

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Vanessa Bastos de Oliveira

Fatores associados à infecção, readmissão hospitalar e recuperação medular entre pacientes oncohematológicos submetidos à transplante de células tronco hematopoéticas

Rio de Janeiro

2016

Vanessa Bastos de Oliveira

Fatores associados à infecção, readmissão hospitalar e recuperação medular entre pacientes oncohematológicos submetidos à transplante de células tronco hematopoéticas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientadora: Prof.^a Dra. Enirtes Caetano Prates Melo.

Coorientadora: Prof.^a Dra. Inês Echenique Mattos.

Rio de Janeiro

2016

Catálogo na fonte
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

O48f Oliveira, Vanessa Bastos de
Fatores associados à infecção, readmissão hospitalar e recuperação medular entre pacientes oncohematológicos submetidos à transplante de células tronco hematopoéticas. / Vanessa Bastos de Oliveira. -- 2016.
105 f. ; il. ; tab. ; mapas

Orientadora: Enirtes Caetano Prates Melo.
Coorientadora: Inês Echenique Mattos.
Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2016.

1. Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas.
2. Infecção. 3. Readmissão do Paciente. 4. Medula Óssea.
5. Recuperação Medular. I. Título.

CDD – 22.ed. – 616.99441

Vanessa Bastos de Oliveira

Fatores associados à infecção, readmissão hospitalar e recuperação medular entre pacientes oncohematológicos submetidos à transplante de células tronco hematopoéticas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovada em: 31 de agosto de 2016.

Banca Examinadora

Dr. Elias Hallack Atta
Instituto Nacional do Câncer

Prof.^a Dra. Raquel Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof.^a Dra. Inês Echenique Mattos (Coorientadora)
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof.^a Dra. Enirtes Caetano Prates Melo (Orientadora)
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2016

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Enirtes Prates Caetano Melo, que no decorrer dessa trajetória se apresentou muitas vezes como amiga. Obrigada pelo incentivo, confiança, ensinamentos e paciência.

À Prof.^a Dr.^a Inês Echenique Mattos pela contribuição acadêmica e pelas ponderações na construção da dissertação.

Aos Professores da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca.

À banca examinadora pela disponibilidade e contribuições.

Aos funcionários do Núcleo de Informação, Ensino e Pesquisa do Centro de Transplante de Medula Óssea do Instituto Nacional do Câncer.

Aos funcionários do setor de arquivo do Instituto Nacional do Câncer.

Ao Ivan pela construção do aplicativo computacional.

À todas as amigas enfermeiras que vibraram de forma positiva, especialmente o meu plantão.

Às minhas filhas Giovana e Amanda pela compreensão nos momentos de ausência e pelo incentivo, mesmo que inconsciente.

À minha mãe, pai e irmã pelo incentivo diário.

Aos que passaram ao longo dessa trajetória, ajudando ou não, de alguma forma contribuíram para essa construção.

*Se não puder voar, corra.
Se não puder correr, ande.
Se não puder andar, rasteje,
mas continue em frente de qualquer jeito.*

Martin Luther King

RESUMO

Este estudo teve como objetivo avaliar as características da ocorrência de recuperação medular, readmissão hospitalar e infecção entre os pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas. Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, realizado em um hospital federal de grande porte situado no município do Rio de Janeiro. A coorte foi formada por 188 pacientes que realizaram transplante entre 01 de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2013. Os pacientes foram acompanhados a partir da internação na unidade para a realização do transplante até sua saída por alta, transferência ou óbito. As análises dos fatores associados à infecção e à readmissão hospitalar foram feitas por meio de modelo binomial, Poisson, binomial negativa e inflacionados de zero. O modelo de risco proporcional de Cox foi utilizado para analisar o tempo até a recuperação medular. A incidência de infecção e readmissão hospitalar foi respectivamente, 45,21 e 30,85 por 100 pacientes. Na população desse estudo, há maior proporção de homens (64%), de brancos (63%), daqueles com baixa escolaridade (54%) e procedentes do município do Rio de Janeiro e de sua região Metropolitana (mais de 70%). Neste Centro de Referência foram transplantados pacientes de 3 a 69 anos; a média de idade foi de 36 anos (DP=19,06) sendo 30% dos indivíduos menores de 21 anos. Uma baixa proporção de pacientes faz alusão ao tabagismo e ao consumo de álcool (Tabela 1). Não se observou diferença considerável na proporção de transplantes autólogos (53%) e alogênicos (47%). Dentre os transplantes alogênicos, 32% foram aparentados e 15% não aparentados. O tempo médio de internação foi de 31 dias e de neutropenia 17 dias. O tipo de transplante mostrou-se associado à ocorrência de infecção. Da mesma forma, estiveram associados à infecção o tipo de condicionamento, a ocorrência de mucosite, eventos de febre, a readmissão hospitalar, a necessidade de nutrição parenteral e a presença de doença enxerto, o tempo de internação e dias de neutropenia. Em todos os modelos utilizados para estimar o efeito de fatores individuais no tempo de recuperação medular verificou-se um importante sobrerisco para um tempo mais curto de recuperação medular em pacientes mais velhos (aproximadamente o dobro). Da mesma forma, pacientes que recebem transplante de sangue periférico apresentam melhor prognóstico em relação ao tempo de recuperação medular comparados com aqueles cuja fonte de células é a medula.

Palavras-chave: Transplante de células tronco hematopoiéticas. Infecção no transplante de células tronco hematopoiéticas. Readmissão hospitalar. Recuperação medular.

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the characteristics of the occurrence of bone marrow recovery, hospital readmission and infection among patients undergoing transplantation of hematopoietic stem cells. This is a retrospective cohort study conducted in a large federal hospital located in the city of Rio de Janeiro. The cohort was composed of 188 patients who underwent transplantation between January , 2011 to December , 2013. The patients were followed from admission to the unit to perform the transplant until his departure for discharge, transfer or death. The analysis of factors associated with infection and hospital readmission were made through the binomial model, Poisson, negative binomial and inflated to zero. The proportional risk model of Cox was used to analyze the time until bone marrow recovery. The incidence of infection and hospital readmission was respectively 45.21 and 30.85 per 100 patients. In this study population, a higher proportion of men (64%), white (63%), those with low education (54%) and founded the city of Rio de Janeiro and its metropolitan region (over 70%). In this Reference Center were transplant patients 3-69 years; the average age was 36 years (SD = 19.06) and 30% of individuals younger than 21 years. A low proportion of patients refers to smoking and alcohol consumption (Table 1). No notable difference in the proportion of autologous transplants (53%) and allogeneic (47%). Among the allogeneic transplants, 32% were related and 15% unrelated. The average length of stay was 31 days and neutropenia 17 days. The type of transplantation was associated with the occurrence of infection. Similarly, they were associated with infection the type of conditioning, the occurrence of mucositis, fever events, hospital readmission, the need for parenteral nutrition and the presence of graft, the hospital stay and days of neutropenia. In all models used for estimating the effect of individual factors on bone marrow recovery time there was a significant sobrerisco for a shorter time of bone marrow recovery in older patients (approximately double). Likewise, patients receiving peripheral blood transplants have a better prognosis compared to bone marrow recovery time compared with those whose source is the marrow cells.

Keywords: Hematopoietic stem cell transplantation. Infection in hematopoietic stem cell transplantation. Rehospitalization. Medullar recovery.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Indicações para o transplante de células tronco hematopoéticas	17
Figura 1 - Distribuição Global dos Transplantes de Células Tronco Hematopoiéticas, 2006.....	19
Figura 2 - Processo de constituição da coorte CEMO / INCA	26
Quadro 2 - Variáveis independentes	28
Figura 3 - Modelo Teórico de Infecção	31
Figura 4 - Modelo Teórico relativo ao Tempo de Recuperação Medular	31
Figura 5 - Modelo Teórico para Readmissão Hospitalar	32
Figura 6 - Histograma da distribuição de frequência do número de infecções, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013	34
Figura 7 - Histograma da distribuição de frequência do número de readmissões, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013	34
Figura 8 - Curva de sobrevida geral para o tempo de recuperação medular em pacientes submetidos a Transplante de Células Tronco, de Janeiro de 2011 a Dezembro de 2013	59
Figura 9 - Curva de sobrevida em pacientes submetidos a Transplante de Células Tronco. Hematopoiéticas, segundo o tipo de transplante realizado, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013	59
Figura 10 - Curva de sobrevida em pacientes submetidos a Transplante de Células Tronco. Hematopoiéticas, segundo faixa etária, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013.....	60
Figura 11 - Curva de sobrevida em pacientes submetidos a Transplante de Células Tronco. Hematopoiéticas, segundo fonte de células, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características sociodemográficas dos pacientes submetidos ao TCTH, segundo o tipo de transplante, CEMO / INCA, Rio de Janeiro 2011 a 2013.....	38
Tabela 2- Comorbidades e tratamentos anteriores ao TCTH, CEMO / INCA, segundo o tipo de transplante, Rio de Janeiro, 2011 a 2013	39
Tabela 3- Características relacionadas ao TCTH , segundo o tipo de transplante, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013	40
Tabela 4 - Toxicidades e complicações no TCTH, segundo o tipo de transplante, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a de 2013.....	42
Tabela 5 - Características sociodemográficas, segundo presença de infecção no período pós TCTH, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013	43
Tabela 6 - Comorbidades e tratamentos anteriores ao TCTH, CEMO / INCA, segundo o presença de infecção, Rio de Janeiro, 2011 a 2013	44
Tabela 7 - Características do TCTH, segundo infecção no período pós TCTH, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013	45
Tabela 8 - Toxicidades e complicações no TCTH, segundo presença de infecção, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a de 2013	46
Tabela 9 - Associação entre os indicadores clínicos e a ocorrência de infecção, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013	47
Tabela 10 - Análise múltipla das variáveis associadas a frequência de infecções, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013	48
Tabela 11 - Comparação dos modelos para frequência de infecções	49
Tabela 12 - Características sociodemográficas, segundo readmissão hospitalar no período pós TCTH, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013	51
Tabela 13 - Características sociodemográficas, segundo readmissão hospitalar no período pós TCTH, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013	52
Tabela 14 - Toxicidades e complicações no TCTH, segundo readmissão hospitalar, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a de 2013	53
Tabela 15 - Características do TCTH, segundo readmissão hospitalar no período pós TCTH, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013	54
Tabela 16 - Associação entre os indicadores clínicos e a ocorrência de readmissão hospitalar, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013	55

Tabela17 - Análise múltipla das variáveis associadas a frequência de readmissões hospitalares, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013	56
Tabela 18 - Comparação dos modelos para frequência de infecções	57
Tabela 19 - Modelos de riscos proporcionais de Cox para o tempo até a recuperação medular.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CI	Centro de Investigação
CEMO	Centro de Transplante de Medula Óssea
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CVC	Cateter Venoso Central
DECH	Doença Enxerto Contra Hospedeiro
EBMT	<i>European Blood and Marrow Transplantation</i>
HCT-CI	<i>Hematipoetic Cell Transplantation Comorbidity Index</i>
HEPA	<i>High Efficiency Particulate Air</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
MM	Mieloma Múltiplo
REDOME	Registro de Doadores Voluntários de Medula Óssea
SBTMO	Sociedade Brasileira Transplante de Medula Óssea
TCTH	Transplante de Células Tronco Hematopoéticas

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.2	Objetivo geral	15
1.2	Objetivos específicos	15
2	REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1	O Transplante de células tronco hematopoiéticas	16
2.2	Fatores associados à infecção	20
2.3	Fatores associados à readmissão hospitalar	22
2.4	Fatores associados ao tempo para recuperação medular	22
2.5	A importância da variável tempo	24
3	MATERIAIS E MÉTODOS	25
3.1	Desenho do Estudo	25
3.2	Local do Estudo	25
3.3	População do Estudo	25
3.4	Coleta de Dados	26
3.5	Variáveis desfecho	27
3.6	Variáveis independentes.....	27
3.7	Descrição Variáveis independentes.....	28
3.8	Modelos Teóricos.....	29
3.9	Análise de dados.....	32
3.10	Aspectos éticos.....	37
4	RESULTADOS	38
5	DISCUSSÃO	62
6	CONCLUSÃO	69
	REFERÊNCIAS	71
	APÊNDICE – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	80
	ANEXO A - PARECER COMITÊ DE ÉTICA INCA	86
	ANEXO B - PARECER COMITÊ DE ÉTICA ENSP/FIOCRUZ	89

1 INTRODUÇÃO

As doenças oncológicas abrangem um conjunto de mais de 100 tipos diferentes de patologias que têm em comum o crescimento desordenado de células anormais com potencial invasivo, decorrentes de condições multifatoriais. Estes fatores causais podem atuar em conjunto ou em sequência na carcinogênese (KUMAR; PERKINS, 2010).

De acordo com estimativas mundiais do projeto Globocan, da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer e da Organização Mundial de Saúde, em 2012 houve 14,1 milhões de casos novos e um total de 8,2 milhões de mortes por câncer em todo o mundo. A carga desse agravo continuará aumentando nos países em desenvolvimento e crescerá ainda mais nos países desenvolvidos se medidas preventivas não forem amplamente aplicadas. Em 2030, estima-se 21,4 milhões de casos novos e 13,2 milhões de mortes por câncer, em consequência do crescimento e envelhecimento da população. (FERLAY et al., 2013; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

O câncer é um problema de saúde pública e representa a segunda causa de morte por doença no Brasil. Nas últimas décadas, os Registros de Base Populacional mostram crescimento no número de novos casos, destacando a importância da doença do ponto de vista social e econômico no país. (MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 1997, 2014)

As doenças oncohematológicas representam um grupo de particular interesse de estudo em câncer e se destacam por afetar uma extensa faixa etária da população, desde segmentos mais jovens até idosos, apresentando prognóstico variado (MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2014). A projeção no Brasil para 2015 é de 9.370 casos de leucemias e 11.980 casos de linfomas (MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2014).

As leucemias constituem aproximadamente 2,8 a 3% de todos os diagnósticos de câncer no mundo, e a leucemia mieloide aguda (LMA), especificamente, representa 90% das leucemias agudas na idade adulta, cuja incidência é diretamente proporcional à idade (BERTINO, 2002). Já o mieloma múltiplo (MM), que corresponde a 1% de todas as doenças malignas e a 10% das doenças malignas hematológicas, tem sua maior incidência em indivíduos idosos entre 60 e 75 anos (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2010). No que diz respeito à população infanto-juvenil, a leucemia é o tipo de câncer com maior

incidência no Brasil representando 29% dos casos, em segundo lugar está o linfoma, em média 15,5% dos casos (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2010).

Em pacientes adultos o TCTH se mostra um tratamento potencialmente curativo em algumas doenças, ou pelo menos capaz de ampliar o tempo e a qualidade da sobrevida, quando não há a possibilidade de cura (PASQUINI, 2000; TABAK, 2000).

Em crianças e jovens, estudos evidenciam que o TCTH, como tratamento de escolha nos casos de mau prognóstico ou falha dos tratamentos de primeira linha, em conjunto com o desenvolvimento de radioterapia, bem como o avanço de técnicas diagnósticas, foram responsáveis pelo declínio de mais de 60% na mortalidade infantil por câncer nos Estados Unidos, Canadá e Porto Rico, nos últimos 35 anos (CHATENOUD et al., 2010; YANG et al., 2008). Entretanto, esse impacto foi menor em países da América Latina como Brasil, Colômbia e Venezuela (CHATENOUD et al., 2010).

As definições e indicações do TCTH, no Brasil, baseiam-se nas portarias do Ministério da Saúde, com utilização de células tronco hematopoiéticas provenientes da medula óssea, sangue periférico ou placenta e cordão umbilical (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006, 2009).

Pacientes submetidos ao TCTH necessitam de atendimento especializado, por apresentarem doenças de alta morbimortalidade, quadros particulares de anemia, leucopenia, plaquetopenia, intensa imunossupressão, doença enxerto contra hospedeiro (DECH), complicações virais, bacterianas e fúngicas (NUCCI; MAIOLINO, 2000). Adicionalmente, a realização do TCTH depende de uma estrutura física específica composta de quartos com sistema de pressão positiva e filtros de partículas de alta eficiência (HEPA) (MENDES et al., [s.d.]).

Estudos têm demonstrado forte associação entre a doença de base do paciente e o regime de condicionamento com o desenvolvimento de complicações no pós TCTH (BLAISE; CASTAGNA, 2012; JAGASIA et al., 2011). A condição clínica pré TCTH, principalmente no que diz respeito à presença de comorbidades, se mostra importante fator prognóstico para as condições de sobrevida, pois interfere no tempo de internação e recuperação de pacientes (BAIRD et al., 2013)(MENDES et al., [s.d.]) (O'MEARA et al., 2014)(LOBERIZA et al., 2004).

Estudos de sobrevida demonstram que a mortalidade nos primeiros 100 dias após o transplante é de cerca de 10% a 40% nos transplantes alogênicos e entre 5% a 20% nos autólogos, dependendo da doença de base, das condições clínicas do paciente e da fonte de

células (BITTENCOURT et al., 2010; JANTUNEN et al., 2008). Os pacientes ao longo do processo de TCTH podem enfrentar complicações relacionadas ao regime de condicionamento, ao período de aplasia medular e à infusão de células tronco hematopoiéticas, sendo necessário um longo período de acompanhamento e possíveis reinternações.

A despeito de benefícios na sobrevida e cura da doença de base, o TCTH é considerado um procedimento de alto custo e alto risco em decorrência de possíveis complicações, cuja frequência depende do tipo de transplante realizado, idade do paciente, doença de base, estadiamento da doença, condição clínica do paciente e fatores sociais, demográficos e econômicos (BISHOP, 2008; WAYNE et al., 2013).

Apesar do grande progresso do TCTH nos últimos anos, este ainda é um procedimento que apresenta alta morbidade e mortalidade. Além da patologia de base, a indicação envolve avaliação pré-transplante de uma série de fatores fundamentais ao sucesso deste complexo procedimento, associadas ao próprio indivíduo, tais como idade, performance clínica, presença de comorbidades, suporte familiar adequado, viabilidade socioeconômica, aspectos culturais, além de motivação do paciente (HAMADANI et al., 2010).

O TCTH, na maioria dos casos, se traduz em uma modalidade terapêutica alternativa à terapia convencional indicada em pacientes de alto risco, que já experimentaram tratamentos anteriores, e para aqueles que apresentam recaídas. Tal procedimento requer alto investimento do parque tecnológico da saúde e produz elevado desgaste emocional e físico de pacientes, familiares e equipe multiprofissional envolvida.

A despeito de avanços nos protocolos e técnicas envolvidos no TCTH, riscos inerentes ao procedimento como, infecções, readmissões hospitalares e falha do enxerto estão presentes. Tais riscos podem estar relacionados a fatores individuais (sexo, idade, condição clínica e doença de base) tempo até o diagnóstico, acesso aos serviços de saúde, condições para a manutenção do tratamento após alta hospitalar, adesão ao tratamento e, ainda, fatores ligados ao ambiente de tratamento como preparo e experiência da equipe multidisciplinar, emprego adequado dos protocolos de segurança o paciente e isolamento ambiental adequado (LOBERIZA et al., 2004; O'MEARA et al., 2014; TABAK, 2004).

Grande parte dos estudos apontam a infecção como um fator importante no aumento de custos e ocorrência de óbitos (DYKEWICZ, 2001; LOSSOS et al., 1995; MATEOS et al., 2008; MENDES et al., [s.d.]; SIEGEL et al., [s.d.]; SPARRELID et al., 1998). A literatura relacionada a readmissão hospitalar no TCTH é escassa; estudos direcionados à readmissão

hospitalar de forma geral indicam aumento de custos hospitalares e desgaste do paciente e familiares (BEJANYAN et al., 2012; BENBASSAT; TARAGIN, 2000; CASTRO; CARVALHO; TRAVASSOS, 2005; ROCHEFORT; TOMLINSON, 2012).

O objetivo desta investigação é analisar os possíveis fatores associados à ocorrência de infecção e à readmissão hospitalar no transplante de células tronco hematopoiéticas, bem como as condições relacionadas ao tempo para recuperação medular.

Acredita-se que este estudo contribuirá com a descrição de características relevantes associadas ao paciente e aos desfechos selecionados no contexto de um centro de referência brasileiro. A compreensão de determinantes de desfechos intermediários relacionados ao TCTH, em um contexto permeado por desigualdades de natureza assistencial, pode favorecer a adoção de medidas alternativas de caráter preventivo, principalmente entre pacientes de menor gravidade. Espera-se que este trabalho possa produzir resultados com potencial de aplicação no Sistema Único de Saúde (SUS), evidenciando aspectos relacionados à prevenção de complicações.

1.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as características da ocorrência de recuperação medular, readmissão hospitalar e infecção entre os pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas, em um hospital situado no município do Rio de Janeiro.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o perfil clínico e sociodemográfico de pacientes submetidos à TCTH no Centro de Transplante de Medula Óssea de um hospital federal no município do Rio de Janeiro, por tipo de transplante
- Avaliar fatores associados a readmissões, infecção e recuperação medular entre pacientes submetidos ao TCTH.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 O transplante de células tronco hematopoiéticas

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é um procedimento terapêutico que consiste na infusão intravenosa de células tronco hematopoiéticas, destinado a restabelecer a função medular e imune do paciente (GUYTON; HALL, 1998).

O TCTH tem um amplo espectro de indicação no mundo no tratamento de doenças hematológicas, oncológicas, hereditárias e imunológicas, quando terapias convencionais (quimioterapia e/ou radioterapia) falham ou não oferecem bom prognóstico de sobrevida ou cura (PASSOS; CRESPO, 2011).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO), a primeira utilização da medula óssea para tratamento de doenças ocorreu em 1891, por Brown-Sequard, numa preparação oral para tratamento de leucemia. Em 1899, tentou-se a infusão intramedular para tratamento da anemia aplástica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA, [s.d.]). Ainda segundo a SBTMO, a primeira utilização intravenosa de medula óssea foi realizada por Osgood, em 1939, para tratamento de um paciente com anemia aplástica induzida por sais de ouro, utilizando como doador um irmão ABO compatível. O procedimento não obteve sucesso e, após várias tentativas sem êxito, o investimento nesta área foi interrompido (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA, [s.d.]).

As décadas de 50 e 60 foram marcadas por insucessos. O maior número de transplantes era realizado em pacientes terminais em que a sobrevida não se mostrava suficiente para avaliação da eficácia do enxerto. Os enxertos com sucesso geralmente resultavam em reação do enxerto contra hospedeiro ou septicemia de difícil controle, que ocasionavam alta mortalidade. No final da década de 60 foram identificados os antígenos do sistema de histocompatibilidade humano (HLA); sua identificação e compreensão contribuíram de forma decisiva para o sucesso dos transplantes (ORTEGA et al, 2004).

Os estudos iniciais, no Brasil, foram realizados por Dr. Ricardo Pasquini e sua equipe que em 1979 realizou o primeiro transplante no Paraná, seguido pela Dr. Mary Flowers, em 1982, no Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO/INCA).

O TCTH é uma modalidade terapêutica que beneficia uma grande parcela de pacientes com câncer e outras doenças hematológicas e metabólicas (NUCCI; MAIOLINO, 2000). Este

tratamento é utilizado atualmente principalmente para as neoplasias linfoproliferativas e neoplasias mieloproliferativas. O Quadro 1 apresenta uma síntese de possibilidades de aplicação do TCTH (PASSOS; CRESPO, 2011).

Quadro 1- Indicação do transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) no tratamento de doenças

DOENÇAS MALIGNAS	DOENÇAS NÃO MALIGNAS
Neoplasias Linfoproliferativas	Anemia Aplástica
	Distúrbios Genéticos
Leucemia Linfóide Aguda Leucemia Linfóide Crônica Mieloma Múltiplo Linfoma Não-Hodgkin Linfoma de Hodgkin	Osteopetrose Doença de Gaucher Síndrome de Hurler Anemia Falciforme Talassemia Hemoglobinúria Paroxística
Neoplasias Mieloproliferativas	Distúrbios de Imunodeficiência
Leucemia Mieloide Aguda Leucemia Mieloide Crônica Síndrome Mielodisplásica	Síndrome de Wiskott-Aldrich Imunodeficiência combinada
Tumores Sólidos	Doenças Auto-imunes
Tumor de Células Germinativas Tumor de Wilms Neuroblastoma	Artrite Reumatoide Lúpus Eritematoso Sistêmico Esclerose Múltipla Doença de Crohn

Fonte: (PASSOS; CRESPO, 2011)

Os transplantes podem ser classificados em singênicos, quando o doador de células é um gêmeo univitelino; alogênicos, quando as células provêm de outro doador aparentado ou não; e autólogos, quando são procedentes do próprio paciente (LI; SYKES, 2012; PASSOS; CRESPO, 2011).

