

ARTIGO ORIGINAL

Pós-Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas: Análise de Custos das Infecções no Primeiro Ano de Transplante

Lucélia Rodrigues Afonso¹, Stefane Vieira Nobre², Marcelo Gurgel Carlos da Silva³

Destaques:

1. Infecções ocorreram em 51% dos pacientes no primeiro ano pós-transplante.
2. Infecções foram mais frequentes nos primeiros cem dias pós-transplante.
3. Infecções aumentaram tanto o tempo de internação quanto os custos.

RESUMO

Objetivos: Analisar os custos das infecções no primeiro ano pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas. *Métodos:* Estudo transversal analítico desenvolvido por meio dos dados de pacientes que tiveram diagnóstico de câncer hematológico e foram submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas no primeiro ano de transplante, que realizaram transplante de células-tronco hematopoiéticas no ano de 2018 com idade igual ou superior a 18 anos. Foram realizadas análises descritivas e de correlação entre as variáveis. *Resultados:* Dos 71 pacientes, 36 apresentaram infecções. A maior média de gasto foi para os tipos haploidênticos (44% versus 9%, $p < 0,001$) e com relação à doença de base, o grupo que apresentou infecções tinha maior frequência de leucemias (42% versus 14%, $p = 0,012$). Parâmetros relacionados ao mau prognóstico, como três ou mais internações (22% versus 3%, $p = 0,04$), maior tempo de permanência no hospital (22,5 [AIQ= 21 – 55] versus 19 [AIQ=16 – 23] dias, $p < 0,001$) e maior frequência de óbito (42% dessas 14%, $p = 0,01$) estiveram relacionados com a presença de infecção. O grupo que tem infecções apresentou uma mediana alta em relação ao grupo que não teve infecções (5 5519,8 (25 618,8 – 73 806,6) versus 23 872,5 (23 657,7 – 24 927,6) reais, $p < 0,001$). *Conclusões:* As infecções representam um dos principais obstáculos no sucesso dos transplantes, com elevada quantidade de pacientes que foram a óbito e que desenvolveram complicações, onerando os custos com internações e procedimentos.

Palavras-chave: transplante de células-tronco hematopoiéticas; infecções; custos e análise de custos.

¹ Universidade Estadual do Ceará. Fortaleza/CE, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-8370-4008>

² Universidade Estadual do Ceará. Fortaleza/CE, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-4354-2494>

³ Universidade Estadual do Ceará. Fortaleza/CE, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-4030-1206>

INTRODUÇÃO

As neoplasias hematológicas (NHs) estão entre os tipos de cânceres originados a partir de células hematopoéticas¹. Com isso as NH podem ser classificadas clinicamente como leucemias, linfomas, mielomas múltiplos, neoplasias de plasmócitos e as síndromes mielodisplásicas (SMD)².

Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (Inca), o câncer constitui um grande problema de saúde pública no país, com a estimativa para o Brasil, no triênio 2020 a 2022, de que para cada ano de ocorrência, têm-se em torno de 625 mil novos casos. No Brasil o linfoma não Hodgkin encontra-se entre os 10 tipos mais incidentes de câncer em homens e mulheres; já as leucemias estão em 10º lugar em pessoas do sexo masculino e 11º do sexo feminino³.

Existem, no entanto, várias opções terapêuticas para o tratamento das NHs, que consistem em administração de uma ou mais drogas quimioterápicas ou imunoterapias, radioterapias e o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) para substituição de células deficitárias por outras saudáveis, estas do próprio paciente ou de um doador, a depender da doença de base⁴.

Em vista disso, o transplante pode ser autogênico (quando a medula ou as células precursoras de medula óssea provêm da própria pessoa transplantada ou receptor), ou alogênico (quando as células provêm de outro doador). O transplante também pode ser feito a partir de células precursoras de medula óssea obtidas do sangue circulante de um doador, do sangue de cordão umbilical ou da própria medula óssea retirada via punção aspirativa⁵.

O TCTH é usado em todo o mundo, com maior frequência em países mais ricos, desenvolvidos ou em desenvolvimento. Conforme estudo retrospectivo de 2006 sobre pacientes que fizeram TCTH autólogos e alogênicos, foram coletados dados de 1.327 centros em 71 países participantes da Rede Mundial de Transplantes de Sangue e Medula, e verificou que houveram 50.417 primeiros TCTHs; 21.516 alogênicos (43%) e 28.901 autólogos (57%). As taxas médias de TCTH variaram entre regiões e países de 48,5 (variação, 2,5-505,4) nas Américas, 184 (variação, 0,6-488,5) na Ásia, 268,9 (variação, 5,7-792,1) na Europa e 47,7 (variação, 2,8-95,3) no Mediterrâneo Oriental e na África. Nenhum TCTH foi realizado em países com menos de 300.000 habitantes, territórios menores que 960 km², ou com renda nacional bruta *per capita* inferior a US\$ 680,00⁶.

No Brasil registrou-se 1.695 TCTHs em 2010 e 3.490 em 2019. As regiões Norte, com 2 (2,1%), e Centro-Oeste, 936 (5,3%), apresentam a menor quantidade de transplantes realizados, enquanto a região Sudeste, com 13.317 (50,1%) foi responsável pela maior parte dos procedimentos realizados no país, seguida pela região Sul, 5.005 (26,3%) e pela região Nordeste, 3.580 (16,2%), totalizando 22.840 procedimentos nestes últimos anos⁷. No Ceará são realizados transplantes de células-tronco há 13 anos, e em setembro de 2021 o Estado atingiu a marca de 610 TCTHs⁸.

Após o transplante, porém, o paciente poderá apresentar complicações precoces que incluem: falha na incorporação, rejeição e doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). A falha de incorporação e a rejeição afetam menos de 5% dos pacientes e se manifestam como pancitopenia persistente ou declínio irreversível da contagem de hemácias. O tratamento é com corticoides por várias semanas⁹. Após o transplante os receptores de medula óssea podem apresentar algumas complicações que são classificadas como precoces (< 100 dias após o transplante) ou tardias. Tais complicações são responsáveis pelo aumento dos custos em saúde¹⁰.

