous bone marrow transplantation in a Brazilian institution. Sao Paulo Med J. 2012;130(1):10-6.
- 83. Santos KB, Neto AEH, Silva GA, Atalla A, Abreu MM, Ribeiro LC. Infection profile of patients undergoing autologous bone marrow transplantation in a Brazilian institution. Sao Paulo Medical Journal. 2012;130(1):10-6.
- 84. Peterson DE, Cariello A. Mucosal damage: a major risk factor for severe complications after cytotoxic therapy. Semin Oncol. 2004;31(3 Suppl 8):35-44.
- 85. Antin, JH, Raley, DY. Manual of Stem Cell and Bone Marrow Transplantation. United States of America, New York: 2<sup>a</sup> ed. Cambridge University; 2013. Graft-versus-host disease prophylactic regimes; p. 53-63.
- 86. Azevedo W. Acute graft-versus-host disease. Revista Brasileira Hematolologia e Hemoterapia. 2010;32 (Supl. 1):16-21.
- 87. Torres RCM. Transplante de medula óssea: proposta de dimensionamento dos recursos humanos para a assistência de enfermagem no Centro de Transplante de Medula Óssea do Instituto Nacional do Câncer. Dissertação de Mestrado. Escola Nacional de Saúde Pública, 2001.
- 88. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº931, de 02 de Maio de 2006. Aprova o regulamento técnico para transplante de celulas tronco hematopoiéticas. In:

Brasil. Ministério da Saúde. Normas Específicas para transplante de celulas tronco hematopoieticas. Brasilia, 2006.



# APÊNDICE A - INSTRUMENTO I - CARACTERIZAÇÃO DO PACIENTE

Caracterização do paciente: aspectos dem	ográficos, clínicos e relacionados ao TCTH			
Iniciais do paciente:	Nº Registro (HC):			
Data de internação:/				
Data nasc.:/ Idade: anos meses	Sexo ( ) masculino ( ) feminino			
Raça ( ) branca ( ) negra ( ) especificar:	Diagnóstico que indica o TCTH:			
Peso: Altura:	Status da doença/estadiamento:			
SC:	Data do diagnóstico:			
TCTH ANTERIOR: ( ) sim ( ) não	Tipo de TCTH ANTERIOR:			
Observações:	( ) autólogo ( ) alogênico ( ) outro:			
	Data TCTH anterior:/			
Tipo de TCTH atual:	Fonte de células:			
( ) autólogo ( ) alogênico ( ) outro:	( ) medula óssea ( ) CTH sangue periférico			
	( ) outro – especificar:			
Fase da doença por ocasião do TCTH:	Tipo de doador:			
( ) RCs= resposta completa rigorosa	( ) doador aparentado ( )Masculino ( )Feminino			
( ) RC= resposta completa	( ) doador não aparentado ( )Masculino ( )Feminino			
( ) VGRP= resposta parcial muito boa	Histocompatibilidade HLA			
( ) RP= resposta parcial	( ) idêntico( ) parcialmente compatível			
( ) DS= doença estável	( ) incompatível			
( ) DP= doença progressiva	Sistema ABO Doador = Receptor =			
( ) Rel= recaída de uma RC (não tratada)				
( ) Status desconhecido	Fator RH Doador = Receptor =			
Início do condicionamento (Dia - ):/	Uso de crioproterores: ( ) sim ( ) não			
Tipo de condicionamento:	( ) DMSO ( ) outros Especificar:			
( ) mieloablativo ( ) não mieloablativo	Nº de bolsas infundidas (e em ml):			
( ) obs:	Nº células CD34 (no enxerto):			
Infusão da medula (Dia 0):/	"Pega" do enxerto (Dia + ):/			
Intervenções Clínicas:	Data da alta hospitalar:/ (Dia + ):/			
Ocorrência de infecção: ( )Sim ( )Não	Data da reinternação:/ (Dia + ):/			
Insuficiência Renal Aguda: ( )Sim ( )Não	Data do dia +100:/			
Hemodiálise: ( )Sim ( )Não	Condição de Saída no D+100:			
Ventilação Mecânica: ( )Sim ( )Não	( ) sobrevivente ( ) óbito			
Uso de Drogas vasoativas: ( )Sim ( )Não	Se óbito, qual a causa:			
Pneumonia: ( )Sim ( )Não				
Sepse: ( )Sim ( )Não				
N° Comorbidades (especificar):				