Diferem ainda, em relação à fonte de coleta das células, que podem ser provenientes da medula óssea, sangue periférico ou placenta e cordão umbilical (LI; SYKES, 2012).

Existem várias diferenças entre as fontes de células, tanto quantitativas como qualitativas (LARGHERO; GARCIA; GLUCKMAN, 2008). A coleta pela medula óssea submete o doador a um procedimento cirúrgico, com a possibilidade de um número limitado de células (BENSINGER et al., 2001; HASSAN et al., 1996).

As coletas periféricas após a mobilização com fator de crescimento evitam os riscos relacionados às múltiplas aspirações de medula e à anestesia. Suas intercorrências estão mais relacionadas aos efeitos colaterais secundários ao fator de crescimento de colônias de granulócitos e, naqueles doadores sem acesso venoso periférico viável, aos riscos relacionados à inserção de um cateter central (KÖRBLING; ANDERLINI, 2001).

Os transplantes realizados de sangue de cordão umbilical têm a vantagem da disponibilidade imediata do enxerto, não dependendo da coleta. Seu uso é limitado pela pequena quantidade de células contidas na maioria das unidades de sangue de cordão, e suas desvantagens são o período prolongado até a recuperação de neutrófilos e plaquetas, e o risco aumentado para a falha na enxertia (RUBINSTEIN et al., 1998; WAGNER et al., 2002).

Todo o processo do TCTH pode ser dividido em quatro fases: o pré-transplante, o pós transplante imediato, pós mediato e o pós tardio; tais fases compreendem diferentes cuidados e riscos aos quais os pacientes estão submetidos.

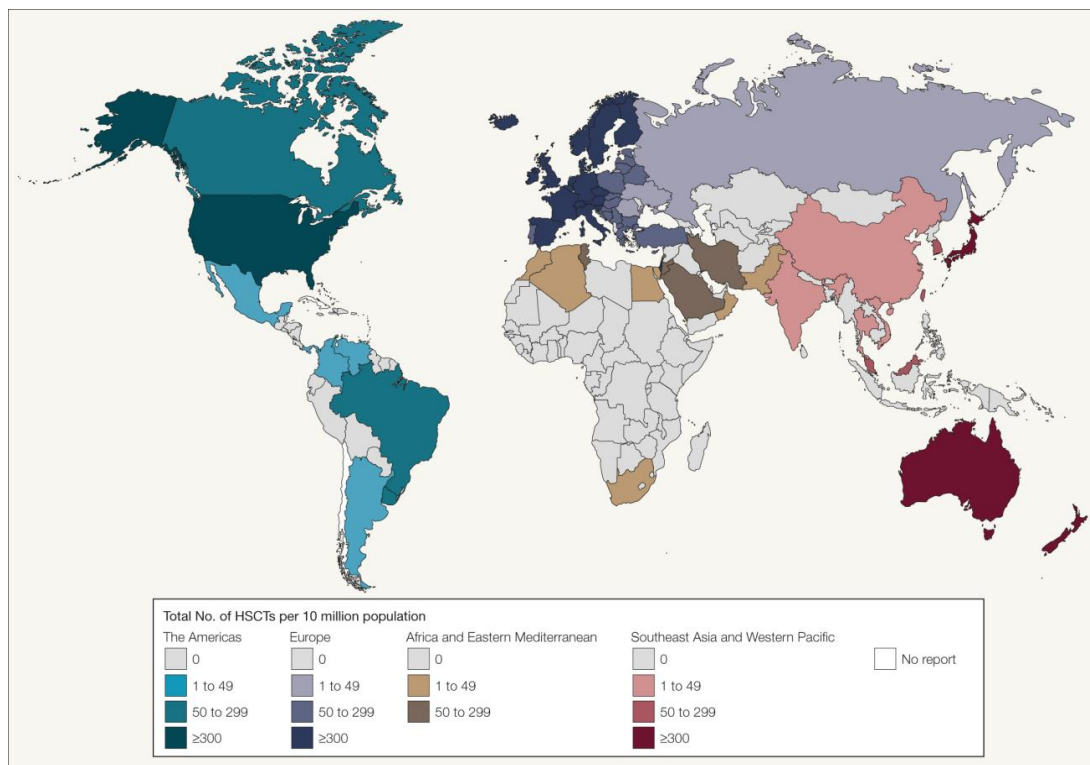
No período anterior à infusão de células ou pré TCTH, o paciente é submetido a altas doses de quimioterapia associadas ou não à irradiação corporal total para erradicar a doença de base, suprimir a medula óssea e prevenir a rejeição das células do doador, em transplantes alogênicos. Tal período é denominado regime de condicionamento e seu grau de intensidade, mieloablativo ou não mieloablativo, é estabelecido de acordo com a doença de base e com as condições clínicas do paciente, estando associado ao aumento da morbidade e mortalidade (LI; SYKES, 2012) (BLAISE; CASTAGNA, 2012).

O pós TCTH divide-se em três períodos: imediato (até 30 dias após a infusão), mediato (de 30 até 100 dias após a infusão) e tardio (a partir de 100 dias após a infusão). A definição desses períodos é importante, pois marca o surgimento de complicações que podem aumentar o tempo médio de permanência dos pacientes e as reinternações, interferindo na efetividade e nos custos do transplante.

O transplante de células tronco hematopoiéticas tem um amplo espectro de indicações no mundo, porém está concentrado em países com maior renda bruta, maiores investimentos governamentais em saúde e maior número de equipes especializadas (GRATWOHL et al., 2010). Os continentes Americano e Europeu apresentam maior concentração de transplantes, enquanto a África apresenta grande quantidade de países sem transplante notificado (Figura 1), vindo corroborar com a ideia da influência do desenvolvimento socioeconômico na utilização do TCTH como procedimento terapêutico. Porém, não se pode descartar a possibilidade de as diferenças se deverem a diferentes prevalências das doenças nas regiões.

Dados disponíveis nos bancos de registros de transplantes internacionais e nacionais apontam crescimento considerável do TCTH ao longo dos últimos 10 anos. De acordo com o Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group, em 2011, foram realizados 12.685 TCTH's em 571 centros dos países integrantes do grupo ("The 7th APBMT Activity Survey", [s.d.]), o European Group for Blood and Marrow Transplantation registrou 37.818 TCTH's, nos 48 países integrantes, em 2012 ("EBMT Activity Survey in 2012: Patient and transplant numbers", [s.d.]). No Brasil foram registrados 1.813 transplantes em 2013, destes aproximadamente 5% foram realizados no estado do Rio de Janeiro (GARCIA; PACHECO, 2012).

Figura 1. Distribuição Global de Transplantes de Células Tronco Hematopoiéticas em 2006



Fonte: (GRATWOHL et al., 2010)

2.2 Fatores associados à infecção no transplante de células tronco hematopoiéticas

As infecções representam uma causa significativa de morbimortalidade em pacientes oncohematológicos. A suscetibilidade para infecções nestes pacientes está relacionada à doença de base, quimioterapia, cateteres intravenosos profundos e outros procedimentos invasivos (HOLY; MATOUSKOVA, 2012).

As infecções configuram-se como um dos principais obstáculos para o sucesso do TCTH. A taxa de mortalidade por essa complicação é elevada e varia de acordo com o agente causador, podendo chegar a 95% em decorrência de aspergilose pulmonar invasiva, por exemplo (TOMBLYN et al., [s.d.]); (CORNET et al., 1999); (COPELAN, 2006). De forma concomitante à imunossupressão, influenciam no desenvolvimento de infecções as condições clínicas do paciente e a utilização de cateteres venosos de longa permanência, que podem causar um aumento nas bacteremias primárias por agentes Gram positivos. A quebra de barreiras mucocutâneas causadas pela mucosite e a presença de doença enxerto contra hospedeiro também se apresentam como fatores de importância na cadeia de desenvolvimento das infecções no pós TCTH (AHMAD NUSAIR et al., 2008; DETTENKOFER et al., 2005; NIEBOER et al., 2008; SCHLESINGER et al., 2009).

Aproximadamente 60% dos pacientes com neutropenia febril apresentam infecção bacteriana que é prevalente no início da neutropenia; já as infecções induzidas por fungos filamentosos usualmente surgem mais tarde. (DETTENKOFER et al., 2005; HOLY; MATOUSKOVA, 2012).

A infecção viral pode ocorrer durante todo o período de neutropenia, essas infecções são frequentes e podem se originar tanto de exposição ambiental, como por reativação endógena, ou ainda pela transmissão da medula óssea doada e de transfusões de sangue, acarretando aumento do risco de falha do enxerto (NUCCI; MAIOLINO, 2000).

As infecções fúngicas invasivas são mais diagnosticadas em pacientes graves no TCTH, e têm como fatores de risco mais significativos: idade avançada, doadores não relacionados, neutropenia, doença enxerto contra hospedeiro, doença de base e terapia com corticoides. Outros fatores de risco são a gravidade do paciente, o uso de terapia imunossupressora, o uso de antibióticos de amplo espectro, o uso de nutrição parenteral total e a presença de cateteres. Apesar de avanços no TCTH, do emprego de agentes profiláticos antifúngicos e de melhores cuidados intensivos, a morbidade e mortalidade permanecem mais

elevadas para pacientes no TCTH com infecção fúngica invasiva (HUNG et al., 2012; MASCHMEYER; HAAS; CORNELLY, 2007; SCHLESINGER et al., 2009).

Infecções fúngicas, fator determinante na morbidade e mortalidade, são de difícil identificação em seu estágio inicial, o que retarda seu diagnóstico e tratamento, contribuindo para alta taxa de mortalidade. Dentre as fontes mais comuns de infecções fúngicas está a disseminação de esporos de fungos via aérea, pelo sistema de ventilação do hospital e através de roupas contaminadas pela agitação do ar (CORDONNIER et al., 2006). A água representa fonte potencial de contaminação por aspergilos, em decorrência de alta concentração de fungos em paredes de banheiros e na água de torneiras e chuveiros (MOONEY; REEVES; LARSON, 1993). Isto explica, em parte, a crescente incidência de aspergilose em ambientes que adotaram práticas de controle e sistemas de filtragem de ar (ANAISSIE; COSTA, 2001) (ORTOLANO et al., 2005) (ANAISSIE et al., 2002). Estas infecções aparecem em 5 a 25% dos pacientes com neutropenia prolongada ou submetidos a transplante (CORDONNIER et al., 2006).

Entre as principais medidas de prevenção e controle de infecções em pacientes submetidos ao TCTH estão: práticas de limpeza e desinfecção – particularmente a lavagem das mãos – controle de culturas, criação de barreiras de proteção e tratamento profilático com medicamentos específicos (DYKEWICZ, 2001) (HOLY; MATOUSKOVA, 2012). A profilaxia antimicrobiana tem sido empregada largamente nestes pacientes e tem como objetivo minimizar taxas de infecção em pacientes neutropênicos. Na fase de aplasia de transplantados está associada à redução de taxas de septicemia (MOONEY; REEVES; LARSON, 1993; NUCCI; MAIOLINO, 2000)(MATEOS et al., 2008).

Todo o processo de realização de um TCTH é cercado de medidas medicamentosas, utilização de barreiras físicas, e estratégias de rastreamento e monitorização com o objetivo de prevenir e reduzir a ocorrência de infecções nos pacientes imunocomprometidos. Em um grande número de estudos clínicos que avaliaram a eficácia dessas medidas, identificou-se a prática adequada de lavagem das mãos como sendo a estratégia de maior importância. (SIEGEL et al., [s.d.]).

2.3 Fatores associados à readmissão hospitalar no transplante de células tronco hematopoiéticas

As readmissões hospitalares representam um dos desfechos de interesse do TCHT e estão relacionadas a fatores como: adesão do paciente ao tratamento, fatores socioeconômicos, desenvolvimento de infecção, desenvolvimento de doença enxerto contra hospedeiro (DECH) que resulta do ataque imunológico por parte das células imunocompetentes do doador contra os tecidos do receptor, reconhecidos como estranhos, e tempo da primeira internação (BEJANYAN et al., 2012; CASTRO; CARVALHO; TRAVASSOS, 2005). Pacientes transplantados, mesmo após a alta hospitalar, necessitam de rigoroso controle em regime ambulatorial, dado que permanecem suscetíveis a infecções, risco de DECH, desequilíbrios hidroeletrólíticos e riscos nutricionais relacionados a dificuldade de se alimentar em razão da perda de paladar, náuseas causadas por uso de medicamentos e restrições alimentares (MARTIN-SALCES et al., 2008).

Em razão da complexidade de alterações clínicas apresentadas, pacientes no pós TCHT podem ser readmitidos em unidade hospitalar em algum momento, o que impacta na sua rotina e de sua família, bem como gera aumento na fila de espera para realização de novos transplantes, em razão da redução de leitos disponíveis.

2.4 Fatores associados ao tempo para recuperação medular

No processo do TCHT, particular interesse é dado ao tempo para a recuperação medular, pois se trata de indicativo de sucesso do procedimento, bem como pode estar diretamente relacionado à ocorrência de eventos indesejáveis (CHAMPLIN et al., 2000; UNGERSTEDT et al., 2012).

A variação no tempo para a recuperação medular decorre do tipo de TCHT, fonte das células e do regime de condicionamento e se dá em média de 9 a 15 dias após a infusão. Tem como marco o momento em que os neutrófilos se elevam e atingem contagens superiores a $500\text{cel}/\text{mm}^3$ em sangue periférico, ou seja, a nova medula está em instalação e crescimento (CHAMPLIN et al., 2000; UNGERSTEDT et al., 2012).

As abordagens que permitem o encurtamento do período de aplasia medular pós TCHT, como o uso de células tronco hematopoiéticas obtidas a partir de sangue periférico e

de fatores de crescimento hematopoiéticos, bem como a evolução de suportes hemoterápicos e antimicrobianos, proporcionaram uma redução notável na incidência e gravidade de complicações secundárias à pancitopenia e, conseqüentemente, da morbimortalidade relacionada ao transplante. (PATON; COUTINHO, MARINA; VOLTARELLI, JÚLIO, 2000)

Em estudo randomizado com 61 pacientes com LMA, LLA, LMC, mielofibrose primária e mielodisplasia, com idade entre 15 e 60 anos e doador HLA compatível,, Heldal et al. (HELDAL et al., 2000) mostraram recuperação mais rápida, tanto nos granulócitos, quanto nas plaquetas, com diferença estatisticamente significativa em favor de pacientes que receberam células de sangue periférico.

Russel et al. (RUSSELL et al., 1999) compararam 87 pacientes com LMA e mielodisplasia, com doadores HLA compatíveis, que receberam transplantes com sangue periférico e ou medula óssea. A recuperação de granulócitos e de plaquetas foi mais rápida em pacientes que receberam sangue periférico, ambas com diferença significativa.

Levine et al. (LEVINE et al., 2000), em trabalho envolvendo 24 crianças com idades entre 9 meses e 17 anos, que receberam sangue periférico HLA idênticos para tratamento de doenças malignas (LMA, LLA, LMC e mielodisplasia) e não malignas (talassemias e síndromes de Kostman e de Wiskott-Aldrich), também observaram recuperação medular mais rápida quando comparada com medula óssea. A recuperação medular mais rápida é atribuída ao maior número de células-tronco (CD34+) existentes no sangue periférico.

Avaliando a doença enxerto crônica, estudos têm demonstrado aumento estatisticamente significativo na incidência global e na forma extensa da doença nos receptores de sangue periférico (HURLEY et al., 2003; SCHMITZ et al., 1998).

Na grande maioria dos transplantes alogênicos HLA-idênticos relacionados, a falha de enxertia é uma ocorrência rara, embora bastante grave, porque a pancitopenia intensa e prolongada tem uma alta taxa de mortalidade. A falha de enxertia costuma ocorrer mais frequentemente em pacientes politransfundidos e naqueles que recebem transplantes não relacionados, HLA incompatíveis, depletados de células ou baixa dose de células tronco. No transplante autólogo, por sua vez, a falha ou retardo da enxertia está relacionada, em grande parte dos casos, a um número insuficiente de células viáveis no enxerto ou a recidiva da doença de base. (PATON; COUTINHO, MARINA; VOLTARELLI, JÚLIO, 2000)

2.5 A importância do tempo no transplante de células tronco hematopoiéticas

A discussão do tempo tem papel de destaque na assistência ao paciente submetido ao TCTH, que está, em geral, exposto a um maior risco desde o início do tratamento até a recuperação medular. O TCTH pode impactar de diferentes maneiras na sobrevida de pacientes, a depender principalmente da doença de base. Porém o tempo de exposição a alguns fatores também apresenta grande contribuição para essas diferenças.

Em estudos com coortes de pacientes submetidos ao TCTH, observou-se que tempos prolongados de espera até o TCTH, internação, neutropenia e infecção podem interferir negativamente nos resultados de sobrevida (BUENO et al., 2004; CALLERA; DA SILVA; CALLERA, 2013; CORDONNIER et al., 2006; UNGERSTEDT et al., 2012).

Períodos de isolamento prolongado ou repetido têm se mostrado associados ao aumento do nível de ansiedade e à depressão, impactando negativamente sobre o humor em pacientes adultos, fato que pode influenciar em maior resistência à manutenção adequada do tratamento. Entre as desvantagens estão ainda os custos adicionais com materiais e horas adicionais de enfermagem. Tais despesas elevam ainda mais os gastos de um procedimento que já é considerado de alto custo (MASCHMEYER; HAAS; CORNELLY, 2007).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo de coorte não concorrente de pacientes oncohematológicos submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas. A partir da condição de exposição os indivíduos foram seguidos no tempo de forma retrospectiva para verificação da presença do desfecho. O seguimento teve início a partir do primeiro dia de internação para a infusão de células tronco hematopoiéticas e os pacientes foram acompanhados por até doze meses para a observação da ocorrência de infecções, readmissões hospitalares e recuperação medular.

3.2 Local do Estudo

O estudo foi desenvolvido no Centro de Transplante de Medula Óssea do Instituto Nacional do Câncer, localizado no município do Rio de Janeiro, composto por uma unidade de internação com 12 leitos para transplantes e readmissões, e uma unidade ambulatorial subdividida em setor de adulto e pediatria para atendimento no período pré e pós transplante, que funciona de 07 às 19 horas todos os dias. Contribuíram para a escolha da instituição, única unidade pública a realizar transplantes alogênicos no Estado do Rio de Janeiro, o fato de a mesma representar um centro de referência nacional.

O Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO) do Instituto Nacional do Câncer é o responsável pelo Registro de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME), que é o terceiro maior do mundo perdendo apenas para Alemanha e Estados Unidos, e pelo Banco Público de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário. Os pacientes encaminhados para o TCTH são acompanhados por uma equipe multidisciplinar, que envolve cuidados de enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais, odontólogos, fisioterapeutas e médicos com o objetivo de traçar um plano de tratamento.

3.3 População do Estudo

A coorte foi composta por uma população fixa de pacientes que realizaram TCTH, por doenças oncohematológicas, no período de 1 de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2013.

Foram considerados motivo de exclusão neste estudo: pacientes transplantados por doenças não oncohematológicas, pacientes no segundo TCTH, em protocolo de estudo e transplantados em setor ambulatorial. A exclusão de pacientes no segundo TCTH justifica-se pela possível acumulação de risco; já a inclusão daqueles em protocolo de estudo poderiam não ser comparáveis em relação da coorte sob estudo. Da mesma forma aqueles que

realizaram TCTH ambulatorialmente poderiam apresentar diferenças de exposição ambiental, gerando resultados não comparáveis.

Dos pacientes, 213 realizaram TCTH no período de 1 de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2013. Destes, 188 foram considerados elegíveis. (Figura 5)

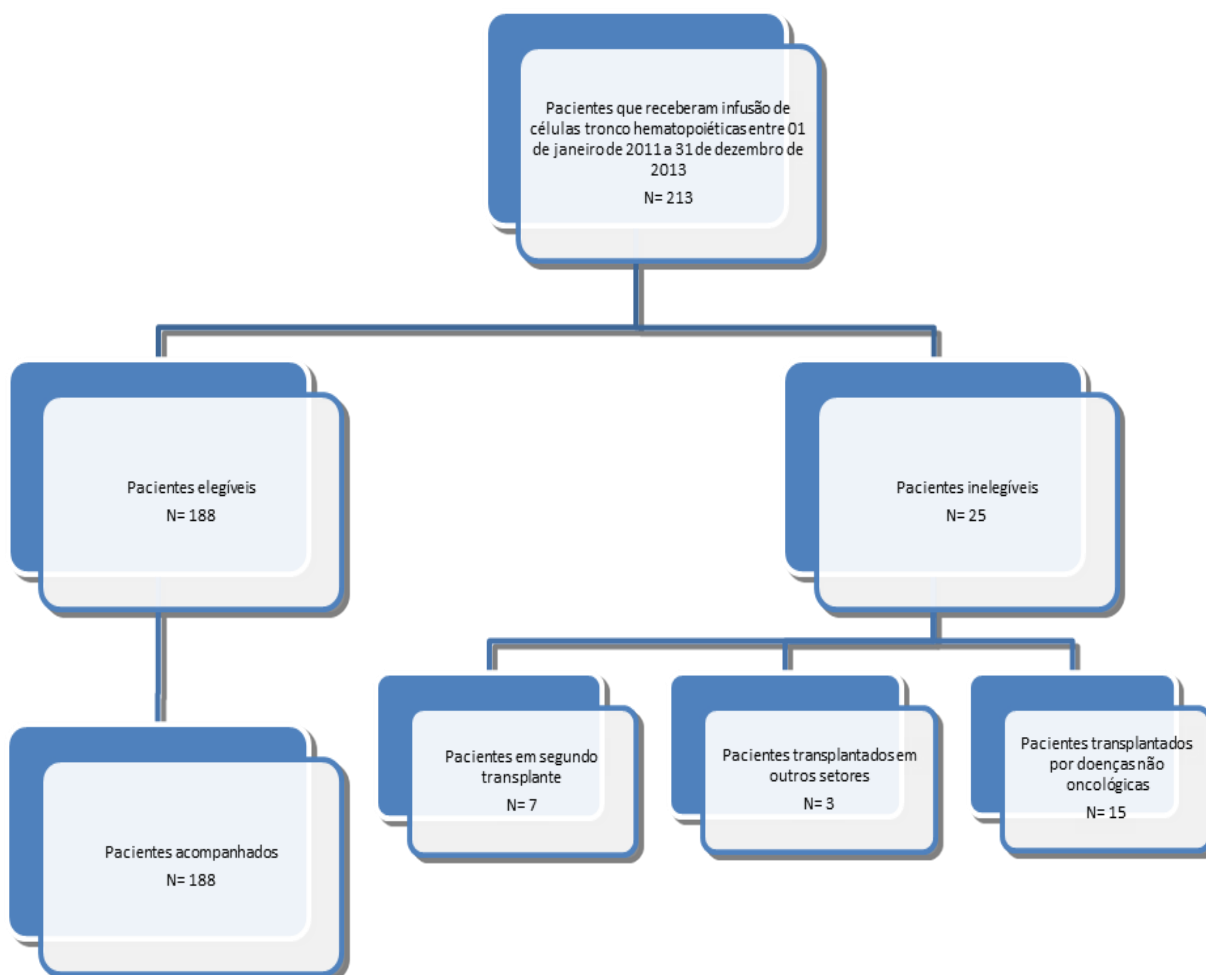


Figura 2 - Processo de constituição da coorte, CEMO/INCA, janeiro de 2011 a dezembro de 2013.