Nesse sentido, Schelfhout, Brown e Raval¹¹ exploraram o impacto da infecção por CMV na utilização de serviços hospitalares e custos durante os primeiros cem dias após o transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas e identificaram os custos totais médios de atendimentos hospitalares de saúde (internações e visitas ambulatoriais hospitalares). Durante o acompanhamento foram signi-

ficativamente maiores em pacientes que tiveram uma readmissão de CMV (\$ 111.729); \$ 184.021 (2+ readmissões de CMV) comparados com aqueles sem uma readmissão de CMV (\$ 46.064)¹¹.

Com o mesmo segmento do estudo anterior, porém com maior tempo de observação (180 dias), Ueno et al¹² constataram que o custo médico total médio em 180 dias após o transplante alogênico foi de US\$ 122.328 no grupo CMV (+), enquanto o custo médico total médio foi de US\$ 75.344 no CMV (-) grupo¹².

O TCTH é um procedimento complexo e pode representar um custo expressivo para as instituições de saúde diante da escassez de recursos. Aliado a este, o acometimento de infecções nos pacientes após o transplante poderá onerar ainda mais esses custos hospitalares, além de gerar uma preocupação aos gestores do Sistema Único de Saúde (SUS)¹³.

Neste íterim, a pesquisa se justifica por contribuir com a organização de saúde na elaboração de estratégias de gerenciamento de custos no referido procedimento, contribuindo com a elaboração de protocolos de cuidados, bem como fornecer subsídios para alocação de recursos. Poderá fornecer dados econômicos para os gestores, a fim de aprimorar os processos e colaborar com o estabelecimento de um centro de custos na instituição, assim como também poderemos ter parâmetros sobre o acometimento de infecções nos pacientes pós-transplante, posto que os tratamentos para as infecções estão associados a um risco aumentado de readmissões e hospitalização prolongada.

Assim, surgiu a seguinte pergunta norteadora: “Quais os custos das infecções nos pacientes pós-transplantados de células-tronco hematopoiéticas para o Sistema Único de Saúde?”. Neste viés, o estudo tem como objetivo analisar os custos das infecções em pacientes pós-transplantados de células-tronco hematopoiéticas com até um ano de transplante.

MÉTODO

Desenvolveu-se um estudo transversal analítico com prontuários de pacientes atendidos no ambulatório de hematologia de uma unidade de referência em TCTH nas regiões Norte-Nordeste. O horizonte temporal do estudo compreendeu 2018 e 2019, tendo em vista o período de um ano após o TCTH em que o paciente foi acompanhado.

O estudo foi realizado no ambulatório de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) e no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce), referência em TCTH nas regiões Norte-Nordeste. O HUWC faz parte do complexo hospitalar gerido pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). A instituição presta assistência de alta complexidade e é referência em transplantes renal, hepático e de medula óssea, este último responsável por atingir a marca de 610 TCTHs no Ceará⁷.

Foram analisados todos os 71 prontuários de pacientes que realizaram o procedimento no ano de 2018, dos quais 43 autólogos, 20 alogênicos aparentados, 4 alogênicos não aparentados (NAP) e 4 haploidênticos com idade igual ou superior a 18 anos.

Foram incluídos prontuários de pessoas com faixa etária entre 18 e 66 anos, pois compreende o intervalo etário em que se realizam os TCTHs na referida instituição, no período estudado, sendo os tipos de TCTHs: autólogo, alogênico aparentado e não aparentado e haploidênticos¹⁴. Foram excluídos prontuários com informações incompletas ou inconsistência de dados. A coleta dos dados foi realizada pela pesquisadora correspondente do artigo.

Para extração dos custos foram utilizados o número da Autorização de Internação Hospitalar (AIH), Cadastro Nacional de Estabelecimento de Saúde (CNES), nome e data de nascimento do paciente, ano de competência, município, Estado, endereço, procedimento realizado, diagnóstico principal, data de internação e alta hospitalar. Os custos incluídos na AIH foram os diretos, como o tipo

de transplante, atendimento fisioterápico, exames pré-transfusionais, infusão de hemocomponentes, exames de bioquímica, exames hematológicos e hemostasia, exames de imagens, hemoculturas, biópsias, endoscopias, eletrocardiogramas, broncoscopia, inalação/nebulização, dosagem de ciclosporina, diária de acompanhante para idosos, medicamentos pós-transplante, exames anatomo-patológicos, entre outros.

Todos os custos dos procedimentos foram somados junto ao valor do transplante, custos do período da internação até a alta hospitalar. O método para levantamento dos custos das infecções dos pacientes submetidos ao TCTH foi referente aos internamentos e diagnósticos de infecção, como também ao tratamento ambulatorial após a alta hospitalar.

A coleta ocorreu de acordo com os seguintes procedimentos: primeiro foram identificados os pacientes que realizaram transplante no período estudado com o auxílio de uma lista fornecida pelo setor de TCTH. Na lista apresentada foi possível obter a identificação dos pacientes, idade, sexo, número de prontuário, data da realização do transplante e tipo de transplante.

Desta forma, foram acessados os prontuários de cada paciente e depois, com o número de sua identificação, solicitou-se a Unidade de Processamento de Informações Assistenciais (Upia) e todas as AIHs aprovadas durante o período de um ano imediatamente após o transplante, informando a competência do TCTH. De posse das planilhas fornecidas pela Upia, os custos de todas as AIHs de cada paciente e de acordo com o número de internações foram somados durante o primeiro ano pós-transplante.