# APÊNDICE B - INSTRUMENTO II - PERFIL DE EXAMES LABORATORIAIS E SINAIS VITAIS

Instrumento II	Perfil de exames laboratoriais e Sinais Vitais						
Iniciais do nome do paciente: Nº registro prontuário:							
Exames	Data	Data	Data	Data	Data	Data	Data
	/	/	/	/	/	/	/
Relação PaO2/FiO2							
Leucócitos							
Neutro/ Linfocitos							
Bicarbonato Sódio							
Uréia							
Creatinina sérica							
Sódio (Na <sup>+</sup> )							
Potássio (K <sup>+</sup> )							
BD/BI							
Hemocultura							
Urocultura							
Frequência Cardíaca (bpm)							
Pressão arterial (mmHg)							
Temperatura corporal (°C)							
Diurese 24hrs							

# APÊNDICE C - INSTRUMENTO III - ESCORE DE RISCO PRÉ-TCTH DO EBMT

### **EBMT**

Paciente :			
Fator de Risco Pré-Transplante	HC:		
Idade			
< 20 anos		0 pontos	
20 e 40 anos		1 pontos	
> 40 anos		2 pontos	
Estágio da doença	<u> </u>		
Precoce		0 pontos	
Leucemia Aguda em 1ª Remissão completa			
MDS transplantado não tratado ou em 1º Remissão Completa			
LMC em 1ª Fase Crônica			
Linfomas transplantados ou não tratados ou 1ª Remissão Completa			
MM transplantados ou não tratados ou 1ª Remissão Completa			
Intermediária		1 pontos	
Leucemia Aguda em 2ª RC			
MDS em 2ª RC ou Resposta Parcial			
LMC em todas as outras fases menos 1ª fase crônica e crise blástica			
Linfoma 2ª RC ou Resposta parcial ou estável			
MM 2ª RC ou Resposta parcial ou estável			
		1	
Tardio		2 pontos	
Leucemias agudas em todos os outros estágios da doença			
MDS em todos os outros estágios da doença			
LMC em crise blástica			
Linfoma em todos os outros estágio da doença			
MM em todos os outros estágio da doença			
An amia Anléatica			
Anemia Aplástica		0 pontos	
Intervalo de tempo do diagnóstico para o transplante (em meses)			
< 12 meses		0 pontos	
> 12 meses		1 pontos	
Pacientes transplantados em 1ª Remissão Completa		0 pontos	
r dolentes transplantados em 1 Remissão completa	<u> </u>	o pointos	
Tipo de Doador			
HLA idêntico aparentado		0 pontos	
Doador não aparentado		1 pontos	
Transplante autólogo		0 pontos	
Combinação de Gênero (Doador - Receptor)		<u> </u>	
Todos os outros		0 pontos	
Doador feminino, Receptor masculino		1 pontos	
Transplante autólogo		0 pontos	
Transplante autologo	+	· · ·	
Total		pontos	