3.4 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada por uma enfermeira com experiência em TCTH, através de revisão diária e retrospectiva de prontuários. A base de dados foi construída por meio de um aplicativo que agregava informações referentes às evoluções da equipe multiprofissional, às prescrições médicas e de enfermagem, aos exames laboratoriais e ao sumário de alta da internação.

O processo de extração de dados, extraídos de prontuários físicos e eletrônicos capturou medidas repetidas, de forma a identificar variáveis que mudam no tempo.

A base foi concebida, a partir de banco de dados relacional, em Visual.Fox Pro®, versão 9.0, e pode ser acessada como qualquer outro programa nativo do ambiente Windows. Das funcionalidades, permite ao usuário a introdução de dados, exportação para pacotes estatísticos e geração de relatórios.

Três etapas foram necessárias à construção do aplicativo: estruturação de formulário de entrada de dados, a construção de aplicativo computacional e aplicação de pré-teste e o estudo piloto para o ajuste de problemas na execução do aplicativo (Apêndice 1).

3.5 Variável de Desfecho

Foram estudados três desfechos de interesse: readmissão hospitalar, infecção e recuperação medular. O primeiro foi caracterizado como o retorno do paciente à unidade hospitalar estudada em um período superior a 24 horas após a alta. Considerou-se como caso confirmado de infecção aqueles notificados, pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), que utiliza como critério a confirmação laboratorial da presença de agentes patológicos bacterianos, virais e fúngicos. A recuperação medular foi definida por meio da manutenção da contagem de neutrófilos acima de 500 células/mm³ por três dias consecutivos.

Os eventos de interesse foram avaliados por meio de revisão retrospectiva de prontuários, com o objetivo de identificar evidências clínicas e estabelecer a cadeia causal.

3.6 Variáveis independentes

Considerou-se como exposição principal o tipo de transplante de células tronco hematopoiéticas realizado. Foram selecionadas como covariáveis aquelas relacionadas ao perfil clínico e sócio demográfico e ao transplante

Fatores biológicos, sociais, demográficos e clínicos podem influenciar a variação no risco de ocorrência dos eventos de interesse, dos quais foram selecionadas como possíveis fatores explicativos:

Quadro 2 – Variáveis independentes

Variáveis sociodemográficas	Sexo, raça/cor, idade ao transplante, estado civil, escolaridade, local de moradia
Variáveis relacionadas aos hábitos de vida	Tabagismo e etilismo
Variáveis clínicas anteriores ao transplante	Data do diagnóstico, tratamentos anteriores, comorbidades, exames complementares pré-transplante
Variáveis ligadas ao transplante	Indicação do transplante, status da doença ao transplante, altura, peso, índice de massa corporal (IMC), índice de comorbidade, tipo de transplante, fonte de células para o transplante, compatibilidade de antígenos leucocitários humanos (HLA), sexo do doador, células crio preservadas, regime de condicionamento, profilaxia de doença enxerto contra hospedeiro, dia de recuperação de neutrófilos, dia de recuperação de plaquetas, presença de doença enxerto contra hospedeiro, tipo de doença enxerto contra hospedeiro, localização da doença enxerto contra hospedeiro, readmissão, motivo da readmissão, óbito, causa do óbito
Variáveis relacionadas ao transplante coletadas diariamente	Hemorragia, sepse, febre, neutropenia febril, cistite hemorrágica, infecção, toxicidade renal, toxicidade hepática, toxicidade neurológica, toxicidade cardíaca, mucosite, tipo de cateter venoso profundo, cateter arterial, acesso venoso periférico, sonda nasoenteral, gastrostomia, tubo orotraqueal, cateter vesical de demora, nutrição parenteral

3.7 Descrição de variáveis independentes:

- Escolaridade – a variável escolaridade foi gerada utilizando o índice de adequação à idade - anos de escolaridade, com objetivo de melhorar a comparabilidade, visto que há grande variabilidade de idade na população (SAMPAIO; NESPOLI, 2007).
- Tratamentos anteriores: o transplante não se apresenta, na grande maioria das vezes, como o tratamento de primeira linha sendo comum os pacientes terem sido submetidos a tratamentos anteriores de quimioterapia e/ou radioterapia
- Índice de Massa Corporal (IMC): IMC na internação, calculado como peso atual (kg) / altura² (m²), como proxy do estado nutricional (SOMMACAL et al., 2010)

- Índice de comorbidade: utilizado o Karnofsky Performance Status (KPS), escala que classifica os pacientes de zero (morte) a cem (estado de saúde preservado) de acordo com suas comorbidades e limitações físicas (ARAÚJO, 2012)
- Regime de condicionamento: para a construção desta variável, foram utilizadas as indicações da American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT), determinando os condicionamentos como mieloablativos ou não mieloablativos (BACIGALUPO et al., 2009).
- Dia de recuperação de neutrófilos: foi considerado o dia de recuperação de neutrófilos aquele em que o paciente apresentou contagem de neutrófilos acima de 500 células/mm³ pela terceira vez consecutiva.
- Dia de recuperação de plaquetas: foi considerado o dia de recuperação de plaquetas quando o paciente atingir contagem de acima de 20 mil no terceiro dia consecutivo, sem transfusão.

Algumas variáveis não puderam ser coletadas por apresentaram grande quantidade de dados faltantes nos prontuários, foram elas: KPS, dia de recuperação de plaquetas.

3.8 Modelos Teóricos

A presente proposta de dissertação pretende contribuir par melhor compreensão dos fatores associados à ocorrência de infecção, readmissão hospitalar e tempo de recuperação no transplante de células tronco hematopoiéticas.

O modelo a ser avaliado neste estudo baseia-se na ideia de que fatores individuais, clínicos pré-transplante e relacionados ao transplante estão associados à ocorrência dos eventos de interesse (Figuras 4, 5 e 6), de acordo com as evidências citadas no referencial teórico tais eventos podem se mostrar dependentes. Três desfechos serão avaliados a partir destas características:

- Ocorrência de infecção
- Recuperação medular
- Ocorrência de readmissão hospitalar

A presença de doenças pré-existentes tem sido relatada como elemento fundamental na efetividade da quimioterapia, toxicidade do tratamento, sobrevida e qualidade de vida de pacientes com câncer (VAN SPRONSEN et al., 2005).

A nutrição inadequada é identificada como um grande desafio no TCTH (RZEPECKI; BARZAL; OBORSKA, 2010). Diferentes fatores etiológicos incluindo efeitos adversos das altas doses de quimioterapia (regime de condicionamento), e comorbidades podem aumentar os riscos de má nutrição durante o tempo de internação do paciente (THOMPSON; DUFFY, 2008). Em pacientes no TCTH, a nutrição inadequada usualmente ocorre em consequência de disfunções gastrointestinais como mucosite, vômitos, anorexia e diarreia (LENSSSEN et al., 2001; MUSCARITOLI et al., 2002).

A deficiência nutricional é responsável por consideráveis efeitos adversos na composição corporal, funcional e clínica, e prejudicar as funções do sistema imunológico (MCDIARMID, 2001; MCWHIRTER; PENNINGTON, 1994). Estudos têm demonstrado que alterações no estado nutricional aumentam o risco de complicações como infecções e doença enxerto contra hospedeiro, longos períodos de hospitalização e de elevados custos hospitalares (CORREIA; WAITZBERG, 2003; PICHARD et al., 2004).

O tipo de transplante pode influenciar na ocorrência de complicações principalmente por sua relação direta com o regime de condicionamento e tempo de neutropenia (LJUNGMAN et al., 2010).

Especificamente nos transplantes alogênicos, a DECH representa uma complicação que está associada à aumento significativa da morbimortalidade. (FLOWERS; KANSU; SULLIVAN, 1999).

A readmissão hospitalar até 30 dias após a primeira admissão tem sido um importante fator de discussão entre a comunidade médica, e considerado um indicador de qualidade dos cuidados. No TCTH os pacientes apresentam altas taxas de readmissão hospitalar entre 39 e 51% (BENBASSAT; TARAGIN, 2000); (RAUENZAHN et al., 2014).

Dentre os fatores associados à readmissão hospitalar mais relatados estão tempo de infecção na primeira admissão, presença de comorbidades pré TCTH, tipo de doador, fonte das células e regime de condicionamento e acesso ao serviço (BEJANYAN et al., 2012; KIRBY et al., 2010).

Figura 3 - Modelo Teórico para a ocorrência de infecção em pacientes submetidos ao TCTH

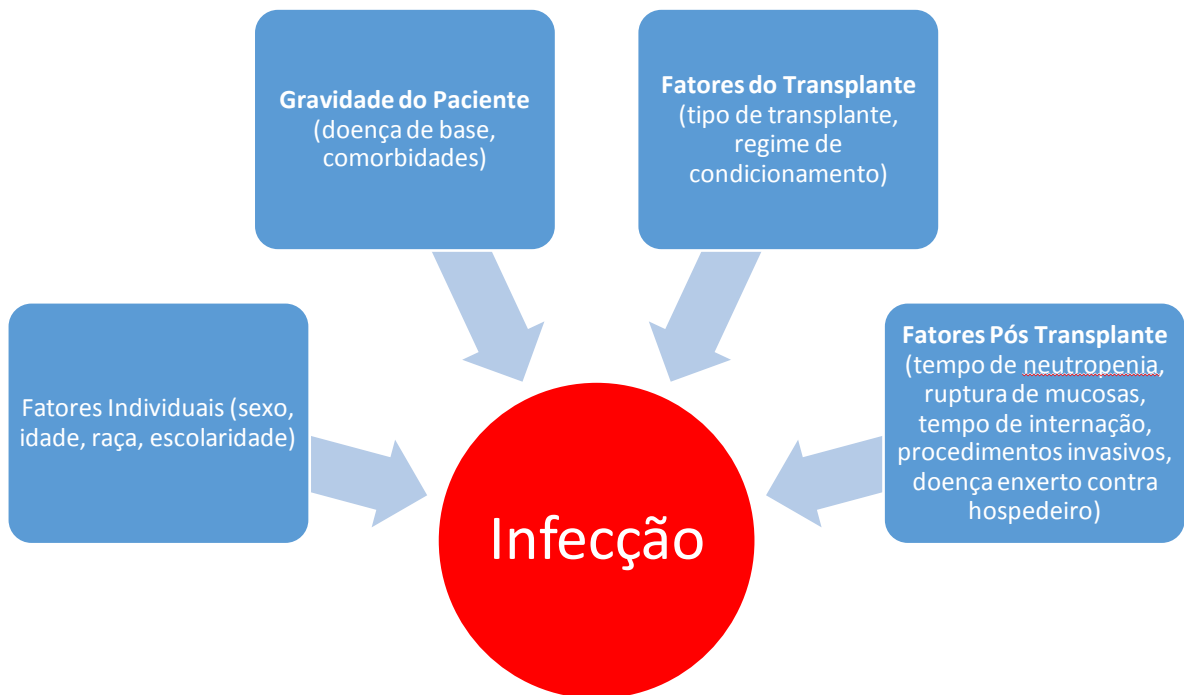


Figura 4 - Modelo Teórico relativo ao Tempo até Recuperação Medular em pacientes submetidos ao TCTH

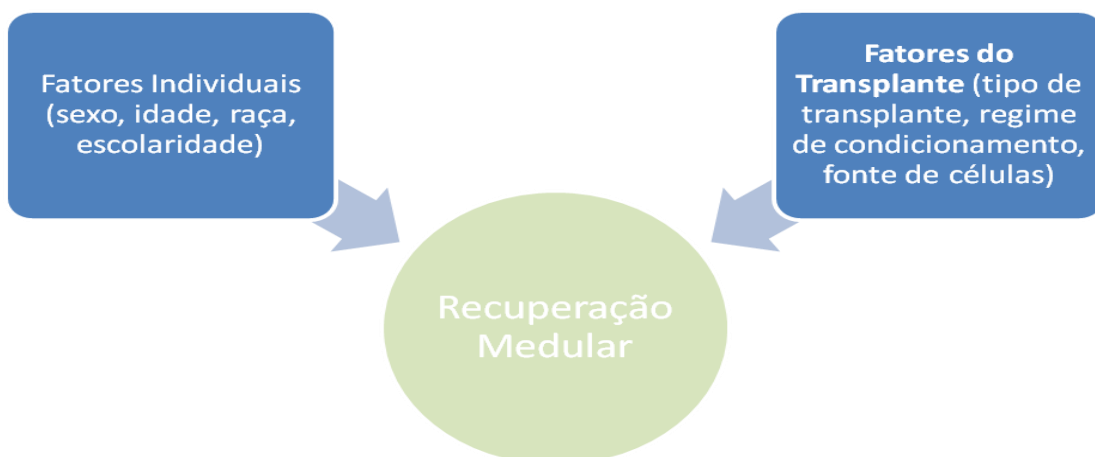
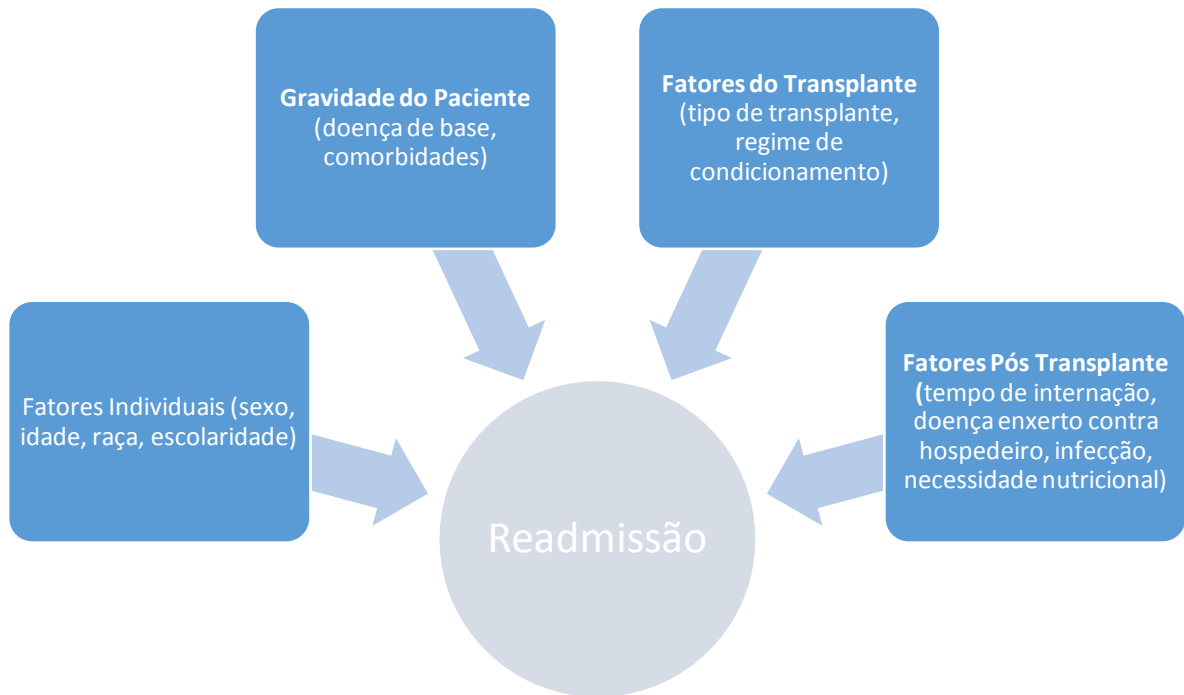


Figura 5 - Modelo Teórico para ocorrência de readmissão hospitalar em pacientes submetidos ao TCTH



3.9 Análise de dados

A análise exploratória dos dados foi utilizada para descrever as variáveis categóricas e discretas. Os resultados relacionados a variáveis categóricas foram expressos por frequências e aqueles relativos a variáveis discretas, expressos por medidas-resumo (média, mediana, coeficiente variância, mínimo, máximo, desvio-padrão e intervalo interquartilico). A presença de associação entre variáveis categóricas e os desfechos de interesse foi verificada pelo teste qui-quadrado. Nas variáveis com duas categorias foi utilizada a correção de Yates; na presença de frequência esperada menor que cinco nas tabelas de contingência foi aplicado o teste exato de Fisher. O teste t-student foi empregado para análise das variáveis contínuas (idade, dias de internação e dias de neutropenia) e verificada a suposição de normalidade pelo teste Shapiro-Wilk.

Análise das infecções e readmissões

A regressão logística foi utilizada para analisar a associação entre fatores pós-transplante e as variáveis resposta infecção e readmissão hospitalar, ajustando por sexo, faixa etária, raça, comorbidade e tipo de transplante.

Neste modelo a variável resposta assume o valor 1 ou 0, consoante se observa a presença ($y_i=1$) ou ausência ($y_i=0$) de uma determinada característica em estudo (DOBSON; BARNETT, 2008; FOX; FOX, 2008; HOSMER; LEMESHOW, 2000; KLEINBAUM; KLEIN; PRYOR, 2010).

As variáveis explicativas utilizadas na modelagem do desfecho infecção seguiram o modelo teórico e foram: mucosite (sim, não), dias de neutropenia (até 12 dias, 13 dias ou mais), doença enxerto contra hospedeiro (sim, não), dias de internação (até 25 dias, 26 dias ou mais), readmissão (sim, não), nutrição parenteral (sim, não), sexo (masculino, feminino), faixa etária (até 20 anos, 21 a 45 anos, 46 anos ou mais), raça (branca, não branca), comorbidade (sim, não), tipo de transplante (autólogo, alogênico aparentado, alogênico não aparentado).

As variáveis explicativas utilizadas na modelagem do desfecho readmissão seguiram o modelo teórico e foram: doença enxerto contra hospedeiro (sim, não), dias de internação (até 25 dias, 26 dias ou mais), nutrição parenteral (sim, não), infecção (sim, não), sexo (masculino, feminino), faixa etária (até 20 anos, 21 a 45 anos, 46 anos ou mais), raça (branca, não branca), comorbidade (sim, não), tipo de transplante (autólogo, alogênico aparentado, alogênico não aparentado).

A adequação do modelo final foi verificada com base no teste de Hosmer-Lemeshow que avalia o modelo ajustado por meio do qui-quadrado, determinando se as frequências observadas estão próximas das frequências esperadas (HOSMER; LEMESHOW, 1995).

Figura 6 - Histograma da distribuição da frequência do número de infecções, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013

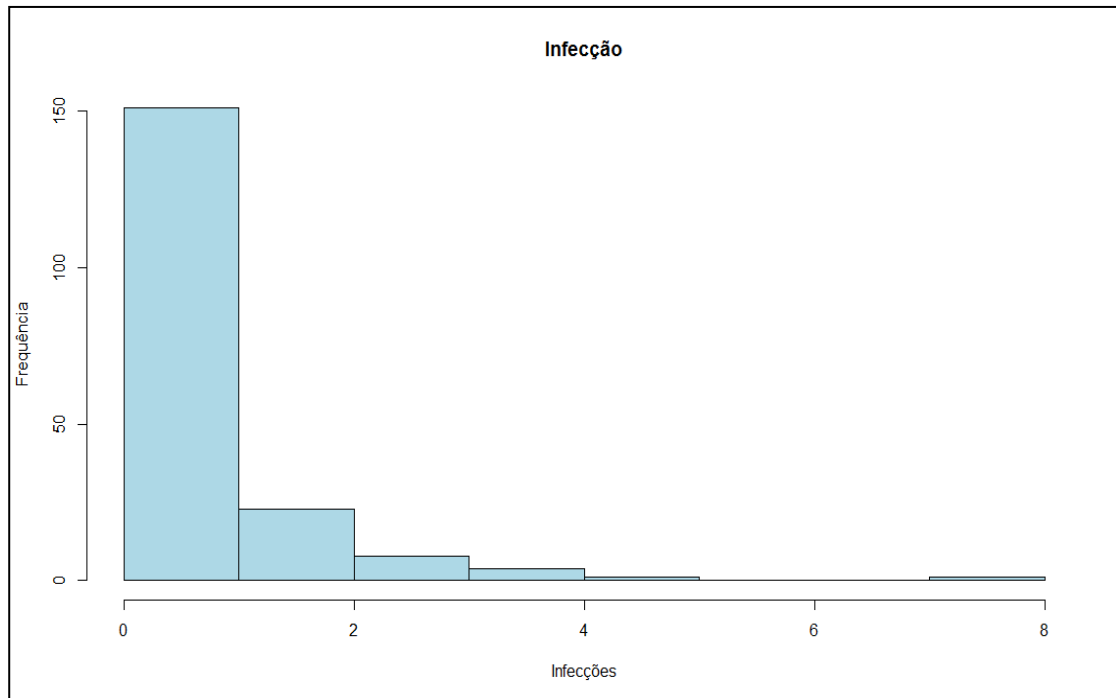
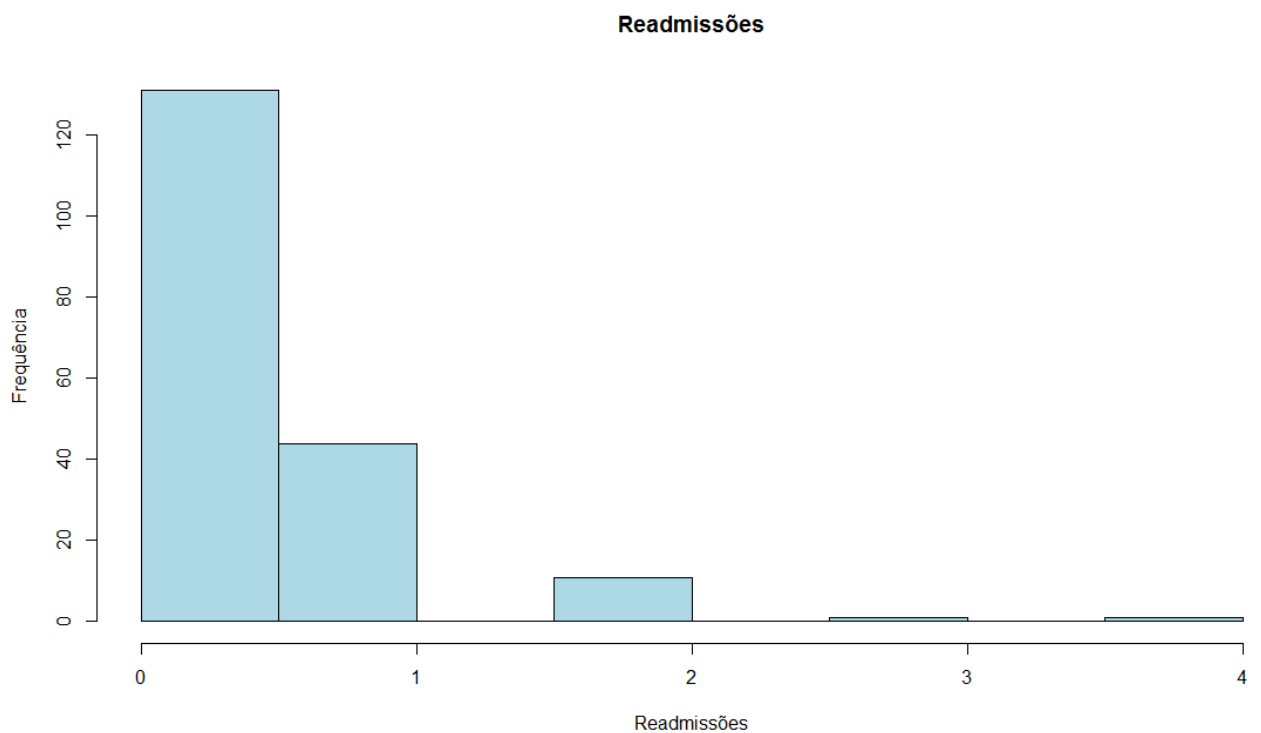


Figura 7 - Histograma da distribuição da frequência do número de readmissões, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013



Foram identificados 154 eventos de infecção em 188 pacientes (Figura 6) e 73 readmissões (Figura 7). Cabe destacar que cada paciente pode apresentar mais de um evento infeccioso e mais de uma readmissão hospitalar.