Para identificação da variável infecção teve-se como fonte de dados o prontuário médico, verificando-se as informações contidas no resumo de alta fornecido pelo médico assistente do serviço de TCTH, bem como as informações das consultas realizadas ambulatorialmente, a fim de contemplar o pós-transplante. Nos prontuários em que não havia a identificação do tipo de infecção no resumo de alta, foi realizada uma busca nas evoluções diárias tanto da equipe de enfermagem quanto da equipe médica. Nos casos em que não foi possível identificar se o paciente foi acometido por alguma infecção, foi realizada uma busca nos resultados das culturas coletadas por meio dos resultados de exames, disponível no Sistema Integrado de Gestão de Saúde (Master) do Hospital.

As infecções foram agrupadas em cinco categorias (infecção bacteriana, infecção fúngica, infecção viral, infecção viral e bacteriana, infecção viral, bacteriana e fúngica). A identificação da infecção deu-se em qualquer período no horizonte de um ano, sendo ela na internação ou acompanhamento ambulatorial.

Foram selecionadas as seguintes variáveis de controle: sexo (masculino, feminino), idade, estado civil (casado, solteiro, divorciado, união estável, viúvo), escolaridade (alfabetizado, não alfabetizado, Ensino Médio completo, Ensino Médio incompleto, Ensino Superior completo, Ensino Superior incompleto), raça/cor (pardo, branco), religião (católico, evangélico), tabagismo, etilismo, doença de base, número de internações, tempo de permanência, tipo de transplante (autólogo, alogênico, naploidêntico, haploidêntico), número de dias de internação que foram somados de todas as AIHs no primeiro ano após o transplante e óbito (sim, não).

Para análise estatística, as variáveis qualitativas foram expressas como contagem absoluta e porcentagens. Todas as variáveis quantitativas foram testadas para distribuição normal por meio do teste Kolmogorov-Smirnov. Dados normais foram então expressos como média \pm desvio e dados não normais como mediana e amplitude interquartil. Para comparações entre os dados qualitativos foram usados os testes qui-quadrado e exato de Fisher, conforme apropriado. Para comparações dos dados quantitativos entre os grupos foi usado o teste t de Student ou Mann-Whitney, de acordo com a distribuição normal ou não normal, respectivamente.

Também foi feita análise de regressão linear simples e múltipla, considerando os custos financeiros como variável dependente. Foi feita análise univariada para investigar a associação isolada

de cada variável com os custos e depois análise multivariada mediante a adição das variáveis usando critério teórico, no intuito de avaliar a relação independente dos parâmetros selecionados (sexo, idade, tipo de transplante, doença de base e tipo de infecção viral) com os custos, sendo destacadas as variáveis que tiveram $p < 0,10$ no modelo final. Diagnósticos de colinearidade entre as variáveis independentes foram verificados por meio da tolerância e do *variance inflation factors* (VIF), antes da inclusão nos modelos multivariados. Os dados foram analisados no *software* Statistical Package for the Social Science (SPSS), versão 23.

Os princípios éticos foram seguidos em todas as fases do estudo, em consonância com o que preconiza a Resolução 466/2012 com aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) por meio do número de protocolo: 43965121.3.0000.5045.

RESULTADOS

Como forma de investigar fatores relacionados às infecções de pacientes que realizaram TCTH, buscou-se identificar a relação entre as características sociodemográficas, clínicas e custos com a presença de infecção pós-transplante.

Os 71 pacientes foram classificados em dois grupos, um constituído por aqueles com presença e outro com ausência de infecção, dos quais 36 apresentaram infecções. Foi observada a relação de outros parâmetros, como a presença de infecções, o tipo de transplante, doença de base, tipo de infecção, número de internações, tempo de permanência, óbito e custos financeiros (Tabela 1).

Parâmetros relacionados ao mau prognóstico, como maior número de internações, maior tempo de permanência no hospital e maior frequência de óbito, estiveram relacionados com a presença de infecção. No grupo de pacientes que tiveram infecções houve uma prevalência de três ou mais internações (22% *versus* 3%, $p=0,04$). Houve uma mediana maior de tempo de permanência no grupo que apresentou infecções (22,5 [AIQ= 21 – 55] *versus* 19 [AIQ=16 – 23] dias, $p < 0,001$). Por fim, houve uma prevalência maior de óbito no grupo que teve infecções (42% *versus* 14%, $p=0,01$) (Tabela 1).

Com relação os custos financeiros, o grupo que teve infecções apresentou uma mediana significativamente maior em relação ao grupo que não teve infecções (55 519,8 (25 618,8 – 73 806,6) *versus* 2 3892,5 (23 657,7 – 24 993,4) reais, $p < 0,001$) (Tabela 1).

Nos pacientes que apresentaram infecções foi observada uma frequência aumentada de transplantes do tipo alogênico (44% *versus* 9%, $p < 0,001$) e frequência diminuída de transplante autólogo (33% *versus* 88%, $p < 0,001$). Com relação à doença de base, o grupo que apresentou infecções tinha maior frequência de leucemias (42% *versus* 14%, $p=0,012$), e os pacientes que tinham mieloma múltiplo apresentaram frequência diminuída de infecções (19% *versus* 54%, $p=0,012$).

Tabela 1 – Características clínicas, tipo de transplante e custos de acordo com o desenvolvimento de infecções em pacientes submetidos ao TCTH nos anos 2018 e 2019, em um Hospital de Referência. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2022

Infecções	Não (n= 35)	Sim (n= 36)	p
Sexo			,285
Masculino	15 (42,9)	20 (55,6)	
Feminino	20 (57,1)	16 (44,4)	
Idade, anos	46 ± 14	43 ± 16	,491
Tipo transplante			0,001

Autólogo	30 (88,2)	12 (33,3)	
Alogênico	3 (8,8)	16 (44,4)	
Haplo	1 (2,9)	4 (11,1)	
Nap	0 (0)	4 (11,1)	
Doença de base			,012
Leucemias	5 (14,3)	15 (41,7)	
Linfomas	7 (20)	8 (22,2)	
Mieloma múltiplo	19 (54,3)	7 (19,4)	
Outros	4 (11,4)	6 (16,7)	
Número de internações			,04
1	28 (80)	22 (61,1)	
2	5 (14,3)	6 (16,7)	
3	1 (2,9)	4 (11,1)	
4	1 (2,9)	3 (8,3)	
5	0 (0)	1 (2,8)	
Tempo permanência, dias	19 (16 - 23)	28,5 (21,5 - 55,5)	0,001
Óbito			,01
Não	30 (85,7)	21 (58,3)	
Sim	5 (14,3)	15 (41,7)	
Valor (R\$)	23 892,5 (23 657,7 – 24 933,4)	5 5519,8 (25 618,8 – 73 806,6)	0,001