# APÊNDICE D - INSTRUMENTO IV- ÍNDICE DE GRAVIDADE SAPS II

# SAPS II Use o pior valor para cada variável fisiológica nas últimas 24 horas

Paciente :						
Idade		anos	HC:			
Frequência Cardíaca			Potássio			
D0		bpm	D0			
D+7		bpm	D+7			
Pega do enxerto		bpm	Pega do enxerto			
PA Sistólica			Sódio			
D0		mmHg	D0			
D+7		mmHg	D+7			
Pega do enxerto		mmHg	Pega do enxerto			
Temperatua			Bicarbonato			
D0		ōС	D0			
D+7		ōС	D+7			
Pega do enxerto		oC .	Pega do enxerto			
Ventilação mecânica ou CPAF	• Sim	Não	Bilirrubina			
DO			DO			
D+7			D+7			
Pega do enxerto			Pega do enxerto			
PaO <sub>2</sub>			Coma Glasgow (Use o	menor valor nas 2	4hs)	
D0		mmHg	DO			
D+7		mmHg	D+7			
Pega do enxerto		mmHg	Pega do enxerto			
FIO <sub>2</sub>		Ü	Doenças crônicas		1	
D0		%		Neopl	asia Metásticos	
D+7		%		Neoplasia Hematológica		
Pega do enxerto		%		AIDS	asia ricinatologica	
-		70	<b>7</b>			
Débito urinário/24hs		1	Tipo de admissão		Civing Day and the	
D0		mL			Cirúrgica Programada	
D+7		mL			Internação Clínica	
Pega do enxerto		mL			Cirurgia Não Programada	
Uréia			Pontuação total		1	
D0		mg / dL	D0		pts	
D+7		mg / dL	D+7		pts	
Pega do enxerto		mg / dL	Pega do enxerto		pts	
Leucócito		-	Mortalidade previs	sta	1	
D0		x 10 <sup>9</sup> / L	D0		%	
D+7		x 10 <sup>9</sup> / L	D+7		%	
Pega do enxerto		x 10 <sup>9</sup> / L	Pega do enxerto		%	

# **Anexos**

# ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA ESCOLA DE ENFERMAGEM DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (EE/USP)

## ESCOLA DE ENFERMAGEM DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - EEUSP



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Eventos adversos relacionados a medicamentos e a associação com carga de trabalho

de enfermagem em unidade de transplante de medula óssea

Pesquisador: Silvia Regina Secoli

Área Temática: Versão: 1

CAAE: 12328713.8.0000.5392

Instituição Proponente: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo - EEUSP

Patrocinador Principal: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnologico ((CNPq))

#### DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 222.565 Data da Relatoria: 19/03/2013

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma coorte de pacientes adultos submetidos a transplante de células-tronco hematopoiética (TCTH), no Hospital das Clínicas da Universidade de Campinas, no ano de 2013. O principal foco de investigação serão os eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM) e a carga de trabalho de enfermagem demandada. Na avaliação dos EAM serão usados 2 ferramentas: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) do National Cancer Institute e os Critérios de Avaliação de Eventos Adversos do Institute for Healthcare Improvement (IHI). Para medir a carga de trabalho de enfermagem será utilizado o Nursing Activity Score (NAS). Utilizar-se-ão os pacotes estatísticos SPSS nas analises binomiais e STATA para a regressão logistica. O nível de significância será de 5%. O projeto em questão será constituído por 5 sub-projetos: I) EAM em pacientes submetidos a TCTH e fatores associados; II) Interações medicamentosas (IM) potenciais em pacientes submetidos a TCTH; III) Associação entre EAM em pacientes submetidos a TCTH e carga de trabalho de enfermagem; IV) Incidência de EAM: comparação da Escala do CTCAE e IHI e V) Incidência e gravidade de EAM: comparação das fases de tratamento: condicionamento, dia da infusão das células tronco e no período pós-infusão da medula.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Analisar o impacto dos eventos adversos relacionados a medicamentos na segurança do paciente

Endereço: Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 419

Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-000

UF: SP Municipio: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7548 Fax: (11)3061-7548 E-mail: edipesq@usp.br

## ESCOLA DE ENFERMAGEM DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - EEUSP



submetido ao TCTH e na carga de trabalho de enfermagem em Unidade de Transplante de Medula Óssea (UTMO);