Por esse motivo estes desfechos puderam também ser avaliados como dados de contagem. Neste caso, a variável resposta assume apenas valores inteiros e não negativos correspondentes à ocorrência de um dado número de acontecimentos em certo intervalo de tempo (DOBSON, 2002; FOX, 2008). Uma possível estratégia de análise é supor que os dados seguem uma distribuição de Poisson, representando a probabilidade de que um evento ocorra um número específico de vezes em um intervalo de tempo, quando a taxa de ocorrência é fixa (DOBSON; BARNETT, 2008).

O modelo de Poisson, entretanto, pressupõe a igualdade entre a média e a variância. Análises iniciais mostraram que este pressuposto não foi respeitado no desfecho infecção, o que leva à subestimação dos erros-padrão e coeficientes do modelo, ocasionando assim intervalos de confiança muito estreitos e p-valores muito pequenos. (FUMES, 2009; LAMBERT, 1992; ZEILEIS; KLEIBER; JACKMAN, 2008). A variável infecção neste estudo apresentou média=0,79 e variância=1,32 e a variável readmissão média= 0,38 e variância=0,45,

Desta forma, optou-se pela utilização da distribuição binomial negativa, que representa uma alternativa para os modelos com sobredispersão, pois apresenta o mesmo valor esperado da distribuição de Poisson, mas possui um termo adicional na variância.

Outra situação a ser verificada na análise deste tipo de dado (reinternação e infecção) é a possibilidade da não ocorrência de eventos, fato que gera um excesso de zeros e pode levar a uma sobredispersão nos dados. O excesso de zeros nem sempre pode ser ajustado pela distribuição binomial negativa. Alternativamente, para o controle da sobredispersão e do excesso de zeros, é proposta a utilização dos modelos de Poisson inflacionado de zero (ZIP) e binomial negativo inflacionado de zero (ZINB) (FUMES, 2009; ZEILEIS; KLEIBER; JACKMAN, 2008).

Neste estudo, para verificar a associação entre as variáveis de interesse e a frequência de infecções e readmissões hospitalares no período um ano pós TCTH foram utilizados os modelos: Poisson, binomial negativo, ZIP e ZINB. Para a seleção de modelos, foram utilizados o teste de AIC e teste de Vuong, que verificam se o modelo inflacionado de zero estima o risco de ocorrência de infecção e readmissão mais adequadamente que a regressão de Poisson e a binomial negativa.

As variáveis utilizadas no desfecho frequência de infecção foram: mucosite (sim, não), dias de neutropenia (até 12 dias, 13 dias ou mais), doença enxerto contra hospedeiro (sim, não), dias de internação (até 25 dias, 26 dias ou mais), readmissão (sim, não), sexo (masculino, feminino), faixa etária (até 20 anos, 21 a 45 anos, 46 anos ou mais), raça (branca, não branca), tipo de transplante (autólogo, alogênico aparentado, alogênico não aparentado).

As variáveis utilizadas no desfecho frequência de readmissão foram: doença enxerto contra hospedeiro (sim, não), dias de internação (até 25 dias, 26 dias ou mais), nutrição parenteral (sim, não), infecção (sim, não), sexo (masculino, feminino), faixa etária (até 20 anos, 21 a 45 anos, 46 anos ou mais), raça (branca, não branca), comorbidade (sim, não), tipo de transplante (autólogo, alogênico aparentado, alogênico não aparentado).

Análise do tempo para recuperação medular

O último desfecho analisado envolve o tempo decorrido até a recuperação medular, importante fator prognóstico no TCTH. Para tanto foi analisado o efeito de variáveis independentes no tempo até a recuperação medular (que marca o término do tempo de observação). A análise de sobrevida deve ser utilizada quando o tempo for objeto de interesse de estudo. Neste estudo analisou-se a associação entre variáveis sociodemográficas, comorbidades e variáveis relacionadas ao transplante e o tempo até a ocorrência de recuperação medular.

O modelo de sobrevida é formado por uma variável resposta, variáveis explicativas, uma função de ligação e uma estrutura de erro. A probabilidade de sobrevivência é definida como a probabilidade de não ocorrência do desfecho de interesse em um intervalo de tempo (CARVALHO et al., 2011). Para fins deste estudo, o tempo de sobrevivência foi calculado considerando a duração de tempo decorrido entre a data de infusão de células até o momento de recuperação neutrófilos.

O método de Kaplan-Meier foi utilizado para análise exploratória das variáveis explicativas faixa etária (até 20 anos, 21 a 45 anos, 46 anos ou mais), sexo (masculino, feminino), tipo de transplante (autólogo, alogênico aparentado, alogênico não aparentado) e fonte de células (medula óssea, sangue periférico, placenta/cordão umbilical). As curvas de sobrevida estimadas pelo método de Kaplan-Meier permitem verificar visualmente o pressuposto de riscos proporcionais.

Os testes não paramétricos Log-Rank e Peto foram utilizados para verificar se havia diferença significativa entre a probabilidade de sobrevivência observada no tempo entre as categorias da mesma variável.

A seleção das variáveis analisadas nos modelos múltiplos, se deu por meio do teste de log-rank com nível de significância de 10%.

Na modelagem múltipla foi utilizado o modelo de regressão semi-paramétrico de riscos proporcionais de Cox. A interpretação dos efeitos utilizou as medidas de Hazard Ratio (HR). A qualidade do modelo foi avaliada através do coeficiente de determinação (R²), da probabilidade de concordância e da medida global de qualidade do ajuste (deviance).

O processamento e análise de dados foram realizados com o software livre R versão 3.1.2

3.10 Aspectos Éticos

O presente estudo foi submetido e aprovado pelos Comitês de Ética e Pesquisa do Instituto Nacional do Câncer e da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca sob o CAAE 40430414.5.0000.5274 e CAAE 45177115.0.0000.5240, respectivamente (Anexo 1). Este estudo atende à Resolução 466/12, que regulamenta pesquisas em seres humanos.

4 RESULTADOS

No período de seguimento, 213 pacientes foram submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas; destes, 188 foram considerados elegíveis.

Tabela 1 – Características sociodemográficas dos pacientes submetidos ao TCTH, segundo o tipo de transplante, CEMO / INCA, Rio de Janeiro 2011 a 2013.

Características	Alogênico N (%)	Autólogo N (%)	Total N (%)	P – valor
Idade Média (DP*)	30 (18,71)	38 (18,30)	36 (19,06)	0,000
Faixa Etária				
Até 20 anos	36 (63)	21 (37)	57 (30)	
21 a 45 anos	29 (45)	35 (55)	64 (34)	
46 anos ou mais	24 (36)	43 (64)	67 (36)	0,009
Sexo				
Masculino	54 (45)	66 (55)	120 (64)	
Feminino	35 (52)	33 (48)	68 (36)	0,482
Estado Civil				
Casado/União Estável	38 (41)	54 (59)	92 (49)	
Divorciado/Separado	2 (25)	6 (75)	8 (4)	
Solteiro	49 (56)	39 (44)	88 (47)	0,0708
Raça/Cor				
Branca	50 (42)	68 (58)	118 (63)	
Não Brancos	39 (56)	31 (44)	70 (37)	0,100
Escolaridade				
Não adequada a idade	52 (52)	49 (48)	101 (54)	
Adequada a idade	37 (42)	50 (58)	87(46)	0,280
Procedência				
Município do RJ	38 (43)	51 (57)	89 (47)	
Outras	51 (51)	48 (49)	99 (53)	0,287
Tabagismo				
Sim	-	5 (100)	05 (2)	
Não	89 (49)	94 (51)	183 (98)	0,060
Etilismo				
Sim	1 (11)	8 (89)	09 (5)	
Não	88 (49)	91 (51)	179 (95)	0,826

Na população desse estudo, há maior proporção de homens (64%), de brancos (63%), daqueles com baixa escolaridade (54%) e procedentes do município do Rio de Janeiro e de sua região Metropolitana (mais de 70%). Neste Centro de Referência foram transplantados pacientes de 3 a 69 anos; a média de idade foi de 36 anos (DP=19,06) sendo 30% dos indivíduos menores de 21 anos. Uma baixa proporção de pacientes faz alusão ao tabagismo e ao consumo de álcool (Tabela 1).

Apenas 4 pacientes não haviam realizado algum tipo de tratamento anterior. Entre os demais pacientes, 25% realizaram radioterapia anteriormente e 98% quimioterapia (Tabela 2).

Tabela 2 - Comorbidades e tratamentos anteriores ao TCTH , segundo o tipo de transplante, Rio de Janeiro, 2011 a 2013.

Características	Alogênico N (%)	Autólogo N (%)	Total N (%)	P – valor
Doença Renal	2 (40)	3 (60)	05 (3)	1
Diabetes	4 (40)	6 (60)	10 (5)	0,750
Hipertensão	11 (38)	18 (62)	29 (15)	0,367
Cardiopatía	1 (25)	3 (75)	04 (2)	0,690
Comorbidade	14 (39)	22 (61)	36 (19)	0,345
Radioterapia	16 (34)	31 (66)	47 (25)	0,052
Quimioterapia	86 (47)	98 (53)	184 (98)	0,539
Quimioterapia+Radioterapia	16 (36)	28 (64)	44 (23)	0,135
Espirometria				
Normal	83 (48)	89 (52)	172 (91)	
Alterado	6 (37)	10 (63)	16 (9)	0,573
Eletrocardiograma				
Normal	82 (46)	97 (54)	179 (95)	
Alterado	7 (78)	2 (22)	09 (5)	0,0871
Ecocardiograma				
Normal	80 (47)	89 (53)	169 (90)	
Alterado	9 (47)	10 (53)	19 (10)	1
Fração de Ejeção				
Normal	86 (47)	97 (53)	183 (97)	
Alterada	3 (60)	2 (40)	05 (3)	0,826

A presença de comorbidades foi reduzida no grupo, ainda assim 15% apresentava hipertensão arterial prévia. (Tabela 2)

Dos transplantes 44% foram indicados em leucemias e 30% em linfomas, que juntos são responsáveis por mais de 70% das indicações e demarcam o perfil de doenças oncohematológicas na população. Não se observou diferença considerável na proporção de transplantes autólogos (53%) e alogênicos (47%). Dentre os transplantes alogênicos, 32% foram aparentados e 15% não aparentados (Tabela 3).

Tabela 3 – Características relacionadas ao TCTH, segundo o tipo de transplante, Rio de Janeiro, 2011 a 2013.

Características	Alogênico N (%)	Autólogo N (%)	Total N	P – valor
Indicação				
Leucemia Bifenotípica	1 (100)	-	1 (0,5)	
Leucemia Linfocítica Aguda	33 (100)	-	33 (17)	
Leucemia Mieloide Aguda	35 (97)	1 (3)	36 (19)	
Leucemia Mieloide Crônica	14 (100)	-	14 (8)	
Linfoma de Hodgkin	1 (3)	30 (97)	31(16)	
Linfoma Não Hodgkin	3 (11)	23 (89)	26 (14)	
Mieloma Múltiplo	-	39 (100)	39 (21)	
Neuroblastoma	-	5 (100)	05 (3)	
Retinoblastoma	-	1 (100)	1 (0,5)	
Síndrome Mielodisplásica	2 (100)	-	2 (1)	
Tipo de TCTH				
Autólogo	-	-	99 (53)	
Alo Aparentado	-	-	60 (32)	
Alo Não Aparentado	-	-	29 (15)	-
Regime de Condicionamento				
Mieloablativo	89 (100)		89 (48)	
Não Mieloablativo	-	99 (100)	99 (52)	-
Fonte de Células				
Medula óssea	60 (83)	12 (17)	72 (38)	
Sangue Periférico	21 (19)	87 (81)	108 (58)	
Cordão/Placenta	8 (100)	-	8 (4)	0,000

O número de transplantes realizados com células provenientes de cordão umbilical e placenta foi reduzido, representando apenas 4% dos casos (Tabela 3).

Não houve diferença importante na distribuição de casos entre os tipos de condicionamento (Tabela 3).

O tempo médio de internação foi de 31 dias e de neutropenia 17 dias.

Das toxicidades mais frequentes na população estudada destacam-se a mucosite (53%) e a diarreia (36%). Dos pacientes, 85% apresentaram febre em algum momento durante a internação. Entre 89 pacientes que realizaram transplante alogênico, 32 (36%) apresentaram DECH (Tabela 4).

Aproximadamente metade dos casos precisou, em algum momento, de suporte através de nutrição parenteral. Infecção e readmissão hospitalar corresponderam, respectivamente, a 45% e 31%. (Tabela 4).

As infecções mais frequentes foram causadas por bactérias, destas 65 eram bactérias Gram negativas e 33 Gram positivas, seguidas daquelas de origem viral (42 episódios) e infecções fúngicas (14 episódios).

Dos pacientes acompanhados 58 foram a óbito no período.

Tabela 4 – Toxicidades e complicações no TCTH , segundo o tipo de transplante, Rio de Janeiro, 2011 a de 2013.

Características	Alogênico N (%)	Autólogo N (%)	Total N (%)	P – valor
Média Dias de Internação (DP)	40 (20,42)	23 (7,49)	31 (17,39)	0,000
Tempo de internação				
Até 25 dias	12 (14)	74 (86)	86 (46)	
26 dias ou mais	77 (76)	25 (24)	102 (54)	0,000
Média Dias de Neutropenia (DP)	22 (16,58)	13 (23,17)	17 (20,83)	0,001
Dias de Neutropenia				
Até 12 dias	6 (6)	89 (94)	95 (50)	
13 dias ou mais	83 (89)	10 (11)	93 (50)	0,000
Hemorragia	9 (90)	1 (10)	10 (5)	0,002
Mucosite	56 (57)	43 (43)	99 (53)	0,011
Diarréia	31 (46)	37 (54)	68 (36)	0,833
Toxicidade Hepática	8 (73)	3 (27)	11 (6)	0,119
Toxicidade Cardíaca	1 (50)	1 (50)	2 (1)	1
Toxicidade Renal	8 (73)	3 (27)	11 (6)	0,119
Toxicidade Neurológica	2 (100)	-	2 (1)	-
DECH	32 (100)	-	32 (17)	-
Febre	78 (49)	82 (51)	160 (85)	0,471
Infecção	49 (58)	36 (42)	85 (45)	0,015
Readmissão	39 (67)	19 (33)	58 (31)	0,000
Nutrição Parenteral	67(84)	13 (16)	80 (42)	0,000

Fatores de risco associados à ocorrência de infecção no período de seguimento pós Transplante de Células Tronco. Hematopoiéticas

Dos pacientes, 85 apresentaram infecções, no período de seguimento de um ano após o TCTH. A taxa de incidência de infecção nesta população foi de 4,24 casos por pessoa ano.

Características sociodemográficas, comorbidades e tratamentos a que os pacientes foram submetidos não se mostraram associados aos eventos de infecção no período pós-transplante (Tabelas 5 e 6).

Tabela 5 - Características sociodemográficas, segundo presença infecção no pós TCTH, CEMO/ INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013.

Características	Sem Infecção	Com Infecção	Total	Modelos Simples
	N (%)	N (%)	N	(IC 95%)
Idade Média	36 (19,46)	32 (18,21)	36 (19,06)	-
Faixa Etária				1
Até 20 anos	28 (49)	29 (51)	57	0,80 (0,39 – 1,63)
21 a 45 anos	35 (55)	29 (45)	64	0,65 (0,319 – 1,32)
46 anos ou mais	40 (60)	27 (40)	67	
Sexo				1
Masculino	63 (53)	57 (47)	120	
Feminino	40 (59)	28 (41)	68	0,77 (0,42 – 1,41)
Estado Civil				1
Casado/União Estável	55 (60)	37 (40)	92	
Divorciado/Separado	03 (37)	05 (63)	08	2,47 (0,55 – 1,41)
Solteiro	45 (51)	43 (49)	88	1,42 (0,78 – 2,56)
Raça/Cor				1
Branca	65 (55)	53 (45)	118	
Não Brancos	38 (58)	32 (42)	70	1,03 (0,57 – 1,87)
Escolaridade				1
Não adequada a idade	59 (58)	42 (42)	101	
Adequada a idade	44 (51)	43 (49)	87	0,72 (0,40 – 1,29)
Procedência				1
Município do RJ	52 (58)	37 (42)	89	
Outros	103 (58)	48 (42)	99	1,32 (0,74 – 2,35)
Tabagismo				1
Não	100 (55)	83 (45)	183	
Sim	03 (60)	02 (40)	05	0,80 (0,13 – 4,92)
Etilismo				1
Não	98 (55)	81 (45)	179	
Sim	5 (56)	4 (44)	9	0,967 (0,25 – 3,72)

O tipo de transplante mostrou-se associado à ocorrência de infecção. Da mesma forma, estiveram associados à infecção o tipo de condicionamento, a ocorrência de mucosite, eventos de febre, a readmissão hospitalar, a necessidade de nutrição parenteral e a presença de doença enxerto, o tempo de internação e dias de neutropenia. (Tabelas 7 e 8).

Tabela 6 – Comorbidades, exames e tratamentos pré-transplante, segundo infecção no período pós TCTH, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013

Características	Sem Infecção	Com Infecção	Total	P-valor
	N (%)	N (%)	N	
Doença Renal	4 (80)	1 (20)	5	0,29 (0,03 – 2,68)
Diabetes	6 (60)	4 (40)	10	0,79 (0,21 – 2,92)
Hipertensão	16 (55)	13 (45)	29	0,98 (0,44 – 2,17)
Cardiopatias	3 (75)	1 (25)	4	0,39 (0,04 – 3,88)
Comorbidades	20 (56)	16 (44)	36	0,96 (0,46 – 1,99)
Radioterapia	28 (60)	19 (40)	47	0,77 (0,39 – 1,50)
Quimioterapia	101 (55)	83 (45)	184	0,82 (0,11 – 5,96)
Quimioterapia+Radioterapia	26 (59)	18 (41)	44	0,79 (0,40 – 1,57)
Espirometria				
Normal	94 (55)	78 (45)	172	1
Alterado	9 (56)	07 (44)	16	0,93 (0,33 – 2,63)
Eletrcardiograma				
Normal	98 (55)	81 (45)	179	1
Alterado	05 (56)	04 (44)	9	0,96 (0,25 – 3,72)
Ecocardiograma				
Normal	91 (54)	78 (46)	169	1
Alterado	12 (63)	7 (37)	19	0,68 (0,25 – 1,81)
Fração de Ejeção				
Normal	97 (53)	85 (47)	183	
Alterada	5 (100)	-	5	-

Tabela 7 – Características do TCTH, segundo infecção no período pós TCTH, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013

Características	Sem Infecção N (%)	Com Infecção N (%)	Total N	Modelos Simples (IC 95%)
Indicação				
Leucemia Bifenotípica	-	1(100)	1	
Leucemia Linfocítica Aguda	15 (45)	18 (55)	33	
Leucemia Mieloide Aguda	15 (42)	21 (58)	36	
Leucemia Mieloide Crônica	6 (43)	08 (57)	14	
Linfoma de Hodgkin	17 (55)	14 (45)	31	
Linfoma Não Hodgkin	15 (58)	11 (42)	26	
Mieloma Múltiplo	28 (72)	11 (28)	39	
Neuroblastoma	5 (100)	-	05	
Retinoblastoma	1 (100)	-	1	
Síndrome Mielodisplásica	1 (50)	1 (50)	2	-
Tipo de TCTH				
Autólogo	63 (64)	36 (36)	99	1
Alo Aparentado	33 (55)	27 (45)	59	1,43 (0,74 – 2,75)
Alo Não Aparentado	7 (24)	22 (76)	29	5,5 0 (2,13 – 14,13)
Fonte de Células				
Medula	38 (53)	34 (47)	69	1
Sangue Periférico	63 (58)	45 (42)	108	0,79 (0,43 – 1,45)
Cordão Umbilical/Placenta	2 (25)	6 (75)	08	3,35 (0,63 – 17,73)
Regime de Condicionamento				
Não Mieloablativo	64 (65)	35 (35)	99	1
Mieloablativo	39 (45)	50 (55)	89	2,16 (1,20 – 3,87)

Tabela 8 – Toxicidades, segundo presença de infecção no período pós TCTH, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013

Características	Sem Infecção	Com Infecção	Total	Modelos simples
	N (%)	N (%)	N	
Média Dias de Internação (DP)	28 (11,41)	35 (22,01)	31 (17,39)	-
Tempo de internação				
Até 25 dias	55 (64)	31 (36)	86	1
26 dias ou mais	48 (47)	54 (53)	102	1,99 (1,10 – 3,59)
Média Dias de Neutropenia (DP)	16 (23,02)	19 (17,84)	17 (20,83)	-
Dias de Neutropenia				
Até 12 dias	60 (63)	35 (37)	95	
13 dias ou mais	43 (46)	50 (54)	93	1,99 (1,11 – 3,57)
Hemorragia	4 (40)	6 (60)	10	1,87 (0,51 – 6,89)
Mucosite	44 (44)	55 (56)	99	2,45 (1,36 – 4,44)
Diarréia	37 (54)	31 (46)	68	1,02 (0,56 – 1,86)
Toxicidade Hepática	4 (36)	7 (64)	11	2,22 (0,62 – 7,86)
Toxicidade Cardíaca	1 (50)	01 (50)	2	1,21 (0,07 – 19,70)
Toxicidade Renal	4 (36)	07 (64)	11	2,22 (0,62 – 7,86)
Toxicidade Neurológica	1 (50)	01 (50)	2	1,21 (0,07 – 19,70)
DECH	11 (34)	21 (66)	32	2,74 (1,23 – 6,08)
Febre	78 (49)	82 (51)	160	8,76 (2,54 – 30,18)
Readmissão	23 (40)	35 (60)	58	2,43 (1,29 – 4,58)
Nutrição Parenteral	35 (44)	45 (56)	80	2,18 (1,21 – 3,94)

Tabela 9 - Associação entre os indicadores clínicos e a ocorrência de infecção, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013.

Variáveis	Modelo OR (IC 95%)
Mucosite** Sim	2.39 (1.21 – 4.74)
Dias de Neutropenia A partir de 13 dias	1,16 (0,36 – 3,69)
Doença Enxerto**** Sim	1.53 (0.57 – 4.11)
Dias de Internação A partir de 26 dias	1.33 (0,58 – 3,03)
Readmissão Sim	1,96 (0,96 – 4,02)
Nutrição Parenteral Sim	1.01 (0.44 – 2.33)
AIC	258,18

Na tabela 9 é apresentado o modelo da análise múltipla com os respectivos valores de OR, intervalo de confiança (IC95%) e Critério de Informação de Akaike (AIC).

Foi mantido o modelo o de acordo com modelo teórico, a variável presença de mucosite manteve significância estatística no modelo, se mostrando fortemente associada a ocorrência de infecção.

Tabela 10 - Análise múltipla das variáveis associadas a frequência de infecções, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013 .

	Modelo Poisson	Modelo Binomial	Poisson Infla Zeros	Modelo Binomial Negativo Infla Zeros
		Negativo		
	Razão de taxa de incidência (IC 95%)	Razão de taxa de incidência (IC 95%)	Razão de taxa de incidência (IC 95%)	Razão de taxa de incidência (IC 95%)
Mucosite				
Sim	1,49 (1,04 – 2,13)	1,53 (1,02 – 2,29)	1,67 (1,13 – 2,46)	1,69 (1,15 – 2,48)
Dias de Neutropenia				
A partir de 13 dias	1,44 (0,76 – 2,74)	1,44 (0,70 – 2,97)	1,57 (0,76 – 3,26)	1,34 (0,66 – 2,78)
Doença Enxerto				
Sim	1,57 (1,03 – 2,38)	1,55 (0,94 – 2,54)	1,47 (1,28 – 3,42)	2,43 (1,49 – 3,96)
Dias de Internação				
A partir de 26 dias	0,94 (0,60 – 1,45)	0,95 (0,58 – 1,58)	0,99 (0,60 – 1,63)	0,91 (0,57 – 1,44)
Readmissão				
Sim	1,39 (0,97 – 1,98)	1,34 (0,89 – 2,02)	0,92 (0,61 – 1,40)	0,95 (0,64 – 1,42)
AIC	464,63	460,93	461,96	449,70

Tabela 11 – Comparação dos modelos para frequência de infecções

	Poisson	Binomial Negativo	Poisson Inflacionado de Zero	Binomial Negativa Inflacionada de Zeros
AIC	464	460	461	449
Log de verossimilhança	218,99	-216,46	-204,98	-199,85
Zeros Esperados	96	99	101	100
Young (p-valor)			0,003	

Número de zeros observados = 100

A estatística do teste de Voung mostrou-se significativa (p -valor = 0,003), de modo que é possível afirmar que o modelo ZINB é o mais adequado para estimar a probabilidade de ocorrência de eventos infecção comparado ao modelo Binomial Negativa. O AIC do modelo ZINB foi menor quando comparado ao modelo Binomial Negativa (461 e 449, respectivamente), confirmando o melhor ajuste (Tabelas 10 e 11).