Dados qualitativos expressos como contagem absoluta em porcentagens entre parênteses. Dados quantitativos expressos como média \pm desvio padrão para dados normais ou como mediana e amplitude interquartil entre parênteses para dados não normais. *Foi usado o teste do qui-quadrado e Exato de Fisher para comparação de dados qualitativos e o teste t de Student ou Mann-Whitney para comparações de dados quantitativos, conforme apropriado.

Fonte: Os autores, 2022.

Quanto aos fatores associados a um maior custo econômico com pacientes que realizaram TCTH, a Tabela 2 mostra todos os parâmetros categóricos com seus respectivos tamanhos amostrais, e o custo financeiro de cada categoria, no intuito de avaliar a associação desses fatores com maiores custos. Não foi observada associação entre gênero e os custos financeiros.

Tabela 2 – Fatores associados a um maior custo econômico com pacientes que realizaram TCTH nos anos 2018 e 2019, em um Hospital de Referência. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2022

Variáveis	Valor (R\$)			p*
	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	
Sexo				0,565
Masculino	24933,4	23 828,7	55 448,9	

Feminino	25209,8	23 810,7	57 158,2	
Teve infecção				<0,001
Não	23892,5	23 657,7	24 933,4	
Sim	55519,8	25 618,8	73 806,6	
Tipo de Infecção				
Infecção viral	76303,1	57 931,7	79 942,6	0,004
Infecção bacteriana	44390,8	24 179,9	72 313,9	0,147
Infecção fúngica	59929,3	56 221,1	79 080,6	0,113
Doença de base				<0,001
Leucemias	58377,8	55 178,5	79 942,6	
Linfomas	24103,2	23 892,5	33 332,7	
Mieloma múltiplo	23869,9	23 657,7	24 927,6	
Outros	55618,7	24 355,9	66 141,7	

*Foi usado o teste de Mann-Whitney para comparações entre dois grupos, e o teste de Kruskal-Wallis para comparação da “doença de base”. # Foi observada diferença significativa entre “leucemias” vs “linfomas” e “mieloma múltiplo”, e entre “outros” vs “linfomas” e “mieloma múltiplo”.

Fonte: Os autores, 2022.

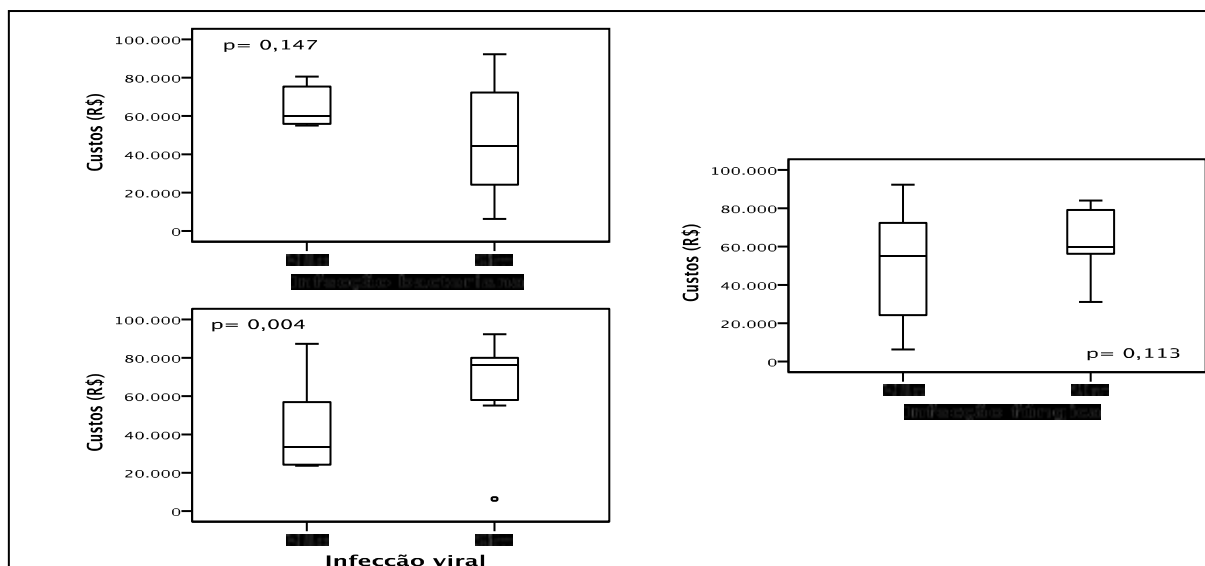
Tabela 3 – Classificação quanto ao tipo de transplante em relação a um maior custo econômico com pacientes que realizaram TCTH nos anos 2018 e 2019, em um Hospital de Referência. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2022

Variáveis	Valor (R\$)			p*
	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	
Tipo de transplante				
<i>Autólogo</i>				<0,001
Não	28 58377,8	55 519,8	76 303,1	
Sim	42 24000,7	23 710,3	24 702,6	
<i>Alogênico</i>				<0,001
Não	51 24 061,9	23 713,8	31 109,5	
Sim	19 56 758,4	55 448,9	65 610,3	
<i>Haplo</i>				0,155
Não	65 24 927,6	23 867,4	56 221,1	
Sim	5 79 080,6	55 076,8	79 290,9	
<i>Nap</i>				0,001
Não	66 24 815,1	23 828,7	55 934,1	
Sim	4 78 004,4	73 864,1	86 440,1	

*Foi usado o teste de Mann-Whitney para comparações entre dois grupos, e o teste de Kruskal-Wallis para comparação da “doença de base”. # Foi observada diferença significativa entre “leucemias” vs “linfomas” e “mieloma múltiplo”, e entre “outros” vs “linfomas” e “mieloma múltiplo”.