#### Objetivo Secundário:

- Identificar a incidência de EA, segundo o uso da Escala do CTCAE e do IHI;
- Classificar os EAM segundo CTCAE e IHI;
- Determinar a incidência de IM potenciais em pacientes submetidos ao TCTH nas diferentes fases do tratamento, condicionamento, pós-transplante e alta;
- Analisar as IM potenciais quanto aos seguintes aspectos: tipo de interações, nível de gravidade, evidências científicas e implicações clínicas potenciais;
- Verificar associação da gravidade das IM potenciais entre grupos de pacientes submetidos ao TCTH autólogos e alogênicos;
- Identificar a carga de trabalho de enfermagem demandada pelos pacientes submetidos ao TCTH;
- Comparar as incidências e gravidade dos EAM quanto á fase do tratamento: condicionamento, dia da infusão das células tronco e no período pós-infusão da medula;
- Verificar associação entre a carga de trabalho de enfermagem e a ocorrência de eventos adversos relacionados a medicamentos e
- Avaliar a influência da gravidade dos eventos adversos relacionado a medicamento no tempo de hospitalização do paciente.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- Não haverá riscos aos pacientes, visto que serão analisados dados registrados em prontuarios.
- Espera-se, como benefícios, que os achados possam apontar os principais EAM em pacientes submetidos a TCTH para proposição de medidas de monitoramento e prevenção, especialmente aqueles que trazem risco de morte aos pacientes e podem ocorrer devido a sobrecarga de trabalho da enfermagem.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- Projeto finaciado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico CNPq, tendo sido contempaldo no Edital Universal de 2012.
- Em relação à área de TCTH, a temática acerca da associação entre EAM e carga de trabalho de enfermagem é praticamente inexplorada, apesar da existência de semelhanças importantes dos pacientes de TCTH aos de Unidade de Terapia Intensiva.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Justifica-se a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, pois a coleta de dados será feita por meio da análise de prontuários.

Endereço: Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 419

Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-000

UF: SP Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7548 Fax: (11)3061-7548 E-mail: edipesq@usp.br

## ESCOLA DE ENFERMAGEM DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - EEUSP



- Foi apresentado o Termo de Responsabilidade no qual a pesquisadora coordenadora do projeto assume o compromisso de zelar pela privacidade e sigilo das informações obtidas e de utilizá-las, única e exclusivamente, para o desenvolvimento da pesquisa.
- O cronograma de execução é factível.
- Apresentou-se o orçamento financeiro detalhado.

#### Recomendações:

Nada a declarar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nada a declarar.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

A aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da EEUSP não substitui a autorização da instituição coparticipante para o início da pesquisa.

O CEP EEUSP informa que há necessidade de registro dos relatórios: parcial e final da pesquisa, na plataforma Brasil.

SAO PAULO, 19 de Março de 2013

Assinador por: Celia Maria Sivalli Campos (Coordenador)

Endereço: Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 419

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-000

UF: SP

Municipio: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7548

Fax: (11)3061-7548

E-mail: edipesq@usp.br

# ANEXO 2 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM ESQUISA DA FCM / UNICAMP

# FACULDADE DE CIENCIAS MEDICAS - UNICAMP (CAMPUS CAMPINAS)



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Eventos adversos relacionados a medicamentos e a associação com carga de trabalho

de enfermagem em unidade de transplante de medula óssea

Pesquisador: Silvia Regina Secoli

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 12328713.8.0000.5392

Instituição Proponente: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo - EEUSP

Patrocinador Principal: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnologico ((CNPq))

#### DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 256.642 Data da Relatoria: 23/04/2013

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma coorte de pacientes adultos submetidos a transplante de células-tronco hematopoiética (TCTH), no Hospital das Clinicas da Universidade de Campinas, no ano de 2013. O principal foco de investigação serão os eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM) e a carga de trabalho de enfermagem demandada.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Analisar o impacto dos eventos adversos relacionados a medicamentos na segurança do paciente submetido ao TCTH e na carga de trabalho de enfermagem em Unidade de Transplante de Medula Óssea.