Fatores de risco associados à readmissão hospitalar no período de seguimento pós TCTH.

Dos 188 pacientes pesquisados, 58 foram readmitidos em unidade hospitalar no período analisado.

Mostraram-se associadas à readmissão hospitalar as seguintes condições: presença de doença renal pré-transplante, presença de infecção, nutrição parenteral, tipo de transplante a que o paciente é submetido, tipo de regime de condicionamento (Tabelas 12, 13, 14, 15).

Na tabela 16 é apresentado o modelo da análise múltipla com os respectivos valores de OR, intervalo de confiança (IC95%) e Critério de Informação de Akaike (AIC), que representa a adequação global do ajuste de um modelo.

Tabela 12 - Características sociodemográficas, segundo readmissão hospitalar no período pós TCTH, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013.

Características	Sem Readmissão N (%)	Com Readmissão N (%)	Total N	Modelos Simples
Idade Média	35 (19,13)	32 (18,45)	36 (19,06)	-
Faixa Etária				
Até 20 anos	37 (65)	20 (35)	57	1
21 a 45 anos	42 (66)	22 (34)	64	0,96 (0,45 – 2,05)
46 anos ou mais	51 (76)	16 (24)	67	0,58 (0,26 – 1,26)
Sexo				
Masculino	85 (71)	35 (29)	120	1
Feminino	45 (66)	23 (34)	68	1,24 (0,65 – 2,34)
Estado Civil				
Casado/ União Estável	68 (74)	24 (26)	92	1
Divorciado/Separado	5 (63)	3 (37)	8	1,70 (0,37 – 7,65)
Solteiro	57 (65)	31 (35)	88	1,54 (0,81 – 2,91)
Raça/Cor				
Branca	84 (71)	34 (29)	118	1
Não Brancos	46 (66)	24 (34)	70	1,28 (0,68 – 2,43)
Escolaridade				
Não adequada a idade	71 (70)	30 (30)	101	1
Adequada a idade	59 (68)	30 (32)	87	0,89 (0,47 – 1,65)
Procedência				
Município do RJ	66 (74)	23 (26)	89	1
Outros	63 (64)	36 (36)	99	1,56 (0,08 – 2,94)
Tabagismo				
Não	126	57	183	1
Sim	4	1	5	0,55 (0,06 – 5,05)
Etilismo				
Não	122 (69)	57 (31)	189	10,26 (0,03 – 2,19)
Sim	8 (89)	1 (11)	9	

Tabela 13– Comorbidades, exames e tratamentos pré transplante, segundo readmissão hospitalar no período pós TCTH, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013.

Características	Sem Readmissão N (%)	Com Readmissão N (%)	Total N	Modelos Simples IC (95%)
Doença Renal	1 (20)	4 (80)	5	9,55 (1,04 – 87,47)
Diabetes	7 (70)	3 (30)	10	0,95 (0,23 – 3,84)
Hipertensão	24 (83)	5 (17)	29	0,41 (0,15 – 1,15)
Cardiopatía	4 (100)	-	4	-
Comorbidades	27 (75)	9 (25)	36	0,70 (0,30 – 1,60)
Radioterapia	35 (74)	12 (26)	47	0,70 (0,33 – 1,49)
Quimioterapia	128 (70)	56 (30)	184	0,43 (0,06 – 3,18)
Quimioterapia+Radioterapia	34 (77)	10 (23)	44	0,58 (0,26 – 1,29)
Espirometria				
Normal	116 (67)	56 (36)	172	1
Alterado	14 (88)	2 (12)	16	0,29 (0,06 – 1,34)
Electrocardiograma				
Normal	124 (69)	55 (31)	179	1
Alterado	6 (67)	3 (33)	9	1,12 (0,27 – 4,67)
Ecocardiograma				
Normal	116 (69)	53 (31)	169	
Alterado	14 (74)	5 (26)	19	0,78 (0,26 – 2,28)
Fração de Ejeção				
Normal	126 (69)	57 (31)	183	
Alterada	5(100)	-	5	-

Tabela 14 – Toxicidades, segundo readmissão hospitalar no período pós TCTH, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013.

Características	Sem Readmissão N (%)	Com Readmissão N (%)	Total N	Modelos Simples IC(95%)
Média Dias de Internação (DP)	29 (14,91)	36 (21,34)	31 (17,39)	-
Tempo de internação	65 (76)	21 (24)	86	1
Até 25 dias	65 (64)	37 (36)	102	1,76
26 dias ou mais				(0,93 – 3,32)
Média Dias de Neutropenia (DP)	17 (21,61)	18 (19,12)	17 (20,83)	-
Dias de Neutropenia				
Até 12 dias	73 (77)	22 (23)	95	1
13 dias ou mais	57 (61)	36 (39)	93	2,09
				(1,11 – 3,94)
Hemorragia	4 (40)	6 (60)	10	3,63
				(0,98 – 13,41)
Mucosite	65 (66)	34 (34)	99	1,41
				(0,75 – 2,64)
Diarreia	45 (66)	23 (34)	68	1,24
				(0,65 – 2,34)
Toxicidade Hepática	6 (60)	4 (40)	10	1,30
				(0,36 – 4,63)
Toxicidade Cardíaca	1 (50)	1 (50)	2	2,26
				(0,13 – 36,82)
Toxicidade Renal	5 (45)	6 (55)	11	2,88
				(0,84 – 9,87)
Toxicidade Neurológica	1 (50)	1 (50)	2	2,63
				(0,13 – 36,82)
DECH	12 (37)	20 (73)	32	5,17
				(2,31 – 11,56)
Febre	108 (68)	52 (32)	160	1,76
				(0,67 – 4,61)
Infecção	50 (59)	35 (41)	85	2,43
				(1,29 – 4,58)
Nutrição Parenteral	46 (58)	34 (42)	80	2,58
				(1,37 – 4,87)

Tabela 15 – Características do TCTH, segundo readmissão hospitalar no período pós-transplante, CEMO /INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013.

Características	Sem Readmissão N (%)	Com Readmissão N (%)	Total N	Modelos Simples IC(95%)
Tipo de TCTH				
Autólogo	80 (81)	19 (19)	99	1
Alo Aparentado	36 (60)	24 (40)	59	2,80 (1,36 – 5,76)
Alo Não Aparentado	14 (48)	15 (52)	29	4,51 (1,86 – 10,91)
Fonte de Células				
Medula	49 (68)	23 (32)	69	1
Sangue Periférico	76 (70)	32 (30)	108	0,89 (0,47 – 1,70)
Cordão Umbilical/Placenta	5 (63)	3 (37)	8	1,27 (0,28 – 5,81)
Regime de Condicionamento				
Não Mieloablativo	80 (43)	19 (20)	99	1
Mieloablativo	50 (57)	39 (43)	89	3,07 (1,60 – 5,90)
Compatibilidade HLA	129 (69)	57 (31)	186	
Indicação				
Leucemia Bifenotípica	-	1 (100)	1	
Leucemia Linfocítica Aguda	22 (67)	11 (33)	33	
Leucemia Mieloide Aguda	20 (56)	16 (44)	36	
Leucemia Mieloide Crônica	6 (43)	8 (57)	14	
Linfoma de Hodgkin	22 (71)	9 (29)	31	
Linfoma Não Hodgkin	21 (81)	5 (19)	26	-
Mieloma Múltiplo	34 (87)	5 (13)	39	
Neuroblastoma	2 (40)	3 (60)	5	
Retinoblastoma	1 (100)	-	1	
Síndrome Mielodisplásica	2 (100)	-	2	

Tabela 16 - Associação entre os indicadores clínicos e a ocorrência de readmissão hospitalar, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013.

Variáveis	Modelo OR (IC 95%)
Doença Enxerto Sim	3,22 (1,24 – 8,33)
Nutrição Parenteral Sim	1,26 (0,51 – 3,08)
Infecção Sim	1,91 (0,94 – 3,87)
Doença Renal Pré Transplante Sim	2,39 (0,57 – 9,95)
Dias de Internação Apartir de 26 dias	0,69 (0,27 – 1,75)
AIC	226,90

Tabela 17 - Análise múltipla das variáveis associadas a frequência de readmissões, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013

	Poisson	Binomial Negativo	Poisson Infla Zero	Binomial Negativo Infla Zero
	Razão de taxa de incidência (IC 95%)	Razão de taxa de incidência (IC 95%)	Razão de taxa de incidência (IC 95%)	Razão de taxa de incidência (IC 95%)
Doença Enxerto				
Sim	2,53 (1,43 – 4,49)	2,53 (1,43 – 4,49)	1,94 (1,04 – 3,62)	2,58 (1,45 – 4,60)
Nutrição Parenteral				
Sim	0,94 (0,50 – 1,76)	0,94 (0,50 – 1,76)	1,00 (0,51 – 1,95)	0,90 (0,48 – 1,68)
Infecção				
Sim	1,54 (0,92 – 2,57)	1,54 (0,92 – 2,57)	1,97 (1,07 – 3,64)	1,95 (1,09 – 3,49)
Doença Renal Pré Transplante				
Sim	1,78 (0,78 – 4,06)	1,78 (0,78 – 4,06)	1,62 (0,64 – 4,09)	1,42 (0,60 – 3,35)
AIC	293,64	295,64	300,26	303,69

Tabela 18 – Comparação dos modelos para readmissão hospitalar

	Poisson	Binomial Negativo	Poisson Infla Zero	Binomial Negativo Infla Zero
AIC	293	295	300	303
Log de verossimilhança	-135,82	-135,82	-128.13	-128,84
Zeros Esperados	133	133	136	136
Young (p-Valor)			0,000	

Número de zeros observados = 131

Fatores associados ao tempo até a recuperação medular

Para recuperação medular foi considerada apenas a recuperação de neutrófilos, tendo em vista que a recuperação plaquetária teve sua análise prejudicada pelo fato de muitos pacientes terem alta hospitalar antes de seu restabelecimento. Para recuperação de neutrófilos identificou-se um tempo médio de 14 dias.

Dez pacientes não apresentaram recuperação de neutrófilos no período de acompanhamento; todos foram a óbito. Destes, nove receberam transplante alogênico e um recebeu transplante autólogo.

Mostraram-se associadas ao tempo de recuperação medular as variáveis tipo de transplante, idade do paciente e fonte de células (Figuras 8, 9, 10 e 11). Nas curvas de sobrevida estimadas pelo método de Kaplan-Meier observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o menor tempo para recuperação medular e pacientes submetidos ao transplante autólogo (Figura 9). Observa-se nas curvas estratificadas por faixa etária, que os pacientes com o maior tempo para recuperação medular estão na faixa etária até 20 anos (Figura 10).

Aqueles que receberam células provenientes de sangue periférico apresentaram tempo significativamente menor para recuperação medular quando comparados aos que receberam células de medula e cordão umbilical (Figura 11).

Figura 8 - Curva de sobrevida geral para o tempo de recuperação medular em pacientes submetidos a TCTH, de Janeiro de 2011 a Dezembro de 2013.

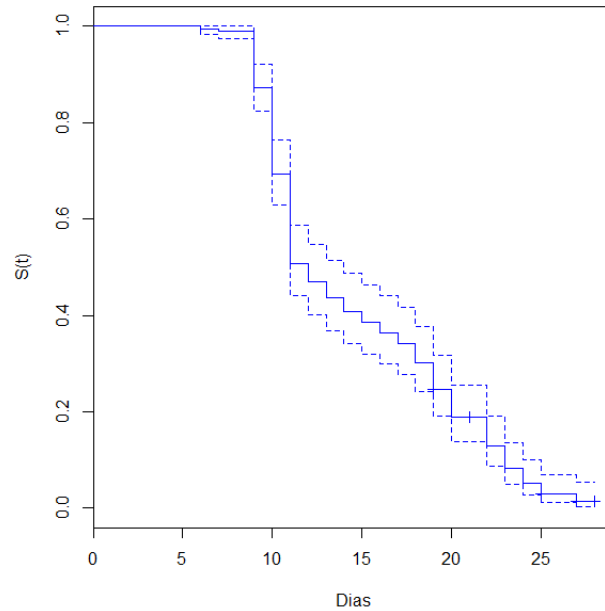


Figura 9 - Curva de sobrevida em pacientes submetidos a Transplante de Células Tronco. Hematopoiéticas, segundo o tipo de transplante realizado, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013

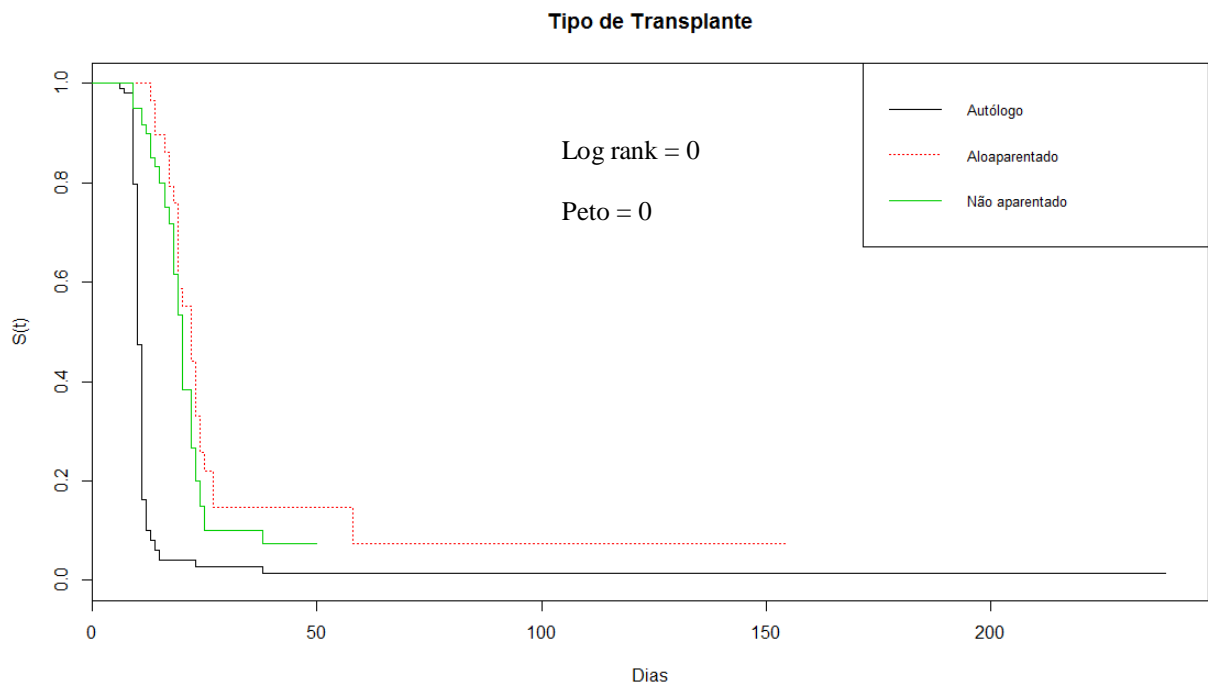


Figura 10 - Curva de sobrevida em pacientes submetidos a Transplante de Células Tronco. Hematopoiéticas, segundo faixa etária, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013.

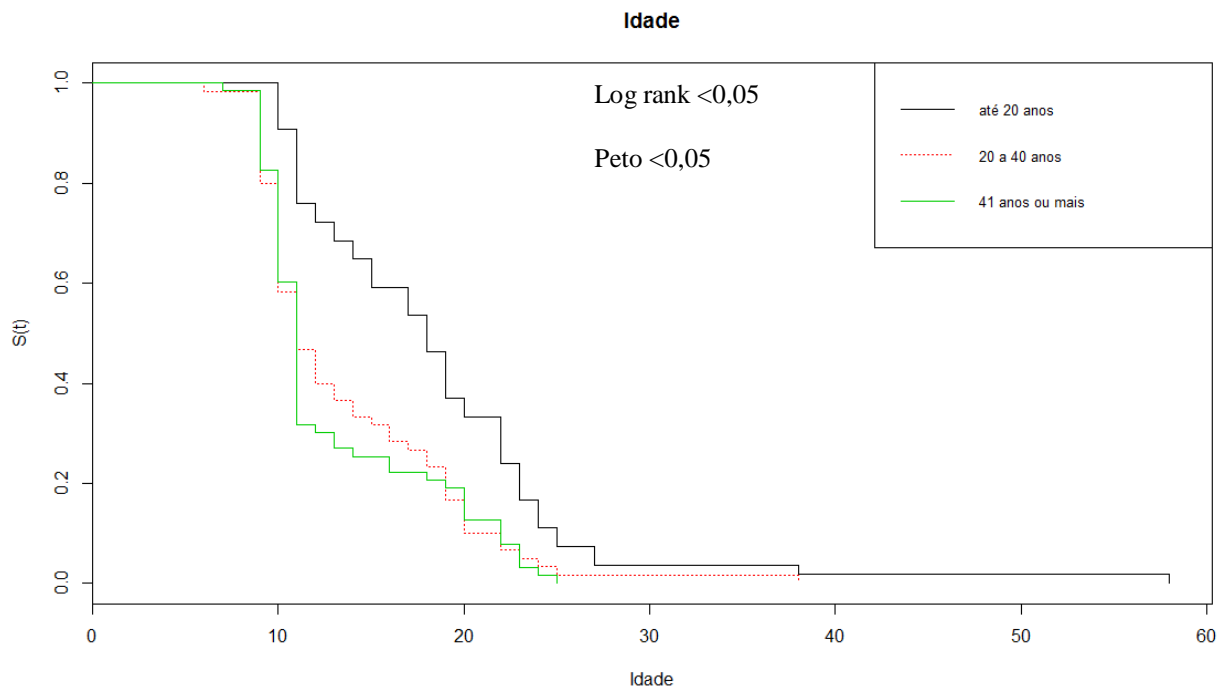
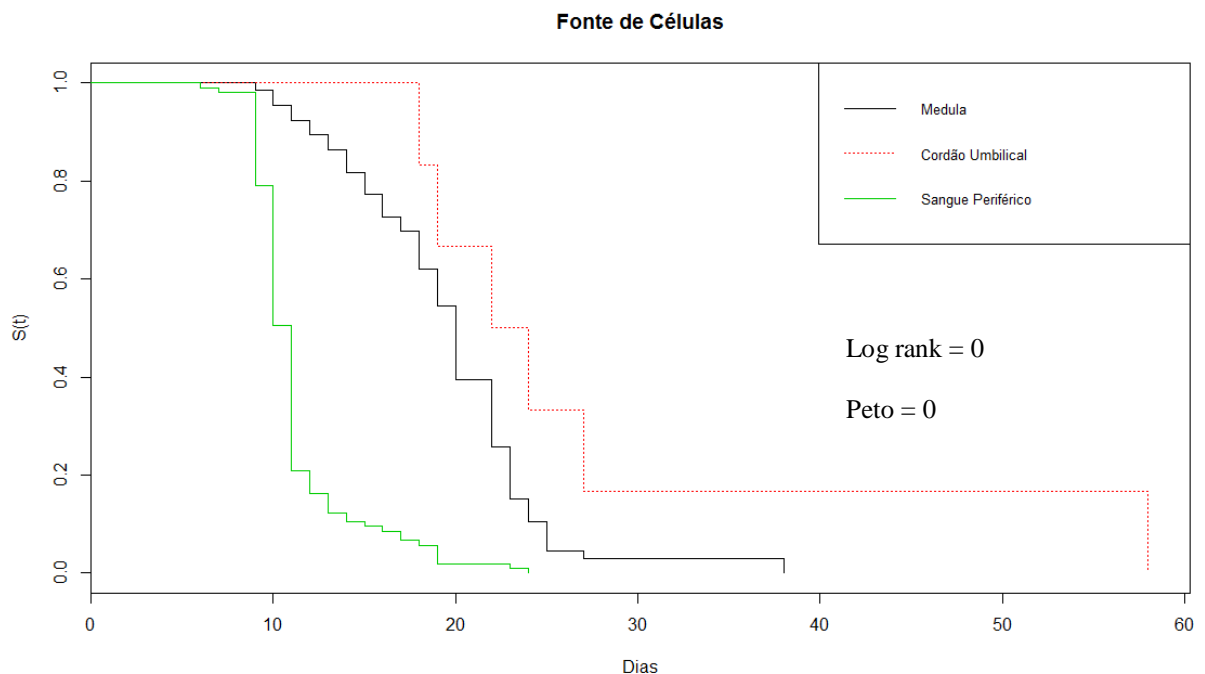


Figura 11 - Curva de sobrevida em pacientes submetidos a Transplante de Células Tronco. Hematopoiéticas, segundo fonte de células, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013



Com base na análise pelo método de Kaplan-Meier, foram ajustados três modelos de riscos proporcionais de Cox para o tempo até a ocorrência de recuperação medular (Tabela 18). Verificou-se um aumento no tempo de recuperação medular dos transplantes alo

aparentados e não aparentados em relação ao transplante autólogo. Em todos os modelos utilizados para estimar o efeito de fatores individuais no tempo de recuperação medular verificou-se um importante sobrerisco para um tempo mais curto de recuperação medular em pacientes mais velhos (aproximadamente o dobro). Da mesma forma, pacientes que recebem transplante de sangue periférico apresentam melhor prognóstico em relação ao tempo de recuperação medular comparados com aqueles cuja fonte de células é a medula.

Em relação ao ajuste, os modelos foram significativamente diferentes (anov<0,05). O modelo 3 explicou 50% da variação do desfecho e a probabilidade de concordância foi de 0,80, o que indica um bom resultado discriminatório na análise de sobrevivência (Tabela 19).

Tabela 19 - Modelos de riscos proporcionais de Cox para o tempo até a recuperação medular, CEMO / INCA, Rio de Janeiro, 2011 a 2013

Variáveis	Modelo 1 Harzard ratio (IC 95%)	Modelo 2 Harzard ratio (IC 95%)	Modelo 3 Harzard ratio (IC 95%)
Tipo de Transplante*			
Alo aparentado	0.20 (0.13 – 0.28)	0.18 (0.12 – 0.26)	0.38 (0.23 – 0.61)
Alo não aparentado	0.15 (0.09 – 0.24)	0.17 (0.10 – 0.26)	0.24 (0.14 – 0.41)
Idade**			
21 a 45 anos	-	2.92 (1.91 – 4.47)	1.82 (1.19 – 2.78)
46 anos ou mais	-	2.85 (1.87 – 4.36)	2.03 (1.33 – 3.09)
Fonte de Células***			
Placenta/cordão umbilical	-	-	0.84 (0.32 – 2.17)
Sangue periférico	-	-	3.04 (1.90 – 4.86)
Concordância	0.75	0.77	0.80
R²	0.40	0.43	0.50
AIC	1460	1456	1435

Categorias de referência: *Autólogo; **até 20 anos; ***medula

5 DISCUSSÃO

Perfil da população

Tratando-se de um Centro de Transplante de referência, localizado no município do Rio de Janeiro, a distribuição da procedência dos pacientes se apresentou conforme o esperado. Com aproximadamente metade dos provenientes do próprio município e a outra metade de outros municípios e estados.

O grande espectro etário de pacientes atendidos, entre 3 e 69 anos, decorre de características de doenças com indicação para o transplante de células tronco hematopoiéticas, que têm distribuição heterogêneas na população. A Leucemia Mieloide Crônica (LMC), a Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) e o Mieloma Múltiplo (MM) são patologias que se concentram em população adulta e idosa; a Leucemia Mieloide Aguda (LMA) está distribuída em todas as faixas etárias; já a Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) é uma doença característica da infância (HAMERSCHLAK, [s.d.]). O amplo espectro etário da população estudada exige da equipe multidisciplinar uma expertise diferenciada, para o atendimento de pacientes que em razão da idade apresentam características fisiopatológicas, necessidades e demandas muito diferenciadas.