Fonte: Os autores, 2022.

Quanto ao tipo de infecção foi observado que a infecção viral teve relação com maiores custos financeiros ($p=0,004$), porém ao investigar grupos que tiveram ou não infecção bacteriana ou infecção fúngica, não foi observada relevância estatística entre os grupos para gastos financeiros ($p=0,113$ e $0,147$, respectivamente). (Figura 1).



Foi usado o teste de Mann-Whitney para as comparações.

Figura 1 – Custos de acordo com o desenvolvimento dos tipos de infecção viral, bacteriana e fúngica em pacientes que receberam TCTH nos anos 2018 e 2019, em um Hospital de Referência. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2022

Fonte: Os autores, 2022.

Com relação à doença de base, foi observada relação com maiores gastos financeiros. O grupo de pacientes que apresentaram leucemias tiveram maiores gastos financeiros em relação aos grupos que tiveram linfomas e mieloma múltiplo ($p<0,001$). Além disso, os pacientes com outras doenças de base também tiveram maiores gastos em relação aos grupos que tiveram linfomas e mieloma múltiplo ($p<0,001$). Assim sendo, as doenças de base linfomas e mieloma múltiplo tiveram menores gastos financeiros (tabela 2).

Com relação ao tipo de transplante, foi observado que o transplante do tipo autólogo foi o único que apresentou menores gastos financeiros ($p<0,001$). Os transplantes do tipo alogênico e Nap apresentaram maiores gastos financeiros ($p<0,05$) (Tabela 3). Na análise de regressão linear simples e multivariada, considerando os custos financeiros como variável dependente, foi observado que na análise univariada a idade menor, o tipo de transplante alogênico e Nap, as doenças de base leucemia e as infecções virais estiveram relacionadas com maiores custos financeiros.

Já o tipo de transplante autólogo e a doença de base mieloma múltiplo estão relacionadas com menores gastos financeiros. Na análise multivariada, contudo, foi observada associação independente apenas do tipo de transplante alogênico, tipo de transplante Nap, é uma tendência estatística para presença de infecção viral e bacteriana, em que todos esses parâmetros contribuíram para aumentar os custos financeiros no modelo multivariado (Tabela 4).

Tabela 4 – Regressão linear multivariada avaliando os fatores associados de maneira independente com os custos para os cuidados de pacientes que realizaram TCTH nos anos 2018 e 2019, em um Hospital de Referência. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2022

Beta (não padronizado)	Análise Univariada			Análise Multivariada		
		Erro padrão	p	Beta (não padronizado)	Erro padrão	p
Sexo (feminino)	3 156	5 409	0,561			
Idade, anos	- 648	163	0,000			
Tipo de transplante						
Autólogo (sim)	- 36 788	3 296	0,000			
Alogênico (sim)	26 662	5 185	0,000	44 745	16 334	0,013
Haplo (sim)	20 502	10 254	0,050			
Nap (sim)	40 775	10 611	0,000	58 335	18 061	0,004
Doença de base						
Leucemias (sim)	30 273	4 799	0,000			
Linfomas (sim)	- 10 267	6 525	0,120			
Mieloma Múltiplo (sim)	- 24 157	4 817	0,000			
Outros (sim)	9 852	7 702	0,205			
Infecção						
Viral (sim)	24 574	7 794	0,004	25 835	13 623	0,073
Bacteriana (sim)	- 17 545	9 128	0,064	24 966	12497	0,060
Fúngica (sim)	15 274	9 268	0,110			

Beta não padronizado: representa alterações no custo em reais (variável dependente) para cada unidade da variável independente.

Fonte: Os autores, 2022.

DISCUSSÃO

As infecções oportunistas podem ocorrer de 1 a 6 meses após o transplante, e geralmente os pacientes são acometidos por infecções bacterianas (listeriose e nocardiose), virais (BK vírus, citomegalovírus, Epstein–Barr, varicela-zoster ou hepatites por vírus B ou C), fúngicas (aspergilose, criptococose e infecção por *Pneumocystis jirovecii*) ou parasitárias (estrongiloidíase, toxoplasmose, tripanossomose e leishmaniose)¹⁵.

No que se refere ao agente causador das infecções, outras pesquisas também evidenciam as bactérias como as principais responsáveis, em especial *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella Sp*^{10,15,16,17}. O desenvolvimento de infecção pós-TCTH está associado ao aumento da morbidade e mortalidade, assim como aumento dos custos financeiros relacionados ao tratamento para essas infecções¹³.

Observou-se elevada quantidade de pacientes que foram a óbito, o que pode ser explicado pelo fato de o TCTH ser um tratamento complexo e agressivo, com um grande número de variáveis que devem ser controladas para que não se coloque em risco a vida dos pacientes. Fatores como a DECH, recidiva no pós-transplante e infecções, são elencadas como as principais causas de insucesso e de

morte¹⁸. Apesar da expressiva taxa de mortalidade, uma parcela significativa de pacientes sobrevive ao TCTH e demanda apoio, bem como cuidados nas diferentes etapas do tratamento.

O risco de morte associado ao TCTH melhorou significativamente na última década, com uma redução da mortalidade não relacionada à recaída (NRM) de mais de 50%, juntamente com melhor sobrevida em longo prazo após o TCTH, e isso deve ser, em grande parte, devido à introdução de regimes condicionamento de intensidade, em que há administração de um grande número de quimioterápicos com o objetivo de destruir as células neoplásicas, impedindo que o sistema imunológico do receptor ataque as células doadas¹⁹.