Objetivo Secundário: Identificar a incidência de EAM, segundo o uso da Escala do CTCAE e do IHI; Classificar os EAM segundo CTCAE e IHI; Determinar a incidência de interações medicamentosas (IM) potenciais em pacientes submetidos ao TCTH nas diferentes fases do tratamento, condicionamento, póstransplante e alta. Analisar as IM potenciais quanto aos seguintes aspectos: tipo de interações, nível de gravidade, evidências científicas e implicações clínicas potenciais; Verificar associação da gravidade das IM potenciais entre grupos de pacientes submetidos ao TCTH autólogos e alogênicos. Identificar a carga de trabalho de enfermagem demandada pelos pacientes submetidos ao TCTH; Comparar as incidências e gravidade dos EAM quanto á fase do tratamento:condicionamento, dia da infusão das células tronco e no período pós-infusão da

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887

UF: SP Município: CAMPINAS

# FACULDADE DE CIENCIAS MEDICAS - UNICAMP (CAMPUS CAMPINAS)



medula; Verificar associação entre a carga de trabalho de enfermagem e a ocorrência de eventos adversos relacionados a medicamentos (Nursing Activities Score ¿ NAS) Avaliar a influência da gravidade dos eventos adversos relacionado a medicamento no tempo de hospitalização do paciente.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não havera riscos aos pacientes, pois serão analisados dados registrados em prontuarios.

Benefícios:Espera-se que os achados possam apontar os principais EAMs em pacientes submetidos a TCTH para proposição de medidas de monitoramento e prevençao, especialmente aqueles que trazem risco de morte aos pacientes e podem ocorrer devido a sobrecarga de trabalho da enfermagem

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

É uma proposta de co-participação entre Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (EEUSP) e a Unicamp. Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, que será realizado em uma Unidade de transplante de medula óssea de pacientes adultos do Hospital de Clínicas da Unicamp. A coleta de dados será feita, por meio da consulta aos prontuarios dos pacientes, utilizando-se diferentes instrumentos (Ficha de coleta de dados do prontuário; Ficha de acompanhamento do EAM baseada no Common Toxicity Criteria -CTC; Ficha para avaliação de eventos adversos segundo IHI; Formulário para avaliação da carga de trabalho- NAS). A coleta de dados será executada por uma equipe de coletadores, previamente capacitados, os quais farão análise diária dos prontuários. Farão parte da amostra todos os prontuarios de pacientes com idade igual ou superior a 18 anos internados na unidade de transplante de medula óssea, no período de um ano (2013). Todos serão acompanhados até a saída da unidade (alta ou óbito). Pesquisa financiada pelo CNPq- Edital Universal.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Este estudo possui um parecer consubstanciado aprovado pelo CEP da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (EEUSP) e Folha de rosto com a assinatura da diretora da instituição. Como os prontuários serão levantados no HC da Unicamp, consta uma carta de autorização do responsável pelo setor de transplante do HC, assim como do superintendente do mesmo hospital.

TCLE: não há. Solicita dispensa do TCLE visto que os dados serão coletados a partir de prontuários de pacientes. No projeto consta um TERMO DE RESPONSABILIDADE da pesquisadora que se compromete a manter o sigilo das informações obtidas e usá-las somente no desenvolvimento do estudo. Projeto e Cronograma adequados.

#### Recomendações:

Nada a declarar

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887

UF: SP Município: CAMPINAS

# FACULDADE DE CIENCIAS MEDICAS - UNICAMP (CAMPUS CAMPINAS)



Conclusões	ou Pendências e	Lista de	Inadeq	uações:
------------	-----------------	----------	--------	---------

Proposta adequada.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

CAMPINAS, 26 de Abril de 2013

Assinador por: Fátima Aparecida Bottcher Luiz (Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887

UF: SP Município: CAMPINAS