A população estudada apresenta predomínio de pacientes classificados como raça/cor branca, tal achado pode estar associado ao padrão de distribuição da leucemia, visto que praticamente a metade dos pacientes estudados apresentavam leucemias como doença de base. Estudos relacionados ao perfil epidemiológico das doenças oncohematológicas apontam maior incidência das leucemias entre pacientes brancos (BARBOSA et al., 2002; GABE; ALMEIDA; SIQUEIRA, 2009; YAMAMOTO; FIGUEIREDO, 2005). Outro aspecto a ser considerado é a influência da qualidade do registro, particularmente em casos como este em que não se trata de raça/cor auto-referida e não em que não há um protocolo específico de preenchimento de uma variável tão complexa em um país em que a miscigenação faz parte da história.

Por se tratar de um procedimento complexo e de alto risco, o TCTH exige que o paciente se encontre em boas condições clínicas que são medidas através de exames pré transplante, portanto, a baixa frequência de comorbidades no grupo estudado parece expressar o perfil clínico compatível com a indicação do transplante, o que por sua vez é determinante no bom prognóstico. (HAMADANI et al., 2010).

Em relação à escolaridade é importante ressaltar o largo espectro etário e a presença de crianças na população sob estudo, neste sentido a escolaridade foi corrigida considerando a idade compatível. Tratando-se de uma unidade pública de saúde poder-se-ia esperar uma concentração mais elevada de paciente com baixa escolaridade, o que não se verificou. Centros de referência responsáveis pela atenção terciária podem atrair em função de seu perfil assistencial uma clientela mais diversificada do ponto de vista de posição socioeconômica. Cabe enfatizar que o Centro em questão possui um serviço de pedagogia que visa manter o acompanhamento didático de crianças em idade escolar, contribuindo para a manutenção da escolaridade compatível com a faixa etária.

A diferença na frequência entre os transplantes alogênicos aparentados (32%) e os não aparentados (15%), relaciona-se à indicação usual de doadores aparentados, recomendação considerada de primeira escolha por questões de maior probabilidade de compatibilidade, menor incidência de DECH e falha do enxerto, e mais fácil acesso ao doador se houver necessidade de nova coleta de células. Adicionalmente há que se levar em conta a dificuldade de identificação de doadores compatíveis não aparentados nos bancos de voluntários, mesmo com o aumento de disponibilidade nos últimos anos e possibilidade de identificação de doadores compatíveis não no Brasil como em outros países através de bancos internacionais, segundo a literatura atualmente a chance de encontrar um doador compatível em um banco de medula é de 1 em 100.000 (DE CASTRO JR; GREGIANIN; BRUNETTO, 2001; SABOYA et al., 2010; SILVA JUNIOR; ODONGO; DULLEY, 2009).

A distribuição dos tipos de transplante verificada na população de estudo foi muito próxima das distribuições verificadas em centros internacionais, pois de acordo com a European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), que centraliza as informações de 680 Centros pertencentes a 49 países europeus, foram realizados 42% de transplantes alogênicos e 58% autólogos de um total de 40.829 transplantes (PASSWEG et al., 2016). Esses números retratam a expertise e alta relevância do centro estudado no que tange o cenário do TCTH.

O número de transplantes realizados com células provenientes de cordão umbilical e placenta foi reduzido, representando apenas 4% dos casos. Trata-se de fonte de células com indicação restrita (atende exclusivamente pacientes de baixo peso); a baixa utilização desta fonte de células tem sido amplamente discutida, pois apesar de se apresentar como uma alternativa que incrementa as chances de identificação de doadores compatíveis, muitos centros têm apontado sua baixa utilização. Em função deste quadro, a EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) manifestou-se a favor da discussão sobre a

importância da manutenção de bancos de placenta e cordão umbilical (DE CASTRO JR; GREGIANIN; BRUNETTO, 2001; PASSWEG et al., 2016; SILVA JUNIOR; ODONGO; DULLEY, 2009).

Entre os tipos de condicionamento não houve diferença considerável, pois a escolha de sua intensidade está diretamente relacionada à doença de base e ao estadiamento, bem como as condições clínicas do paciente (BLAISE; CASTAGNA, 2012; DO ENFERMEIRO, 1997).

Eventos febris, comuns no TCTH, foram identificados em 85% dos pacientes; resultado compatível com outros estudos que apresentam elevada incidência (85% a 100%, tal evento pode estar associado a processos infecciosos, utilização de medicamentos e eventos imunomediados (KOLBE et al., 1997; KRÜGER et al., 1999; MULLEN et al., 2000).

Quase metade dos pacientes precisou, em algum momento, de suporte nutricional através de nutrição parenteral. Rotineiramente a baixa ingestão oral, decorrente de complicações gastrointestinais e infecciosas relacionadas ao condicionamento, afeta o estado nutricional de pacientes; a mucosite está entre os eventos mais frequentes e muitas vezes dificulta ou impede a nutrição adequada por via oral (ALBERTINI; RUIZ, 2001; PETERSON, 2006). A manutenção de boas condições nutricionais neste grupo tem particular relevância, configurando-se como fator importante prognóstico para a recuperação de capacidades físicas e imunológicas, com reflexo direto no tempo de internação (LENSSSEN et al., 2001; MCWHIRTER; PENNINGTON, 1994; MUSCARITOLI et al., 2002; RZEPECKI; BARZAL; OBORSKA, 2010).

Aproximadamente 36% dos pacientes cursaram com DECH, complicação comum de transplantes alogênicos, que pode influenciar negativamente a recuperação do paciente, aumentando seu tempo de internação e risco de readmissão hospitalar. Outros estudos mostram uma incidência média de DECH de 40%, nos transplantes alogênicos.

Infecção

Neste estudo a incidência de infecções foi de 45,21 por 100 pacientes, com uma taxa de 1,16 infecções por 100 pacientes-dia. Os estudos nacionais e internacionais mostram incidências muito próximas e pouco divergentes entre si, entre 50% e 65% (CASTRO JR; GREGIANIN; BRUNETTO, 2003; IP et al., 1998; MULLEN et al., 2000; NUCCI; MAIOLINO, 2000).

Os agentes responsáveis pelo maior número de eventos infecciosos foram as bactérias, como evidenciado na literatura que aponta os agentes bacterianos como os principais

causadores de infecção no TCTH (MOONEY; REEVES; LARSON, 1993; NUCCI; MAIOLINO, 2000; SCHLESINGER et al., 2009).

A maior frequência de infecções bacterianas tem relação direta com ocorrência de mucosite no período de neutropenia, que favorece a entrada de microrganismos e, conseqüentemente, o aumento de infecções (ALBERTINI; RUIZ, 2001; PETERSON, 2006; SANTOS et al., 2012; SOARES et al., 2011)

A presença de febre mostrou forte associação com a presença de infecção confirmada, como esperado nos processos infecciosos que têm como característica a presença da hipertemia (GUYTON; HALL, 1998).

O tipo de transplante se mostrou como um importante fator de risco para infecção, fato que se explica pela diferença no processo de imunossupressão decorrente dos regimes de condicionamento empregados, com influência direta no tempo de neutropenia e maior exposição do paciente ao risco de infecção (CHOI; REDDY, 2015).

Não se verificou associação significativa entre o perfil de gravidade de pacientes e a ocorrência de infecções. Esse resultado pode ser explicado em parte pelo rigoroso processo de seleção e indicação para a realização do transplante (GRATWOHL, 2012).

O modelo de regressão logística foi testado com o objetivo de avaliar fatores associados à ocorrência de infecção, ajustado por características individuais (sexo, faixa etária, raça e comorbidades) e características do transplante (tipo de transplante).

O modelo completo, baseado no modelo teórico apontou a mucosite como um fator de grande relevância na chance de ocorrência infecção (OR=2,39; IC 95% = 1,21 – 4,74).

O processo de modelagem da frequência de infecções mostrou que o modelo binomial inflacionado de zero acomodou melhor o excesso de zeros do conjunto de dados, sendo considerado o melhor modelo explicativo do fenômeno.

O modelo completo de contagem, baseado no modelo teórico aponta além da mucosite, a DECH (OR=1,69 ; IC 95% = 1,15 – 2,48 e OR= 2,43; IC 95% = 1,49 – 3,96, respectivamente).

Na literatura investigada não foram encontrados estudos específicos que na análise considerassem dados de contagem longitudinais.

A presença de acompanhantes 24 horas para todos os pacientes determina a necessidade de alta vigilância quanto a compreensão dos mesmos a respeito da importância dos procedimentos e higiene e cuidados relacionados a pacientes imunossuprimidos.

Nesta pesquisa não foram estudados aspectos que envolvessem a estrutura física da unidade, a disponibilidade de materiais/equipamentos, recursos humanos e de

organização/funcionamento do setor. Acredita-se que a inclusão de variáveis ligadas mais diretamente à estrutura e processos assistenciais não mensurados, poderiam contribuir para a estruturação dos modelos.

Readmissão

A readmissão hospitalar no TCTH se caracteriza como um evento importante na medida em que impacta a vida de pacientes e seus familiares, bem como, aumenta os custos de procedimentos, assim como ocupa leitos destinados ao transplante, responsável pelo aumento no tempo de espera de pacientes que aguardam na fila para realização de TCTH.

A incidência de readmissões hospitalares na população deste estudo foi 30,85 por 100 pacientes.

Os principais motivos para readmissão foram febre, diarreia, doença enxerto, complicações respiratórias e necessidades nutricionais, todos eventos frequentes no TCTH (PATON; COUTINHO, MARINA; VOLTARELLI, JÚLIO, 2000).

O modelo de regressão logística foi testado com o objetivo de avaliar fatores associados à ocorrência de readmissão hospitalar, ajustado por características individuais (sexo, faixa etária, raça) e características do transplante (tipo de transplante).

O modelo completo, baseado no modelo teórico apontou a DECH como um fator de grande relevância na chance de ocorrência de readmissão hospitalar (OR=3,22; IC 95% = 1,24 – 8,33).

O processo de modelagem da frequência de frequência mostrou que o modelo de poisson inflacionado de zero acomodou melhor o excesso de zeros do conjunto de dados, sendo considerado o melhor modelo explicativo do fenômeno.

O modelo completo de contagem, baseado no modelo teórico aponta além da DECH, a infecção (OR=1,94; IC 95% = 1,04 – 3,62 e OR= 1,97; IC 95% = 1,07 – 3,64, respectivamente).

Não foi viável a comparação com outros estudo tendo em vista a escassez de trabalhos que abordam especificamente a readmissão hospitalar no transplante de células tronco hematopoiética, tal prática parece ser uma característica particular do Centro de Transplante estudado.

É importante ressaltar que o Centro de Transplante possui uma Unidade Ambulatorial com a capacidade de dar suporte aos pacientes durante o dia, no período de 7 às 19 horas, sendo possível evitar algumas readmissões.

Nesta pesquisa não foram estudados aspectos que envolvessem a estrutura física ou o processo assistencial no centro de referência, a disponibilidade de materiais, equipamentos e recursos humanos. É possível que a inclusão de variáveis ligadas mais diretamente à estrutura e ao protocolos assistenciais não mensurados contribuísse na construção de modelos .

Recuperação Medular

A recuperação medular com células saudáveis, livres de doença é o objetivo do TCTH, sua ocorrência é caracterizada inicialmente pela manutenção da contagem de neutrófilos acima de 500 células/mm³ por três dias consecutivos e de plaquetas acima de 20 mil três dias sem transfusão, a falha primária do enxerto se caracteriza pela ausência da produção de neutrófilos até 28 dias após o transplante estando relacionado com uma alta taxa de morbimortalidade (MACHADO et al., 2009).

A população estuda apresentou a um tempo médio para recuperação medular de 14 dias e um percentual de 5,32 de falha na recuperação medular. Dos pacientes, 90% realizaram transplante alogênico, parâmetro compatível com outros serviços nacionais e internacionais (BITTENCOURT et al., 2010; CALLERA; DA SILVA; CALLERA, 2013; COPELAN, 2006; PEREIRA, 2014).

Foram avaliados modelos de riscos proporcionais de Cox para sobrevivência até a ocorrência da recuperação medular e, verificou-se o sobrerisco relacionado as variáveis tipo de transplante, a fonte de células e a idade. Tais variáveis já vêm sido identificadas como determinantes em outros estudos (AZEVEDO; RIBEIRO, 2000; CALLERA; DA SILVA; CALLERA, 2013; VOLTARELLI; STRACIERI, 2000).

Limitações e potencialidades

Em relação ao desenvolvimento da dissertação é importante ressaltar algumas limitações e potencialidade

A construção do banco de dados no estudo longitudinal representou uma dificuldade adicional a ser enfrentada. Neste tipo de base, os tempos devem ser estruturados e ordenados a cada mudança verificada nas variáveis explicativas, devendo assim haver campos que permitam a inclusão de datas (CARVALHO et al., 2011).

A coleta de dados em prontuário apesar de se configurar como uma importante fonte de dados, por vezes é prejudicada pela incompletude dos dados, a necessidade do manuseio de prontuários amplia o tempo gasto na coleta.

A identificação dos eventos infecciosos foi facilitada pela utilização de parâmetros estabelecidos pela CCIH da instituição.

6 CONCLUSÃO

Esta dissertação buscou contribuir para um melhor conhecimento dos fatores associados à ocorrência de infecção, readmissão hospitalar e tempo para recuperação medular entre os pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoéticas.

Através dos dados e resultados obtidos é possível concluir que: ao contrário do que poderia se imaginar ao iniciar a investigação da população sob estudo, os piores prognósticos para a ocorrência de infecção e para readmissão hospitalar estiveram relacionados a características do próprio transplante, não se identificando associação com características individuais, deixando a ideia que apesar de se tratar de um serviço público de saúde, sobre o qual muito se discute acerca da demora e dificuldade de acesso, esse centro estudado parece atender a perfil de pacientes não muito diferenciado de outros centros.

Alguns indicações podem ser realizadas em relação ao cuidado dos pacientes no transplante de células troco hematopoiéticas, podendo influenciar nos índices estudados, visto que uma parcela de casos de infecções e readmissões é passível de prevenção:

- Verificar as estratégias de prevenção e tratamento das mucosites;
- Aperfeiçoar estratégias de atendimento ambulatorial;
- Observar quanto a compreensão e a observância de procedimentos de higiene, pelos acompanhantes;
- Analisar possibilidade da redução nos tempos de internação;
- Rever estratégias e protocolos para a prevenção de doença enxerto contra hospedeiro;
- Rever a estratégia de readmissão no centro de transplante, visto que essa não parece ser uma prática habitual em outros serviços.

De qualquer forma, podemos concluir que os centro de transplante do INCA apresentam resultados adequados para a ocorrência de infecção e tempo de recuperação medular e comparáveis a dados da literatura. No entanto, seria interessante que nos organizássemos no sentido de obtermos estudos prospectivos que possam responder a questões específicas ligadas à qualidade do atendimento no Brasil.

A base de dados longitudinal construída através da coleta de dados para a pesquisa, não foi explorada em todo seu potencial neste estudo. Foram efetuadas análises iniciais, visto que o banco de dados instiga a formulação de diversas perguntas.

Os resultados obtidos através desta dissertação serão de grande valia e servirão como forma de incentivo à equipe multiprofissional que atua diariamente no TCTH, que por muitas vezes se frustra ao se deparar com desfechos indesejáveis.

REFERÊNCIAS

- AHMAD NUSAIR, M. et al. Infection Control Experience in a Cooperative Care Center for Transplant Patients • **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 29, n. 5, p. 424–429, 1 maio 2008.
- ALBERTINI, S. M.; RUIZ, M. A. O papel da glutamina na terapia nutricional do transplante de medula óssea. **Rev. bras. hematol. hemoter.**, v. 23, n. 1, p. 41–7, 2001.
- ANAISSIE, E. J. et al. Pathogenic Aspergillus Species Recovered from a Hospital Water System: A 3-Year Prospective Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 34, n. 6, p. 780–789, 15 mar. 2002.
- ANAISSIE, E. J.; COSTA, S. F. Nosocomial Aspergillosis Is Waterborne. **Clinical Infectious Diseases**, v. 33, n. 9, p. 1546–1548, 1 nov. 2001.
- ARAÚJO, B. S. G. DE S. Validação do escore de risco do EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) na população de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. 2012.
- AZEVEDO, W.; RIBEIRO, M. C. C. Fontes de células-tronco hematopoéticas para transplantes. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 33, n. 4, p. 381–389, 2000.
- BACIGALUPO, A. et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 15, n. 12, p. 1628–1633, 2009.
- BAIRD, K. et al. National Institutes of Health Chronic Graft-versus-Host Disease Staging in Severely Affected Patients: Organ and Global Scoring Correlate with Established Indicators of Disease Severity and Prognosis. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 19, n. 4, p. 632–639, abr. 2013.
- BARBOSA, C. M. P. L. et al. Musculoskeletal manifestations as the onset of acute leukemias in childhood. **Jornal de pediatria**, v. 78, n. 6, p. 481–484, 2002.
- BEJANYAN, N. et al. Risk factors for 30-day hospital readmission following myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT). **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 18, n. 6, p. 874–880, 2012.
- BENBASSAT, J.; TARAGIN, M. Hospital readmissions as a measure of quality of health care: advantages and limitations. **Archives of Internal Medicine**, v. 160, n. 8, p. 1074–1081, 2000.
- BENSINGER, W. I. et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. **New England Journal of Medicine**, v. 344, n. 3, p. 175–181, 2001.
- BERTINO, J. R. (ED.). **Encyclopedia of cancer**. 2nd ed ed. San Diego, Calif: Academic Press, 2002.

BISHOP, M. R. Principles of hematopoietic stem cell transplantation to treat hematologic malignances. In: **Hematopoietic stem cell transplantation**. 1 ed ed. New York: Springer, 2008.

BITTENCOURT, R. I. et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas em linfoma Hodgkin. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, p. 97–105, 2010.

BLAISE, D.; CASTAGNA, L. Do different conditioning regimens really make a difference? **ASH Education Program Book**, v. 2012, n. 1, p. 237–245, 8 dez. 2012.

BUENO, N. D. et al. O transplante de medula óssea na leucemia mielóide aguda: análise de 80 pacientes transplantados no complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo [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]. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 26, n. 2, p. 84–92, 2004.

BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M. T.; FAERSTEIN, E.; DO ROSÁRIO LATORRE, M. Técnicas de análise de sobrevida Survival analysis techniques. **Cad. Saúde Pública**, v. 18, n. 3, p. 579–594, 2002.

CALLERA, A. F.; DA SILVA, A. M.; CALLERA, F. Transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas no Vale do Paraíba-SP: aspectos demográficos, clínicos e curvas de sobrevida. **J. Health Sci. Inst**, v. 31, n. 1, 2013.

CARVALHO, M. S. et al. **Análise de Sobrevivência: teoria e aplicações em saúde**. [s.l.] SciELO-Editora FIOCRUZ, 2011.

CASTRO, M. S. M. DE; CARVALHO, M. S.; TRAVASSOS, C. Factors associated with readmission to a general hospital in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, p. 1186–1200, 2005.

CASTRO JR, C.; GREGIANIN, L. J.; BRUNETTO, A. L. Análise clínica e epidemiológica do transplante de medula óssea em um serviço de oncologia pediátrica. **J Pediatr (Rio J)**, v. 79, n. 5, p. 413–22, 2003.

CHAMPLIN, R. E. et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. **Blood**, v. 95, n. 12, p. 3702–3709, 15 jun. 2000.

CHATENOUD, L. et al. Childhood cancer mortality in America, Asia, and Oceania, 1970 through 2007. **Cancer**, v. 116, n. 21, p. 5063–5074, 1 nov. 2010.

CHOI, S.; REDDY, P. Principles of hematopoietic cell transplantation. **Transplant Immunology**, p. 164, 2015.

COPELAN, E. A. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 17, p. 1813–1826, 27 abr. 2006.

CORDONNIER, C. et al. Prognostic Factors for Death Due to Invasive Aspergillosis after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A 1-Year Retrospective Study of Consecutive

Patients at French Transplantation Centers. **Clinical Infectious Diseases**, v. 42, n. 7, p. 955–963, 1 abr. 2006.

CORNET, M., MD et al. Efficacy of Prevention by High-Efficiency Particulate Air Filtration or Laminar Airflow Against Aspergillus Airborne Contamination During Hospital Renovation • **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 20, n. 7, p. 508–513, 1 jul. 1999.

CORREIA, M. I. T.; WAITZBERG, D. L. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. **Clinical nutrition**, v. 22, n. 3, p. 235–239, 2003.

DE CASTRO JR, C. G.; GREGIANIN, L. J.; BRUNETTO, A. L. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. **J Pediatr (Rio J)**, v. 77, n. 5, p. 345–60, 2001.

DETTENKOFER, M. et al. Surveillance of Nosocomial Sepsis and Pneumonia in Patients with a Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cell Transplant: A Multicenter Project. **Clinical Infectious Diseases**, v. 40, n. 7, p. 926–931, 1 abr. 2005.

DO ENFERMEIRO, Ó. E. A. A. CONTRIBUIÇÃO À ORGANIZAÇÃO DE SERVIÇOS DE TRANSPLANTE DE MEDULA. 1997.

DOBSON, A. J.; BARNETT, A. G. **An introduction to generalized linear models**. 3rd ed ed. Boca Raton: CRC Press, 2008.

DYKEWICZ, C. A. Hospital infection control in hematopoietic stem cell transplant recipients. **Emerging infectious diseases**, v. 7, n. 2, p. 263–267, abr. 2001.

EBMT Activity Survey in 2012: Patient and transplant numbers. , [s.d.]. Disponível em: <ebmt.org>. Acesso em: 23 out. 2014

FERLAY, J. et al. **GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide** Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, , 2013. Disponível em: <globocan.iarc.fr>

FLOWERS, M. E.; KANSU, E.; SULLIVAN, K. M. Pathophysiology and treatment of graft-versus-host disease. **Hematology/oncology clinics of North America**, v. 13, n. 5, p. 1091–1112, 1999.

FOX, J.; FOX, J. **Applied regression analysis and generalized linear models**. 2nd ed ed. Los Angeles: Sage, 2008.

FUMES, G. Uso de modelos inflacionados de zeros na análise de questionários de frequência alimentar. 2009.

GABE, C.; ALMEIDA, D. R.; SIQUEIRA, L. O. Avaliação de eventos infecciosos oportunistas em crianças portadoras de leucemias. **Rev. bras. hematol. hemoter**, v. 31, n. 2, p. 74–79, 2009.

GARCIA, V.; PACHECO, L. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2005-2012). **RBT/ABTO [Online]**, 2012.

GRATWOHL, A. et al. Hematopoietic stem cell transplantation A Global Perspective. **JAMA : the journal of the American Medical Association**, v. 303, n. 16, p. 1617–1624, 28 abr. 2010.

GRATWOHL, A. The EBMT risk score. **Bone marrow transplantation**, v. 47, n. 6, p. 749–756, 2012.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Fisiologia humana e mecanismos das doenças**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

HAMADANI, M. et al. How we approach patient evaluation for hematopoietic stem cell transplantation. **Bone marrow transplantation**, v. 45, n. 8, p. 1259–1268, 2010.

HAMERSCHLAK, N. As leucemias no Brasil. [s.d.].

HASSAN, H. et al. Comparison of the content and subpopulations of CD3 and CD34 positive cells in bone marrow harvests and G-CSF-mobilized peripheral blood leukapheresis products from healthy adult donors. **Transplant immunology**, v. 4, n. 4, p. 319–323, 1996.

HELDAL, D. et al. A randomised study of allogeneic transplantation with stem cells from blood or bone marrow. **Bone marrow transplantation**, v. 25, n. 11, p. 1129–1136, 2000.