Estudos referem que os primeiros cem dias constituem um período crítico da recuperação, pois o paciente está mais suscetível a ocorrências de infecções e outras complicações agudas, sendo necessário um cuidado com um olhar atento, para evitar a ocorrência de agravos que predisponham o risco de morte. Essa maior exposição decorre de uma progressiva leucopenia, tornando o paciente suscetível a infecções bacterianas, fúngicas, virais ou outras parasitárias²⁰.

O tratamento de pacientes com câncer hematopoiético ocasiona custos elevados ao sistema público de saúde, como visto no hospital de referência do Estado do Ceará. Faz-se importante a compreensão de que o processo de adoecimento por câncer é uma questão de saúde pública. Nesse contexto, a opção pela atenção de nível terciário com foco na alta complexidade, nos procedimentos e tratamentos de saúde de alto custo, em detrimento da prevenção e promoção da saúde, como garantido na Constituição de 1988, favorece e naturaliza a lógica mercadológica para a saúde²¹.

Além disso, a complexidade do tratamento se dá pelo fato de que para ser realizado é necessário o uso de imunossupressores que reduzem de forma muito significativa a imunidade dos usuários submetidos a ele²²⁻²³. Ou seja, o indivíduo é exposto a uma debilidade de saúde, que carece de muitos cuidados e condições específicas para a vida após o procedimento²¹. De acordo com dados do Ministério da Saúde (MS), o Brasil é referência mundial na área de transplantes e possui o maior sistema público de transplantes do mundo. Atualmente, cerca de 96% dos procedimentos de todo o país são financiados pelo SUS. No caso dos transplantes realizados no SUS, os pacientes recebem assistência integral pela rede pública de saúde, incluindo exames preparatórios, cirurgia, acompanhamento e medicamentos pós-transplante²⁴.

O custo financeiro para o tratamento de pacientes que foram submetidos a TCTH são utilizados para compra de medicamentos, insumos, equipamentos, para a manutenção de suas internações, principalmente de alta complexidade, para que este material possa ser utilizado de forma mais acelerada. Este fenômeno, nos pacientes avaliados, se dá sem que se considere a utilidade, o custo-benefício, em relação ao perfil epidemiológico da população atendida, pois o que se conhece é o valor gasto para o procedimento, mas a necessidade ou não de sua realização não é argumentada de forma clara.

Em relação aos custos do transplante autólogo serem menos onerosos do que o alogênico nesta pesquisa, pode-se verificar que um estudo evidenciou que os custos com hospitalização representam o maior componente de custo geral, mesmo comparando com estudos em outros países. Ainda de acordo com esse estudo foi possível constatar que há um maior custo para TCTH alogênico em comparação com TCTH autólogo²⁵.

Nesta direção, ao avaliar 690 pacientes (310 alogênicos e 380 autólogos), foi observado²⁶ que a infecção por citomegalovírus esteve relacionada ao acréscimo do custo total (coeficiente = 0,21, custo incremental diário estimado em US\$ 500), sendo desta forma custo mais elevado em receptores de TCTH alogênico (coeficiente = 0,13, USD\$ 699 vs \$ 613, ou \$ 24 892 por episódio de transplante)²⁵. Com isso, alguns autores analisaram²⁷ que apenas TCTHs autólogos e identificaram em análises bivariadas

e multivariadas, que a ocorrência de >1 episódio de citomegalovírus aumentou os custos do TCTH alogênico em 25-30%.

Ainda no segmento de infecções provocadas por CMV, foi realizado um estudo multicêntrico de coorte retrospectivo sendo constatado que a mortalidade geral em um ano aumentou significativamente em pacientes com infecções por CMV tratadas (taxa de risco, 1,86; IC de 95%, 1,16-3,00). Os custos médicos médios durante o primeiro ano foram maiores em pacientes com infecção por CMV (€ 46 853 vs € 31 318). Estes autores sugerem que a carga da doença por CMV nos pacientes de transplante alogênico pode ser reduzida no futuro por meio de estratégias profiláticas adequadas²⁸.

Embora grandes avanços nos cuidados de suporte pós-transplante tenham ocorrido nas últimas quatro décadas, estratégias melhores para prevenir e tratar essas complicações ainda são necessárias para reduzir os custos do transplante alogênico²⁹.

Uma coorte retrospectiva realizada com 102.549 pacientes, com 37.542 deles alogênicos e 65.007 autólogos, transplantados em 404 centros de 25 países europeus entre 1996 e 2006, evidenciou que fatores econômicos específicos dos países e centros transplantadores estão associados a efeitos distintos, significativos, sistemáticos e clinicamente relevantes na sobrevivência após o TCTH. Eles impactam na experiência do centro em tratamento de doenças e complicações a longo prazo³⁰.

Com este estudo foi possível analisar os custos das infecções nos pacientes pós-transplantados de células-tronco hematopoiéticas. Os resultados evidenciam um aumento nos custos hospitalares em virtude da ocorrência de infecções, o que pode impactar diretamente no sucesso do tratamento proposto.

Como limitações do estudo aponta-se a impossibilidade de generalizações dos achados, pois abrange realidades distintas em um centro transplantador no Brasil, delimitado entre 2018 e 2019. O delineamento não permitiu estabelecer as inter-relações entre os fatores determinantes para o sucesso no processo de TCTH, tais como: serviços de saúde, alimentação, moradia, lazer, emprego, transporte, qualidade do meio ambiente, saneamento básico, entre outras que interferem no viver e sobreviver dos pacientes. Aponta-se ainda a falta de um prontuário eletrônico para acompanhamento dos pós-TCTH em caso de intercorrências em outras instituições de saúde, além da falta de um centro de custos no hospital em que foi realizada a pesquisa.

Evidenciou-se que as infecções representam um dos principais obstáculos para o sucesso dos transplantes, com elevada quantidade de pacientes que foram a óbito e/ou desenvolveram complicações. É esperado, entretanto, que o paciente depois do transplante de medula óssea tenha defeitos complexos nos sistemas de defesa, que o tornam vulnerável a uma série de infecções.

A pesquisa possibilitou gerar novos conhecimentos capazes de inovar, nortear e orientar os cuidados dos profissionais de saúde junto aos pacientes, famílias e serviços de apoio dos transplantados de células-tronco hematopoiéticas. Sugere-se então uma melhor vigilância das equipes de saúde para a possível ocorrência de infecções. Além disso, são necessárias técnicas sensíveis e específicas capazes de diagnosticar rapidamente o início dessas infecções, permitindo com isso a introdução precoce de tratamentos eficazes, assim como avaliação do estado imunológico do receptor e do doador para definir o risco de reativação destas infecções após o transplante.

Nesse viés, é importante verificar a ocorrência de doenças constatadas antes do transplante que poderá contribuir com condutas de vigilância ou profilaxia secundária pós-transplante. Por fim, as medidas de prevenção e controle destas infecções são principalmente relacionadas ao controle do ambiente, às profilaxias e ao uso de terapias empíricas ou específicas. Vale destacar também a importância de educação continuada da equipe multidisciplinar em relação ao manuseio com esses pacientes.

Dessa forma, os subsídios gerados poderão servir para qualificar o ensino, a produção do cuidado, modernizar e atualizar novas práticas, auxiliar na reorientação de políticas públicas direcionadas à complexidade das demandas e tecnologias inovadoras no TCTH.

REFERÊNCIAS

- ¹ Batista JL, Birmann BM, Epstein MM. Epidemiology of Hematologic Malignancies. In: Loda M, Mucci L, Mittelstadt M, Van Hemelrijck M, Cotter M, eds. *Pathology and Epidemiology of Cancer*. Springer, Cham, 2017. [access 17 Feb. 2022]. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-35153-7_29
- ² Rodriguez-Abreu D, Bordoni A, Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies. *Ann Oncol*. 2017;18(Supplement 1):i3-i8. [access 21 Jan. 2022]. Disponível em: [10.1093/annonc/mdl443](https://doi.org/10.1093/annonc/mdl443)
- ³ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca). *Estimativa Câncer Brasil – 2020*. Rio de Janeiro: Inca; 2020. [acesso em 15 jan. 2022]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao>. Acesso em: 1º abr. 2020.
- ⁴ Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, eds. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. Cham (CH): Springer; 2019. [access 17 Feb. 2022]. Disponível em: [10.1007/978-3-030-02278-5](https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5)
- ⁵ Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA). *Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil*. [internet]. Rio de Janeiro, RJ; 2016. [acesso em 16 novembro 2020]. Disponível em: http://inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/edicao_2016.pdf
- ⁶ Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, Pasquini MC, Bouzas LF, Yoshimi A. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. A Global Perspective *JAMA*. 2010; 303(16):1.617-1.624. [access 22 Nov. 2021]. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/185756>
- ⁷ Schuster AL, Bassani BFB, Farias ER. Epidemiologia dos Transplantes de Medula Óssea entre 2010 e 2019 no Brasil. *Elsevier*, 2021. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 43(Supplement 1):258. [access 2 Nov. 2021]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.437>
- ⁸ Ministério da Educação (BR). EBSERH, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. Hospital Universitário e Hemoce já realizaram mais de 600 transplantes de medula óssea. 2021. Acesso 10 out. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/ch-ufc/comunicacao/noticias/hospital-universitario-walter-cantidio-e-hemoce-ja-realizaram-mais-de-600-transplantes-de-medula-ossea>
- ⁹ Ministério da Saúde (BR). Ampliação da idade máxima para 75 anos nos procedimentos de Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) alogênico. 2020. [Acesso 11 fev. 2022]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/ultimas-noticias-3/sus-amplia-idade-para-realizacao-de-transplante-de-celulas-tronco-para-doencas-sanguineas-em-idosos#:~:text=O%20Minist%C3%A9rio%20da%20Sa%C3%BAde%20decidiu,-de%2060%20para%2075%20anos>
- ¹⁰ Marques ACB, Szczepanik AP, Machado CAM, Santos PND, Guimarães PRB, Kalinke LP. Hematopoietic stem cell transplantation and quality of life during the first year of treatment. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2018 May;30(65):90-101. [access 16 Nov. 2021]. DOI: <https://doi.org/10.1590/1518-8345.2474.3065>
- ¹¹ Schelfhout J, Brown H, Raval JAH. Cytomegalovirus infection and associated hospitalization and costs among individuals undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplant, *Current Medical Research and Opinion*. 2020;36(1):43-50.
- ¹² Ueno R, Nishimura S, Fujimoto G, Piao Y, Takenaka K. O fardo clínico e econômico de alogênico gestão pós citomegalovírus hematopoéticas estaminais célula transplante no Japão – um estudo do banco de dados retrospectiva. *Curr Med Res Opin*. 2019; 35(12):2.089-2.096.
- ¹³ Marques LF, Barbosa SSM, Schutz V, Silva RCL. Custo-minimização do transplante alogênico de células-tronco com a implementação da sistematização da assistência de enfermagem. *Rev enferm UFPE on-line*. jul. 2018;12(7):1.923-1.930. [acesso em: 22 nov. 2021]. Disponível em: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenf>
- ¹⁴ Hertl, M. Transplante de células-tronco Hematopoéticas. Manual MSD versão para profissionais de Saúde. Versão em Português, última modificação do conteúdo agosto de 2018. [acesso em: 22 out. 2020]. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/imunologia-dist%C3%BArbios-al%C3%A9rgicos/transplante/transplante-de-c%C3%A9lulas-troncohematopoi%C3%A9ticas>
- ¹⁵ Rodrigues HF, Garbin LM, Castanhol LEC, Simões BP, Curcioli ACJV, Silveira RCCP. Cateter de Hickman no transplante de células-tronco hematopoéticas: implante cirúrgico, retirada e assistência de enfermagem. *Rev En-*