HOLY, O.; MATOUSKOVA, I. The importance of cleanrooms for the treatment of haemato-oncological patients. **Contemporary oncology (Poznan, Poland)**, v. 16, n. 3, p. 266–272, 2012.

HOSMER, D. W.; LEMESHOW, S. **Applied Logistic Regression: Hosmer/Applied Logistic Regression**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2000.

HUNG, C.-Y. et al. Invasive fungal infection among hematopoietic stem cell transplantation patients with mechanical ventilation in the intensive care unit. **BMC Infectious Diseases**, v. 12, n. 1, p. 44, 2012.

HURLEY, C. K. et al. National Marrow Donor Program HLA-matching guidelines for unrelated marrow transplants. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 9, n. 10, p. 610–615, 2003.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional. v. IV, n. Rio de Janeiro: INCA, 2010.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER; WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World cancer report 2014**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2014.

IP, M. S. et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in bone marrow transplant recipients. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 158, n. 4, p. 1173–1177, 1998.

JAGASIA, M. et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. **Blood**, v. 119, n. 1, p. 296–307, 18 out. 2011.

JANTUNEN, E. et al. Autologous stem cell transplantation in elderly patients (≥ 60 years) with diffuse large B-cell lymphoma: an analysis based on data in the European Blood and Marrow Transplantation registry. **Haematologica**, v. 93, n. 12, p. 1837–1842, 2 dez. 2008.

KIRBY, S. E. et al. Patient related factors in frequent readmissions: the influence of condition, access to services and patient choice. **BMC Health Services Research**, v. 10, n. 1, p. 216, 2010.

KLEINBAUM, D. G.; KLEIN, M.; PRYOR, E. R. **Logistic regression: a self-learning text**. 3rd ed ed. New York: Springer, 2010.

KOLBE, K. et al. Infectious complications during neutropenia subsequent to peripheral blood stem cell transplantation. **Bone marrow transplantation**, v. 19, n. 2, p. 143–147, 1997.

KÖRBLING, M.; ANDERLINI, P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow allotransplantation: does the source of hematopoietic stem cells matter? **Blood**, v. 98, n. 10, p. 2900–2908, 2001.

KRÜGER, W. et al. Early infections in patients undergoing bone marrow or blood stem cell transplantation—a 7 year single centre investigation of 409 cases. **Bone marrow transplantation**, v. 23, n. 6, p. 589–597, 1999.

KUMAR, V.; PERKINS, J. A. **Robbins & Cotran patologia: bases Patológicas das Doenças**. [s.l: s.n.].

LAMBERT, D. Zero-inflated Poisson regression, with an application to defects in manufacturing. **Technometrics**, v. 34, n. 1, p. 1–14, 1992.

LARGHERO, J.; GARCIA, J.; GLUCKMAN, E. Sources and procurement of stem cells. **Haematopoietic stem cell transplantation. The EBMT handbook**, p. 112–127, 2008.

LENSSEN, P. et al. Nutrient support in hematopoietic cell transplantation. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 25, n. 4, p. 219–228, 2001.

LEVINE, J. et al. Cytokine-mobilized allogeneic peripheral blood stem cell transplants in children result in rapid engraftment and a high incidence of chronic GVHD. **Bone marrow transplantation**, v. 25, n. 1, p. 13–18, 2000.

LI, H. W.; SYKES, M. Emerging concepts in haematopoietic cell transplantation. **Nat Rev Immunol**, v. 12, n. 6, p. 403–416, jun. 2012.

LJUNGMAN, P. et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. **Bone marrow transplantation**, v. 45, n. 2, p. 219–234, 2010.

LOBERIZA, F. R. et al. Association of transplant center and physician factors on mortality after hematopoietic stem cell transplantation in the United States. **Blood**, 2004.

LOSSOS, I. S. et al. BACTERIAL PNEUMONIA IN RECIPIENTS OF BONE MARROW TRANSPLANTATION: A Five-Year Prospective Study. **Transplantation**, v. 60, n. 7, p. 672–678, 1995.

MACHADO, L. et al. Transplante de medula óssea—abordagem multidisciplinar. **São Paulo: Lemar**, 2009.

MARTIN-SALCES, M. et al. Nutritional recommendations in hematopoietic stem cell transplantation. **Nutrition**, v. 24, n. 7–8, p. 769–775, jul. 2008.

MASCHMEYER, G.; HAAS, A.; CORNELLY, O. A. Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. **Drugs**, v. 67, n. 11, p. 1567–1601, 2007.

MATEOS, M. et al. **Infecciones en pacientes oncohematológicos no trasplantados**. . In: ANALES DEL SISTEMA SANITARIO DE NAVARRA. 2008

MCDIARMID, S. Nutritional support of the patient receiving high-dose therapy with hematopoietic stem cell support. **Canadian oncology nursing journal= Revue canadienne de nursing oncologique**, v. 12, n. 2, p. 102–115, 2001.

MCWHIRTER, J. P.; PENNINGTON, C. R. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. **Bmj**, v. 308, n. 6934, p. 945–948, 1994.

MELO, E. C. P. Infarto agudo do miocárdio no Município do Rio de Janeiro: qualidade dos dados, sobrevida e distribuição espacial. 2004.

MENDES, E. T. et al. Healthcare-associated infection in hematopoietic stem cell transplantation patients: risk factors and impact on outcome. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 16, n. 6, p. e424–e428, [s.d.].

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria GM/MS nº 931 de 2 de maio de 2006. Aprova o Regulamento Técnico para Transplantes de Células Trnc Hematopoiéticas.**, 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria GM nº 2600 de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.**, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (EDS.). **O problema do câncer no Brasil**, 1997.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (EDS.). **Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil**, 2014. . Acesso em: 27 jul. 2014

MOONEY, B. R.; REEVES, S. A.; LARSON, E. Infection control and bone marrow transplantation. **American journal of infection control**, v. 21, n. 3, p. 131–138, jun. 1993.

MULLEN, C. et al. Fever and neutropenia in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. **Bone marrow transplantation**, v. 25, n. 1, p. 59–65, 2000.

MUSCARITOLI, M. et al. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. **The American journal of clinical nutrition**, v. 75, n. 2, p. 183–190, 2002.

NIEBOER, P. et al. Factors influencing catheter-related infections in the Dutch multicenter study on high-dose chemotherapy followed by peripheral SCT in high-risk breast cancer patients. **Bone Marrow Transplant**, v. 42, n. 7, p. 475–481, 14 jul. 2008.

NUCCI, M.; MAIOLINO, A. Infecções em transplante de medula óssea. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, v. 33, n. 3, 2000.

O'MEARA, A. et al. Forty years of haematopoietic stem cell transplantation: a review of the Basel experience. **Swiss medical weekly**, v. 144, 2014.

ORTOLANO, G. A. et al. Hospital water point-of-use filtration: A complementary strategy to reduce the risk of nosocomial infection. **Hospital Water Filtration Hospital Water Filtration**, v. 33, n. 5, Supplement, p. S1–S19, jun. 2005.

PASQUINI, R. Transplante de medula óssea em anemias aplásticas. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, v. 33, n. 3, p. 219–231, 2000.

PASSOS, P.; CRESPO, A. **Enfermagem Oncológica Antineoplásica**. 1. ed. São Paulo: Lemar, 2011.

PASSWEG, J. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. **Bone marrow transplantation**, v. 51, n. 6, p. 786–792, 2016.

PATON, E.; COUTINHO, MARINA; VOLTARELLI, JÚLIO. Diagnóstico e tratamento de de complicações agudas do transplante de células progenitoras hematopoéticas. **Simpósio Transplante de medula óssea**, p. 264–277, jul. 2000.

PEREIRA, D. V. Mortalidade precoce e sobrevida global pós-transplante autólogo de medula óssea com células tronco hemotopoiética de sangue periférico, Santa Maria RS. 2014.

PETERSON, D. E. New strategies for management of oral mucositis in cancer patients. **The journal of supportive oncology**, v. 4, n. 2 Suppl 1, p. 9–13, 2006.

PICHARD, C. et al. Nutritional assessment: lean body mass depletion at hospital admission is associated with an increased length of stay. **The American journal of clinical nutrition**, v. 79, n. 4, p. 613–618, 2004.

RAUENZAHN, S. et al. Predictors and impact of thirty-day readmission on patient outcomes and health care costs after reduced-toxicity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 20, n. 3, p. 415–420, 2014.

ROCHEFORT, M. M.; TOMLINSON, J. S. Unexpected Readmissions After Major Cancer Surgery. **Surgical Oncology Clinics of North America**, v. 21, n. 3, p. 397–405, jul. 2012.

RUBINSTEIN, P. et al. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. **New England Journal of Medicine**, v. 339, n. 22, p. 1565–1577, 1998.

RUSSELL, J. et al. Allogeneic blood stem cell and bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia and myelodysplasia: influence of stem cell source on outcome. **Bone marrow transplantation**, v. 24, n. 11, p. 1177–1183, 1999.

RZEPECKI, P.; BARZAL, J.; OBORSKA, S. Blood and marrow transplantation and nutritional support. **Supportive care in cancer**, v. 18, n. 2, p. 57–65, 2010.

SABOYA, R. et al. Transplante de medula óssea com doador familiar parcialmente compatível. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 1, p. 13–15, 2010.

SAMPAIO, C. E. M.; NESPOLI, V. Índice de adequação idade-anos de escolaridade. **Revista Brasileira de Estudos Pedagógicos**, v. 85, n. 209-10–11, 2007.

SANTOS, K. B. et al. Infection profile of patients undergoing autologous bone marrow transplantation in a Brazilian institution. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 130, n. 1, p. 10–16, 2012.

SCHLESINGER, A. et al. Infection-control interventions for cancer patients after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 9, n. 2, p. 97–107, fev. 2009.

SCHMITZ, N. et al. Allogeneic bone marrow transplantation vs filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation in patients with early leukaemia: first results of a randomised multicentre trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. **Bone marrow transplantation**, v. 21, n. 10, p. 995–1003, 1998.

SIEGEL, J. D. et al. **Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee: 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings**, [s.d.]. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf>>. Acesso em: 31 out. 2014

SILVA JUNIOR, F. C. DA; ODONGO, F. C.; DULLEY, F. L. Células-tronco hematopoéticas: utilidades e perspectivas. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 31, n. suppl 1, p. 53–58, 2009.

SOARES, A. F. et al. Frequency of oral mucositis and microbiological analysis in children with acute lymphoblastic leukemia treated with 0.12% chlorhexidine gluconate. **Brazilian dental journal**, v. 22, n. 4, p. 312–316, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA. **História do Transplante de Medula Óssea**. Disponível em: <<http://www.sbhh.com.br/biblioteca/hemo-revista/pag14a19.pdf>>. Acesso em: 25 nov. 2011.

SOMMACAL, H. M. et al. Comparação de métodos de avaliação nutricional empregados no acompanhamento de pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v. 32, n. 1, p. 50–5, 2010.

SPARRELID, E. et al. Bacteraemia during the aplastic phase after allogeneic bone marrow transplantation is associated with early death from invasive fungal infection. **Bone marrow transplantation**, v. 22, n. 8, p. 795–800, 1998.

TABAK, D. G. Transplante de medula óssea na leucemia mielóide crônica. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 33, n. 3, 2000.

TABAK, D. G. Quimioterapia e radioterapia. In: **Hematologia: fundamentos e prática**. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 403–12.

The 7th APBMT Activity Survey. , [s.d.]. Disponível em: <apmt.org>. Acesso em: 23 out. 2014

THOMPSON, J. L.; DUFFY, J. Nutrition support challenges in hematopoietic stem cell transplant patients. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 23, n. 5, p. 533–546, 2008.

TOMBLYN, M. et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. **Biology of Blood and Marrow Transplant**, v. 15, n. 10, p. 1143–1238, [s.d.].

UNGERSTEDT, J. S. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma and lymphoma: an analysis of factors influencing stem cell collection and hematological recovery. **Medical Oncology**, v. 29, n. 3, p. 2191–2199, 1 set. 2012.

VAN SPRONSEN, D. J. et al. Independent prognostic effect of co-morbidity in lymphoma patients: results of the population-based Eindhoven Cancer Registry. **European Journal of Cancer**, v. 41, n. 7, p. 1051–1057, 2005.

VOLTARELLI, J. C.; STRACIERI, A. B. P. Aspectos imunológicos dos transplantes de células tronco hematopoéticas. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 33, n. 4, p. 443–462, 2000.

WAGNER, J. E. et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. **Blood**, v. 100, n. 5, p. 1611–1618, 2002.

WAYNE, A. S. et al. Proceedings from the National Cancer Institute's Second International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Introduction. **Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, v. 19, n. 11, 2013.

YAMAMOTO, M.; FIGUEIREDO, V. L. Epidemiologia da leucemia linfocítica crônica e leucemia linfocítica crônica familiar. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 27, n. 4, p. 229–32, 2005.

YANG, L. et al. Childhood cancer in Japan: focusing on trend in mortality from 1970 to 2006. **Annals of Oncology**, 1 jan. 2008.

ZEILEIS, A.; KLEIBER, C.; JACKMAN, S. Regression models for count data in R. **Journal of statistical software**, v. 27, n. 8, p. 1–25, 2008.

APÊNDICE – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Transplante

Vanessa Sistema criado por Ivan Bomfim Silva - 98579-0914 - ivanmestredofox@gmail.com

TRANSPLANTE

N. do Estudo	dtcoleta	prontuario	dtmatric	idade	sexo	estcivil
02/0001	24/06/2015	5093609	07/02/2012	61	1	2
02/0002	24/06/2015	5082262	14/04/2011	69	1	5
02/0003	24/06/2015	5068829	02/03/2010	6	1	4
02/0004	24/06/2015	5107109	13/11/2012	42	2	1
02/0005	24/06/2015	5075318	14/09/2010	49	1	2
02/0006	24/06/2015	5087684	31/08/2011	28	2	1
02/0007	24/06/2015	5087771	02/09/2011	60	1	4
02/0008	24/06/2015	5087791	02/09/2011	42	1	4
02/0009	24/06/2015	5099305	28/06/2012	34	2	1

Incluir Transplante
Alterar Transplante
Excluir Transplante

COLETA

id	N. do Estudo	dtcoleta	hemorragia	sepse	febre
1	02/0001	09/01/2013	2	2	2
2	02/0001	10/01/2013	2	2	2
3	02/0001	11/01/2013	2	2	2
4	02/0001	12/01/2013	2	2	2
5	02/0001	13/01/2013	2	2	2
6	02/0001	14/01/2013	2	2	2
7	02/0001	15/01/2013	2	2	2
8	02/0001	16/01/2013	2	2	2
9	02/0001	17/01/2013	2	2	2

Incluir Coleta
Alterar Coleta
Excluir Coleta

Backup Exportar dados

Coleta (d:\transplante\dados\coleta.dbf) Record: 2/8198 Record Unlocked 22:17 20/03/2016

Transplante

Vanessa Sistema criado por Ivan Bomfim Silva - 98579-0914 - ivanmestredofox@gmail.com

TRANSPLANTE

N. do Estudo 02/0004

de 1 a 12 de 13 a 24 de 25 a 40 de 41 a 58 de 59 a 68

13. Dt diagnóstico 01/10/2011

14. Laudo leucemia mieloide aguda

15. Radioterapia Sim Não Sem informação

17. Quimioterapia Sim Não Sem informação

18. Ultquimo //

19. Diabetes Sim Não Sem informação

20. Hipertensão arterial Sim Não Sem informação

21. Cardiopatia Sim Não Sem informação

22. Doença Renal Sim Não Sem informação

23. HIV+ Sim Não Sem informação

24. Outras Co-Morbidades

1.

2.

3.

4.

5.

6.

Backup Exportar dados

Transplante (d:\transplante\dados\transplante.dbf) Record: 4/297 Record Unlocked 09:13 26/04/2016

Transplante

Sistema criado por Ivan Bomfim Silva - 98579-0914 - ivanmestredofox@gmail.com

TRANSPLANTE

N. do Estudo 02/0004

de 1 a 12 de 13 a 24 de 25 a 40 de 41 a 58 de 59 a 68

25. Espirometria Normal Alterado Sem informação

26. Eletrocardiograma Normal Alterado Sem informação

27. Ecocardiograma Normal Alterado Sem informação

28. Fração de ejeção Normal Alterado Sem informação

29. Tipo Sanguíneo A O AB B Sem informação

30. Fator RH Positivo Negativo Sem informação

31. Indicação leucemia mieloide aguda

32. Data de internação na unidade de transplante 09/01/2013

34. Status da Doença ao Transplante Remissão Recaída Progressão da doença Sem Informação

35. Altura 1.63 36. Peso 92.00 37. Imc 34.63

38. Performance |PSO

39. Data do Transplante 17/01/2013 33. Idade ao Transplante 40

40. Tipo de transplante Autólogo Alogênico aparentado Alogênico não aparentado Singênico Sem informação

Backup Exportar dados

Transplante (d:\transplante\Dados\transplante.dbf) Record: 4/297 Record Unlocked

09:14 26/04/2016

Transplante

Sistema criado por Ivan Bomfim Silva - 98579-0914 - ivanmestredofox@gmail.com

TRANSPLANTE

N. do Estudo 02/0004

de 1 a 12 de 13 a 24 de 25 a 40 de 41 a 58 de 59 a 68

41. Fonte de células Medula óssea Sangue periférico Cordão umbilical Sangue periférico + medula Sem informação

42. Compatibilidade HLA Sim Não Sem informação

43. Sexo do doador Masculino Feminino Sem informação

44. Criopreservado Sim Não Sem informação 45. Dose de células

46. Condicionamento mieloblativo Não mieloblativo Sem informação

47. Esquema de condicionamento bussulfano e ctx

48. Profilaxia de DECH Sim Não Sem informação

49. Falha do enxerto Sim Não Sem informação

50. Data da pega de neutrófilos 30/01/2013 51. N. de dias da pega de neutrófilos 13 52. Contagem neutrófilos 521

53. Data da pega das plaquetas 27/01/2013 54. N. de dias da pega das plaquetas -10 55. Contagem plaquetas 36

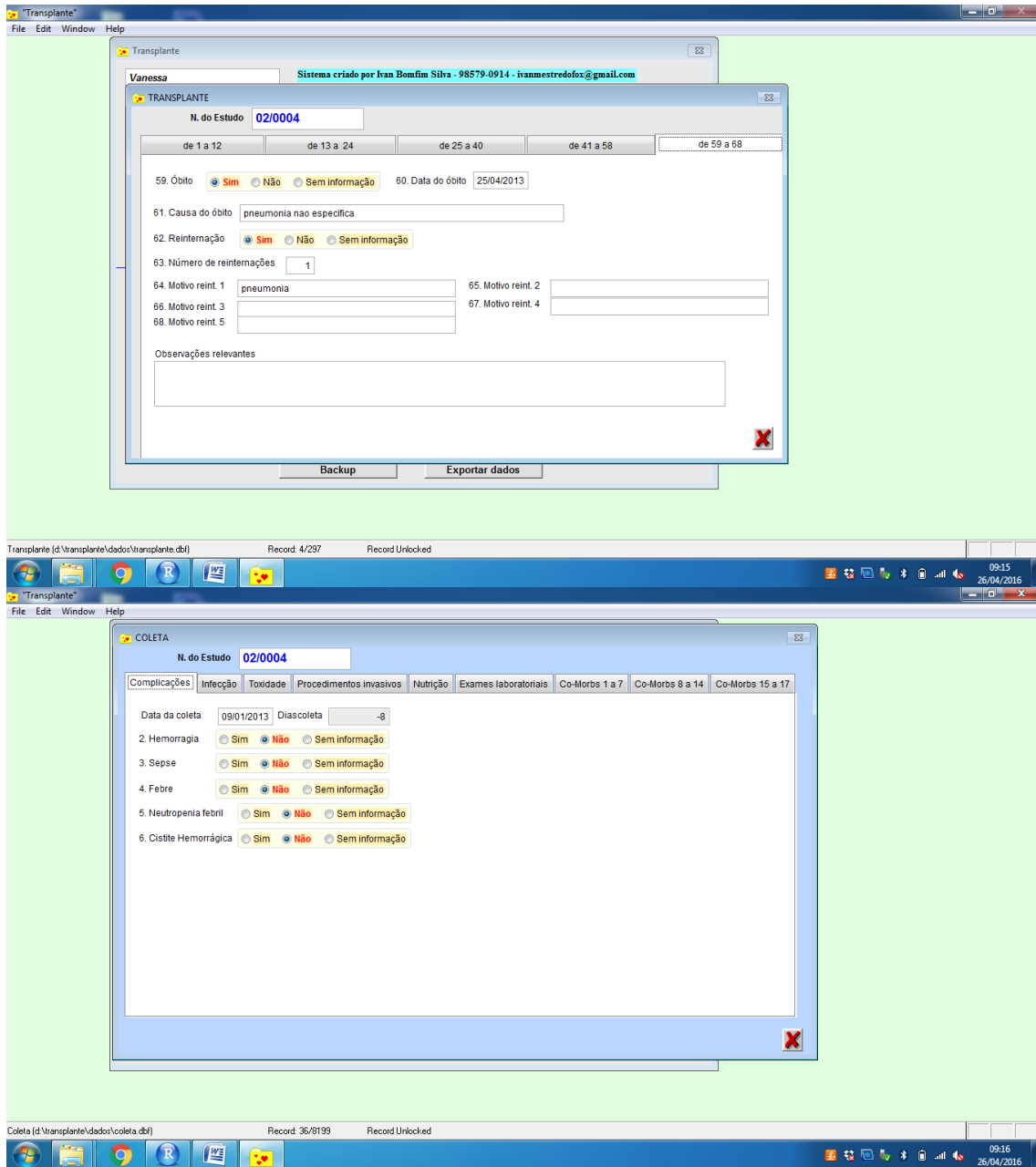
56. DECH Sim Não Sem informação 57. Tipo de DECH Aguda Crônica Sem informação

58. Localização da DECH Pele Pulmão Aparelho gastrointestinal Sem informação

Backup Exportar dados

Transplante (d:\transplante\Dados\transplante.dbf) Record: 4/297 Record Unlocked

09:14 26/04/2016



Transplante

File Edit Window Help

COLETA

N. do Estudo 02/0004

Complicações Infecção Toxidade Procedimentos invasivos Nutrição Exames laboratoriais Co-Morbs 1 a 7 Co-Morbs 8 a 14 Co-Morbs 15 a 17

Data da coleta 09/01/2013 Dias coleta -8

2. Gram + Sim Não Sem informação

3. Gram - Sim Não Sem informação

4. Viral Sim Não Sem informação

5. Fúngica Sim Não Sem informação

Coleta (d:\transplante\dados\coleta.dbf) Record: 36/8199 Record Unlocked

09:16 26/04/2016

Transplante

File Edit Window Help

COLETA

N. do Estudo 02/0004

Complicações Infecção Toxidade Procedimentos invasivos Nutrição Exames laboratoriais Co-Morbs 1 a 7 Co-Morbs 8 a 14 Co-Morbs 15 a 17

Data da coleta 09/01/2013 Dias coleta -8

2. Mucosite Sim Não Sem informação

3. Renal Sim Não Sem informação

4. Neurológica Sim Não Sem informação

5. Cardíaca Sim Não Sem informação

6. Hepática Sim Não Sem informação

7. Diarréia Sim Não Sem informação

Coleta (d:\transplante\dados\coleta.dbf) Record: 36/8199 Record Unlocked

09:16 26/04/2016

Transplante

File Edit Window Help

COLETA

N. do Estudo 02/0004

Complicações Infecção Toxidade Procedimentos invasivos **Nutrição** Exames laboratoriais Co-Morbs 1 a 7 Co-Morbs 8 a 14 Co-Morbs 15 a 17

Data da coleta 09/01/2013 Diascoleta -8

2. Catéter Venoso Central Sim Não Sem informação HickmanBroviack Arrow Sem informação

3. Catéter Arterial Sim Não Sem informação

4. Acesso Venoso Periférico Sim Não Sem informação

5. Sonda Nasoenteral Sim Não Sem informação

6. Gastronomia Sim Não Sem informação

7. Tubo Orotraqueal Sim Não Sem informação

8. Catéter Vesical de Demora Sim Não Sem informação

Coleta (d:\transplante\dados\coleta.dbf) Record: 36/8199 Record Unlocked 09:17 26/04/2016

Transplante

File Edit Window Help

COLETA

N. do Estudo 02/0004

Complicações Infecção Toxidade Procedimentos invasivos **Nutrição** Exames laboratoriais Co-Morbs 1 a 7 Co-Morbs 8 a 14 Co-Morbs 15 a 17

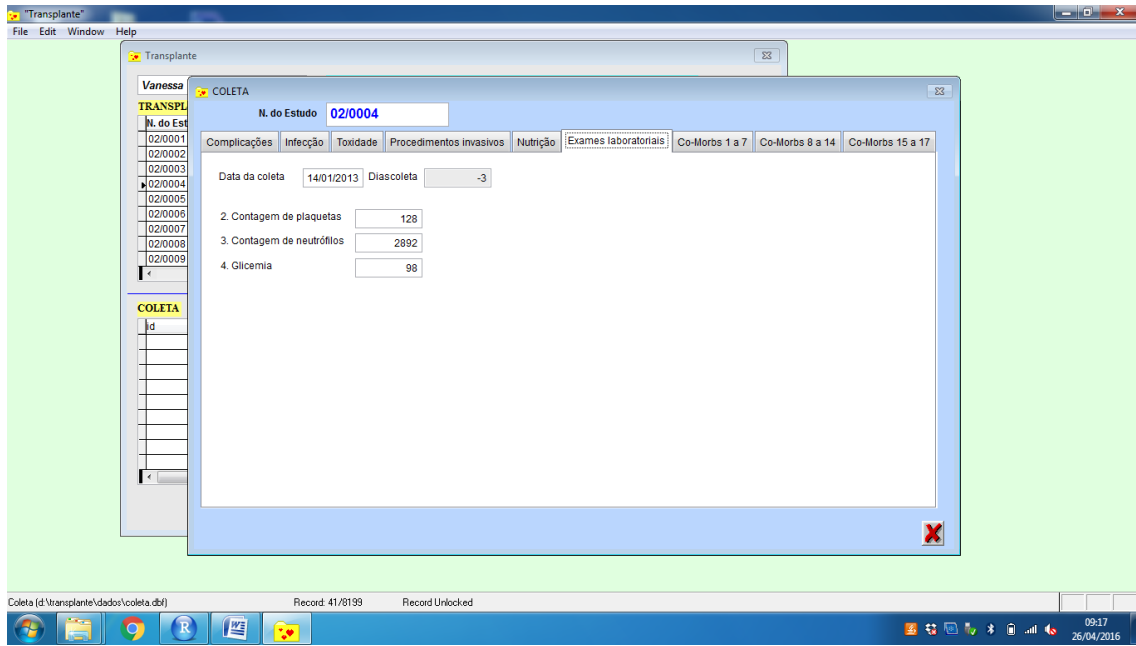
Data da coleta 09/01/2013 Diascoleta -8

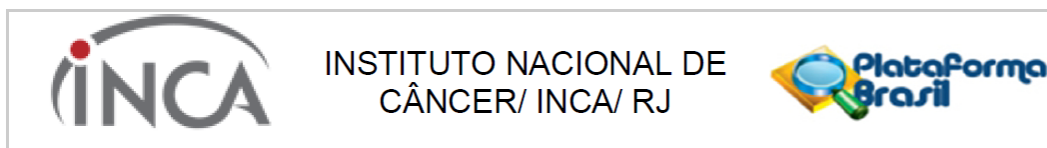
2. Parental Sim Não Sem informação

3. Enteral Sim Não Sem informação

4. Dieta Oral Zero Sim Não Sem informação

Coleta (d:\transplante\dados\coleta.dbf) Record: 36/8199 Record Unlocked 09:17 26/04/2016



ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INCA**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Fatores associados à ocorrência de desfechos desfavoráveis no transplante de células tronco hematopoiéticas.

Pesquisador: Vanessa Bastos de Oliveira

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 40430414.5.0000.5274

Instituição Proponente: Centro de Transplante de Medula Óssea

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 986.700

Data da Relatoria: 16/04/2015

Apresentação do Projeto:

- Projeto de Pesquisa Aprovado pelo Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 966.629, datado de 27 de Fevereiro de 2015.

- A presente Emenda trata da solicitação de ampliação do período de coleta de dados para adequação estatística da identificação dos eventos de interesse, visto que o período solicitado anteriormente se mostrou insuficiente para o mesmo. O novo período de coleta de dados será de 01 de janeiro de 2010 à 31 de dezembro de 2013.

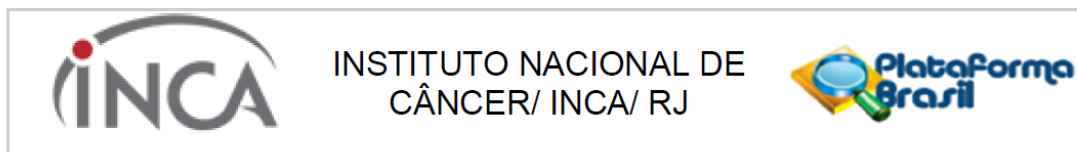
Objetivo da Pesquisa:

- A presente Emenda trata da solicitação de ampliação do período de coleta de dados para adequação estatística da identificação dos eventos de interesse, visto que o período solicitado anteriormente se mostrou insuficiente para o mesmo. O novo período de coleta de dados será de 01 de janeiro de 2010 à 31 de dezembro de 2013.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- A presente Emenda trata da solicitação de ampliação do período de coleta de dados para adequação estatística da identificação dos eventos de interesse, visto que o período solicitado anteriormente se mostrou insuficiente para o mesmo. O novo período de coleta de dados será de 01 de janeiro de 2010 à 31 de dezembro de 2013.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 986.700

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- A presente Emenda trata da solicitação de ampliação do período de coleta de dados para adequação estatística da identificação dos eventos de interesse, visto que o período solicitado anteriormente se mostrou insuficiente para o mesmo. O novo período de coleta de dados será de 01 de janeiro de 2010 à 31 de dezembro de 2013.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- A presente Emenda trata da solicitação de ampliação do período de coleta de dados para adequação estatística da identificação dos eventos de interesse, visto que o período solicitado anteriormente se mostrou insuficiente para o mesmo. O novo período de coleta de dados será de 01 de janeiro de 2010 à 31 de dezembro de 2013.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

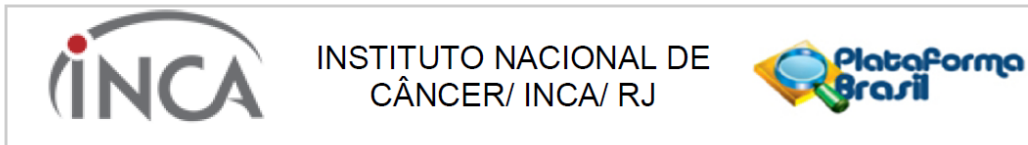
Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 e na Norma Operacional N° 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da Emenda ao projeto de pesquisa proposto.

Ressalto o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br

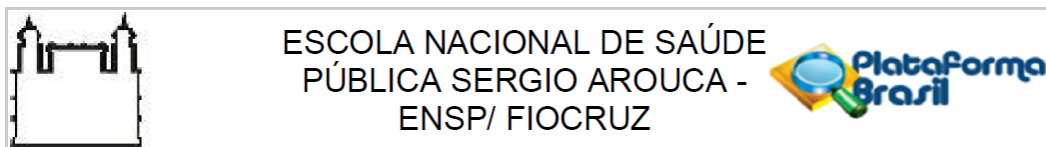


Continuação do Parecer: 986.700

RIO DE JANEIRO, 16 de Março de 2015

Assinado por:
Carlos Henrique Debenedito Silva
(Coordenador)

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÈTICA INCA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fatores associados à infecção, readmissão hospitalar e recuperação medular entre pacientes no transplante de células tronco hematopoiéticas

Pesquisador: Vanessa Bastos de Oliveira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 45177115.0.0000.5240

Instituição Proponente: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.094.187

Data da Relatoria: 03/06/2015

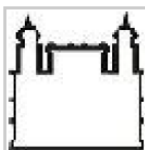
Apresentação do Projeto:

Projeto de Pesquisa de Mestrado de Vanessa Bastos de Oliveira do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP/FIOCRUZ), orientado por Enirtes Caetano Prates Melo e co-orientado por Inês Echenique Mattos, qualificado em 13/03/2015 e financiamento às custas da própria pesquisadora. O projeto atual foi apreciado pelo CEP-INCA com parecer de aprovação número 966.629, de 27 de Fevereiro de 2015.

Introdução:

"O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é um procedimento terapêutico que consiste na infusão intravenosa de células tronco hematopoiéticas, destinado a restabelecer a função medular e imune do paciente (GUYTON; HALL, 1998). De acordo com a Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO), a primeira utilização da medula óssea para tratamento de doenças ocorreu em 1891, por Brown-Sequard numa preparação oral para tratamento de leucemia. Em 1899, tentou-se a infusão intramedular para tratamento da anemia aplástica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA, [s.d.]). Ainda segundo a SBTMO, a primeira utilização intravenosa de medula óssea foi realizada por Osgood, em 1939, para

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos **CEP:** 21.041-210
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 **Fax:** (21)2598-2863 **E-mail:** cep@ensp.fiocruz.br



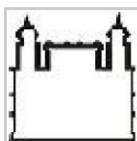
ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 1.094.187

tratamento de um paciente com anemia aplástica induzida por sais de ouro, utilizando como doador um irmão ABO compatível. O procedimento não obteve sucesso e, após várias tentativas sem êxito, o investimento nesta área foi interrompido (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA, [s.d.]). As décadas de 50 e 60 foram marcadas por insucessos. O maior número de transplantes era realizado em pacientes terminais em que a sobrevida não se mostrava suficiente para avaliação da eficácia do enxerto. Os enxertos com sucesso geralmente resultavam em reação do enxerto contra hospedeiro ou septicemia de difícil controle, que ocasionavam alta mortalidade. No final da década de 60 foram identificados os antígenos do sistema de histocompatibilidade humano (HLA); sua identificação e compreensão contribuíram de forma decisiva para o sucesso dos transplantes (Ortega et al, 2004). O TCTH tem um amplo espectro de indicação no mundo no tratamento de doenças hematológicas, oncológicas, hereditárias e imunológicas, quando terapias convencionais (quimioterapia e/ou radioterapia) falham ou não oferecem bom prognóstico de sobrevida ou cura (PASSOS; CRESPO, 2011). As doenças oncohematológicas representam um grupo de particular interesse de estudo em câncer e se destacam por afetar uma extensa faixa etária da população, desde segmentos mais jovens até idosos, apresentando prognóstico variado (MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2014). A projeção no Brasil para 2015 é de 9.370 casos de leucemias e 11.980 casos de linfomas (MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2014). As leucemias constituem aproximadamente 2,8 a 3% de todos os diagnósticos de câncer no mundo, e a leucemia mielóide aguda (LMA), especificamente, representa 90% das leucemias agudas na idade adulta, cuja incidência é diretamente proporcional à idade (BERTINO, 2002). Já o mieloma múltiplo (MM), que corresponde a 1% de todas as doenças malignas e a 10% das doenças malignas hematológicas, tem sua maior incidência em indivíduos idosos entre 60 e 75 anos (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2010). No que diz respeito à população infanto-juvenil, a leucemia é o tipo de câncer com maior incidência no Brasil representando 29% dos casos, em segundo lugar está o linfoma, em média 15,5% dos casos (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2010). Estudos evidenciam que o TCTH, como tratamento de escolha nos casos de mau prognóstico ou falha dos tratamentos de primeira linha, em conjunto com o desenvolvimento de radioterapia, bem como o avanço de técnicas diagnósticas, foram responsáveis pelo declínio de mais de 60% na mortalidade infantil por câncer nos Estados Unidos, Canadá e Porto Rico, nos últimos 35 anos (CHATENOUD et al., 2010; YANG et al., 2008). Entretanto, esse impacto foi menor em países da América Latina como Brasil, Colômbia e Venezuela (CHATENOUD et al., 2010). Em pacientes adultos o TCTH se mostra um tratamento potencialmente curativo em algumas doenças, ou pelo menos capaz de ampliar o tempo e a qualidade da sobrevida, quando não há a

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos **CEP:** 21.041-210
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 **Fax:** (21)2598-2863 **E-mail:** cep@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 1.094.187

possibilidade de cura (PASQUINI, 2000; TABAK, 2000). A despeito de benefícios na sobrevida e cura da doença de base, o TCTH é considerado um procedimento de alto custo e alto risco em decorrência de possíveis complicações, cuja frequência depende do tipo de transplante realizado, idade do paciente, doença de base, estacionamento da doença e condição clínica do paciente (BISHOP, 2008; WAYNE et al., 2013). Pacientes submetidos ao TCTH necessitam de atendimento especializado, por apresentarem doenças de alta morbimortalidade, quadros particulares de anemia, leucopenia, plaquetopenia, intensa imunossupressão, doença enxerto contra hospedeiro (DECH), complicações virais, bacterianas e fúngicas (NUCCI; MAIOLINO, 2000). Adicionalmente, a realização do TCTH depende de uma estrutura física específica composta de quartos com sistema de pressão positiva e filtros de partículas de alta eficiência (HEPA) (MENDES et al., [s.d.]".

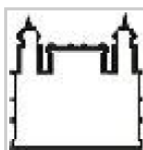
Hipótese:

"O perfil clínico e sócio-demográfico dos pacientes está associado à ocorrência de infecção, readmissão hospitalar e recuperação medular entre pacientes submetidos à transplante de células tronco hematopoéticas".

Metodologia Proposta:

"O presente estudo é um recorte do projeto inscrito no CONEP sob o CAAE 40430414.5.0000.5274 e aprovado pelo CEP do INCA. Trata-se de um estudo do tipo coorte não concorrente de pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoéticas. A partir da condição de exposição os indivíduos serão seguidos no tempo de forma retrospectiva para verificação da presença do desfecho. O seguimento terá início a partir do primeiro dia da infusão de células tronco hematopoéticas e os pacientes serão acompanhados por doze meses para a observação de eventos de interesse para este estudo. O estudo será desenvolvido em um Centro de Transplante de Medula Óssea que faz parte do Instituto Nacional do Câncer (INCA), composto por uma unidade de internação com 12 leitos para transplantes e readmissões, e uma unidade ambulatorial subdividida em setor de adulto e pediatria para atendimento no pré e pós transplante. A coorte será formada por uma população fixa de pacientes que realizaram TCTH, por doenças oncohematológicas, no período de 1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2013. Dado que o momento de entrada dos pacientes na coorte variará, será registrado o tempo calendário inicial (data de entrada na coorte) até o tempo calendário final de acompanhamento (data de saída da coorte) para cada um dos pacientes estudados. O tempo calendário final de acompanhamento indicará a ocorrência ou não de censura. Pacientes que vierem a óbito, forem transferidos de

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos **CEP:** 21.041-210
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 **Fax:** (21)2598-2863 **E-mail:** cep@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 1.094.187

unidade hospitalar ou não apresentarem o evento no período de avaliação serão censurados.

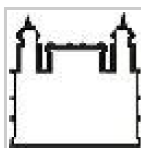
O acompanhamento de pacientes permitirá a identificação de três desfechos principais, a saber:

1. readmissão hospitalar – caracterizada pelo retorno do paciente a partir de 24 horas após sua alta.
2. infecção – para as infecções bacterianas serão incluídos os casos notificados pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) que utiliza como critérios a presença de sinais e sintomas de bacteremia associada à hemocultura positiva. Para infecções fúngicas serão utilizados critérios relativos ao hospedeiro, fatores clínicos e fatores microbiológicos.
3. recuperação medular – caracterizada pela manutenção de neutrófilos de acima de 500 células/mm³ por três dias consecutivos e plaquetas acima de 20.000plaq/mm³ por sete dias independente de transfusão".

Metodologia de Análise de Dados:

"Inicialmente se procederá análises descritivas das variáveis através da frequência absoluta e percentual nas variáveis contínuas, e média e desvio padrão nas variáveis discretas, análises univariadas da população em estudo por meio de técnicas gráficas simples, como o gráfico de barras e gráfico de dispersão, a fim de identificar comportamentos e padrões relevantes. O método de Kaplan-Meier será utilizado na análise exploratória univariada das variáveis explicativas. As curvas de sobrevivência estimadas pelo método de Kaplan-Meier permitem verificar visualmente o pressuposto de proporcionalidade do risco das variáveis explicativas (CARVALHO et al., 2011). A sobrevivência observada entre diferentes categorias de uma mesma variável será comparada por meio dos testes não paramétricos log-rank e peto, que permitem verificar se há uma diferença significativa na sobrevivência entre os grupos estudados (COX, 1984); (KLEINBAUM, 2012); CARVALHO et al., 2011). A seleção das variáveis analisadas nos modelos multivariados se dará por meio do teste log-rank com nível de significância de 10%. Na modelagem múltipla será utilizada o modelo de regressão semi-paramétrico de riscos proporcionais de Cox, que permite corrigir as variâncias dos coeficientes que são calculados sem levar em consideração a correlação existente devido a repetições (THERNEAU; GRAMBSCH, 2000). A medida de efeito produzida pelo modelo de Cox é a razão de riscos, que indica o risco relativo. O modelo de Cox ajusta a função de risco (t), considerando um risco basal $\lambda_0(t)$ e incluindo um vetor de variáveis explicativas x, dada por: $(t) = \lambda_0(t) \exp(x_1 \beta_1 + x_2 \beta_2 + \dots + x_p \beta_p)$ As variáveis explicativas x têm um efeito multiplicativo na função de risco e risco de ocorrência do evento para dois indivíduos k e l com variáveis x_k e x_l é constante no tempo. Para avaliar a qualidade do ajuste

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos **CEP:** 21.041-210
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 **Fax:** (21)2598-2863 **E-mail:** cep@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 1.094.187

do modelo será empregada a análise da função de desvio (deviance), a razão de verossimilhança e a probabilidade de concordância. A deviance é indicada para comparar os modelos de sobrevivência aninhados e avaliar se a inclusão de uma variável explicativa no modelo aumenta significativamente a verossimilhança do modelo maior em relação ao modelo mais parcimonioso (CARVALHO et al., 2011). As análises serão realizadas por meio do programa R versão 3.0 com o auxílio dos pacotes survival e phmm".

Critério de Inclusão:

"A coorte será formada por uma população fixa de pacientes que realizaram TCTH, por doenças oncohematológicas, no período de 1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2013".

Critério de Exclusão:

"Foram considerados motivo de exclusão neste estudo: pacientes no segundo TCTH, em protocolo de estudo e transplantados em setor ambulatorial".

Tamanho da Amostra no Brasil: 324

Objetivo da Pesquisa:

De acordo com a pesquisadora os objetivos da pesquisa são:

"OBJETIVO GERAL

Avaliar as características da ocorrência de recuperação medular, readmissão hospitalar e infecção entre os pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas, em um hospital situado no município do Rio de Janeiro.

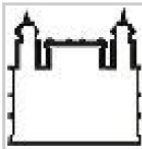
OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o perfil clínico e sociodemográfico de pacientes submetidos à TCTH no Centro de Transplante de Medula Óssea de um hospital federal no município do Rio de Janeiro;
- Avaliar fatores associados às readmissões, à infecção e à recuperação medular entre pacientes submetidos ao TCTH".

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo a pesquisadora os riscos e benefícios são:

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo	
Bairro: Manguinhos	CEP: 21.041-210
UF: RJ	Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863	Fax: (21)2598-2863
	E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 1.094.187

"Riscos:

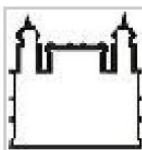
Os procedimentos de pesquisa para manipulação e extração de dados provenientes de prontuário de pacientes apresentam riscos relacionados à violação de privacidade. Os procedimentos estabelecidos no protocolo de pesquisa visam impossibilitar a identificação dos dados individuais dos pacientes, salvaguardando o sigilo dos dados. A garantia de confidencialidade dos dados será buscada em todas as fases do projeto por meio das seguintes medidas:

- a) Os pacientes serão identificados apenas por um código numérico a partir de seu registro na pesquisa, o qual só será acessível aos pesquisadores responsáveis do projeto.
- b) As informações obtidas serão todas arquivadas sem identificação nominal e identificadas apenas para fins de pesquisa. Somente terão acesso às informações os pesquisadores envolvidos na pesquisa.
- c) O instrumento de coleta de dados não conterá qualquer tipo de informação que permita a identificação dos participantes da pesquisa, a saber: nome, documentos de identificação pessoal (CPF ou Identificação Civil de qualquer natureza), registro médico, endereço.
- d) A etapa de digitação, análise e processamento de dados será realizada sem identificação nominal e as informações serão mantidas em computadores, sem acesso à internet, das salas do grupo de pesquisa sob responsabilidade do pesquisador responsável
- e) A pesquisadora principal ficará responsável pela identificação dos prontuários, mantendo-os sob sua guarda pessoal.
- f) As informações obtidas serão armazenadas em um banco de dados e utilizadas para a identificação de fatores relevantes ao estudo. Os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes.
- g) O tratamento dos dados ocorrerá de forma sigilosa, e as eventuais publicações dos resultados não citarão nominalmente os indivíduos participantes do estudo e serão publicados de forma agregada.

Benefícios:

Os benefícios não serão diretos aos pacientes incluídos neste estudo porém incluem a aquisição de novos conhecimentos sobre identificação de fatores associados ao desenvolvimento de infecção, à necessidade de readmissão hospitalar e ao tempo para recuperação medular em pacientes submetidos ao Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH), o que posteriormente também possibilitará uma melhora do atendimento a esses pacientes. Conhecer o

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos **CEP:** 21.041-210
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 **Fax:** (21)2598-2863 **E-mail:** cep@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 1.094.187

perfil clínico epidemiológico de pacientes submetidos ao TCTH, bem como analisar suas condições de sobrevivência para subsidiar estratégias para prevenção de complicações e cuidados prestados a estes pacientes".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa apresenta os elementos necessários à apreciação ética.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou:

- Formulário de encaminhamento;
- Folha de rosto;
- Termo de compromisso para uso de dados em arquivo assinado pela pesquisadora responsável;
- Projeto de pesquisa na íntegra;
- Solicitação de isenção do termo de consentimento livre e esclarecido;
- Parecer consubstanciado de aprovação do CEP/INCA de número 966.629, de 27 de Fevereiro de 2015;
- Autorização do INCA para execução da pesquisa;
- Instrumento de coleta dos dados;
- Projeto de pesquisa na íntegra que foi submetido ao CEP/INCA;
- Cronograma de execução da pesquisa;
- Emenda ao CEP/INCA com Parecer consubstanciado de aprovação de número 986.700, 16 de Março de 2015.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do fato de se tratar de um projeto previamente aprovado pelo CEP-INCA, o CEP-ENSP acata o parecer de aprovação.

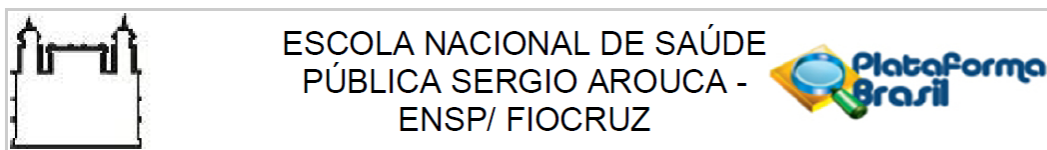
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos **CEP:** 21.041-210
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 **Fax:** (21)2598-2863 **E-mail:** cep@ensp.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 1.094.187

Considerações Finais a critério do CEP:

Em atendimento ao subitem II.19 da Resolução CNS nº 466/2012, cabe ao pesquisador responsável pelo presente estudo elaborar e apresentar relatório final "[...] após o encerramento da pesquisa, totalizando seus resultados", em forma de "notificação". O modelo de relatório do CEP/ENSP se encontra disponível em www.ensp.fiocruz.br/etica.

RIO DE JANEIRO, 04 de Junho de 2015

Assinado por:

Carla Lourenço Tavares de Andrade
(Coordenador)