- ferm UERJ. 2015 mai-jun; 23(3):304-09. [acesso em: 22 novembro 2021]. DOI: <http://dx.doi.org/10.12957/reuerj.2015.4995>
- ¹⁶ Braga M, Cardoso AL, Schio B, Leal FZ, Mielke J, Mozzaquatro JO et al. Avaliação da qualidade de vida de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas. *Saúde Santa Maria*. abr. 2017;43(1):233-243. [acesso em: 22 nov. 2021]. DOI: <https://doi.org/10.5902/2236583425762>
- ¹⁷ Kenzik K, Huang IC, Rizzo JD, Shenkman E, Wingard J. Relationships among symptoms, psychosocial factors, and health-related quality of life in hematopoietic stem cell transplant survivors. *Support Care Center*. 2015 May 23(3):797-807. [access 15 Nov. 2021]. Disponível em: 10.1007/s00520-014-2420-z. Epub 2014 Sep 6
- ¹⁸ Finke J, Schmoor C, Bethge W, Ottinger H, Stelljes M, Volin L et al. Long-term outcomes after standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-human-T-lymphocyte immunoglobulin in haemopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: final results of a randomised controlled trial. *The Lancet: Haematology*. 2011 jun;4(6):293. [access 22 June 2021]. Disponível em: 10.1016/S2352-3026(17)30081-9
- ¹⁹ Sengsayadeth S, Savani BN, Blaise D, Malard F, Nagler A, Mohamad M. Reduced Intensity Conditioning Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Adult Acute Myeloid Leukemia in Complete Remission – A Review from The Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica*. 2019 May.;100(7):859-869. [access 22 Apr. 2021]. Disponível em: 10.3324/haematol.2015.123331
- ²⁰ Braga M, Cardoso AL, Schio B, Leal FZ, Mielke J, Mozzaquatro JO, et al. Avaliação da qualidade de vida de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas. *Saúde Santa Maria*. abr. 2017;43(1):233-243. [acesso em: 22 jun. 2021]. DOI: <https://doi.org/10.5902/2236583425762>
- ²¹ Maia SS, Silva JAG, Vasconcelos AM. Transplante de medula óssea e lógica invertida do sus: desafios para a prática do profissional. *Revista Inclusiones*. abr./jun. 2021;8(n. Especial):1-31. [acesso em 17 out. 2020]. Disponível em: 10.1007/s00520-014-2420-z
- ²² Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea. SBTMO. Centros de transplantes de medula óssea. 2020. [acesso em 22 jun. 2020]. Disponível em: <https://sbtmo.org.br/centro-tmo>
- ²³ Ministério da Saúde (MS). Portaria Nº 931 de 2 de maio de 2006. Aprova o Regulamento Técnico para Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. [acesso em: 2 out. 2021]. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2006/GM/GM-931.htm>
- ²⁴ Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretriz Metodológica: Estudos de Microcusteio Aplicados a Avaliações Econômicas em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. [accessed 17 fevereiro 2021]. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1005738>
- ²⁵ Mayerhoff L, Lehne M, Hickstein L, Salimullah T, Prieur S, Thomas SK et al. Cost associated with hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective claims data analysis in Germany. *J Comp Eff Res*. 2019 Jan;8(2):121-131. [access 22 Nov. 2020]. Disponível em: 10.2217/cer-2018-0100
- ²⁶ Webb BJ, Harrington R, Schwartz J, Kammerer J, Spalding J, Lee E, et al. The clinical and economic impact of cytomegalovirus infection in recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2018;20(5):12.961-12.976. [access 22 June 2020]. Disponível em: 10.1111/tid.12961
- ²⁷ Robin C, Hémerly F, Dindorf C, Thillard J, Cabanne L, Redjoul R, et al. Economic burden of preventive treatment of CMV infection after allogeneic stem cell transplantation: a retrospective study of 208 consecutive patients. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):747-761. [access 5 Feb. 2020]. Disponível em: 10.1186/s12879-017-2854-2
- ²⁸ Latour RP, Chevallier P, Blaise D, Alami S, Bachelot LL, Allavoine T, Tadmouri A, Blomkvist J, Duhamel A, Srouf M, Beauvais D, Yakoub-Agha I. Clinical and economic impact of treated CMV infection in adult CMV-seropositive patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Med Virol*. 2020;12 (16):34-43.
- ²⁹ Majhail NS, Rizzo JD, Hahn T, Lee SJ, McCarthy PL, Ammi M, et al. Pilot study of patient and caregiver out-of-pocket costs of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Jun;48(6):865-71. [access 15 Mar. 2021]. Disponível em: 10.1038/bmt.2012.248.
- ³⁰ Alois G, Anna S, Helen B, Michael G, Peter D, Nicolaus K, et al. Economics and Outcome After Hematopoietic StemCell Transplantation: A Retrospective Cohort Study. *EBioMedicine*. 2(2015)2.101-2.109. [access 25 Mar. 2021]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.11.0212352-3964/©>

Submetido em: 7/2/2023

Aceito em: 22/8/2023

Publicado em: 22/2/2024

Contribuições dos autores:

Lucélia Rodrigues Afonso: *Conceituação; Curadoria de dados; Análise Formal, Investigação; Metodologia; Administração do projeto; Disponibilização de ferramentas; Desenvolvimento, implementação e teste de software; Supervisão; Visualização; Redação do manuscrito original, Redação – revisão e edição.*

Stefane Vieira Nobre: *Validação de dados e experimentos, Redação do manuscrito original, Redação – revisão e edição.*

Marcelo Gurgel Carlos da Silva: *Conceituação, Metodologia, Administração do projeto, Supervisão.*

Todos os autores aprovaram a versão final do texto.

Conflito de interesse: Não há conflito de interesse.

Não possui financiamento.

Autora correspondente:

Lucélia Rodrigues Afonso

Universidade Estadual do Ceará

Av. Dr. Silas Munguba, 1.700 – Itaperi, Fortaleza/CE, Brasil. CEP 60714-903

E-mail: luceliarodrigues@yahoo.com.br

EDITORES:

Editora: Dra. Christiane de Fátima Colet

Editora-chefe: Dra. Adriane Cristina Bernat Kolankiewicz

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença Creative Commons.

