

**CARACTERÍSTICAS E DESFECHOS DOS PACIENTES  
SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA  
ADMITIDOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

LETÍCIA VICENTIN FINENCIO ARCHANJO

Dissertação apresentada a Fundação Antônio Prudente para obtenção do Título de  
Mestre em Ciências

Área de Concentração: Oncologia

**Orientador:** Dr. Antônio Paulo Nassar Junior

São Paulo – 2021

## FICHA CATALOGRÁFICA

Archanjo, Leticia Vicentin Finencio.

Caraterísticas e desfechos dos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea admitidos na Unidade de Terapia Intensiva/ Leticia Vicentin Finencio Archanjo – São Paulo, 2021.

28f

Dissertação -Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Antônio Paulo Nassar Junior.

1. Transplante de Medula Óssea.
2. Unidade de Terapia Intensiva.
3. Neoplasias hematológicas.

CDU 616

## RESUMO

O Transplante de Medula Óssea (TMO) é um tratamento potencialmente curativo para doenças hematológicas e de alguns tumores sólidos. Os pacientes submetidos a TMO que são admitidos na UTI apresentam altas taxas de mortalidade nos curto e longo prazos. No entanto, devido a melhoras nos cuidados destes pacientes, os resultados têm sido progressivamente melhores. O presente estudo tem o objetivo de descrever a sobrevida global, hospitalar e em 1 ano dos pacientes submetidos à TMO e que foram internados na UTI, comparar a sobrevida em 1 ano de pacientes submetidos ao transplante autólogo e ao transplante alogênico. Nós realizamos um estudo de coorte retrospectiva, com os pacientes submetidos a TMO admitidos à UTI do A.C. Camargo Câncer Center, no período de setembro de 2009 a dezembro de 2018. Foram incluídos pacientes acima de 18 anos que internaram na UTI no prazo de até 1 ano após a realização do transplante de medula óssea. Caso o paciente apresentasse mais de uma passagem pela UTI, somente a primeira foi considerada para análise. Realizamos um modelo de regressão de Cox para avaliar o impacto do tipo de TMO na sobrevida de 1 ano, sem e com ajuste para a idade do paciente. Durante o período de estudo, foram realizados 942 TMO. Houve 117 (12,4%) admissões à UTI de pacientes com menos de 1 ano do TMO. Um total 83 pacientes foram incluídos no estudo, sendo 57 (68,7%) submetidos a TMO autólogo e 26 (31,3%) a TMO alogênico. A mortalidade na UTI foi de 38,5% (n=10) no grupo de TMO alogênico e 12,3% (n=7) de TMO autólogo ( $p < 0,01$ ). Mortalidade hospitalar também foi maior para o grupo alogênico (n=15, 57,7%) versus (n=12, 21,1%) no autólogo ( $p < 0,01$ ). A mediana de sobrevida dos pacientes após a admissão na UTI foi de 400 (IC 95% 133 – 1476) dias. Mediana de sobrevida após a admissão na UTI foi de 50,5 (IC 95%, 20 – 430) dias para receptores de TMO alogênico e 1115 (IC 95%, 337 – NA) dias para receptores de TMO autólogo. O TMO alogênico foi associado a um aumento de mortalidade em um ano quando comparado com o TMO autólogo, tanto no modelo não ajustado [HR = 2.79 (IC=95%, 1.48-5.26)] quanto no modelo ajustado para a idade e score SOFA [HR ajustado = 2.62 (IC95%, 1.29-5.31)].

## ABSTRACT

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a potentially curative treatment for many hematological malignancies and some solid tumors. HSCT recipients who require intensive care unit (ICU) admission have high mortality rates. However, due to improvements in the care of these patients, the results have been progressively better. The present study aims to describe the overall, hospital and 1-year survival of HSCT recipients who were admitted to the ICU, comparing the 1-year survival of autologous transplantation and allogeneic transplantation. We performed a retrospective cohort study with HSCT recipients patients admitted to the AC Camargo Cancer Center's ICU from September 2009 to December 2018. Patients 18 years and older who were admitted to the ICU within 1 year after the HSCT was included. If the patient had more than one visit to the ICU, only the first one was considered for analysis. We did a Cox regression model to assess the impact of HSCT type on 1-year survival, with and without adjustment for age. During the study period, there were 942 HSCT in our center. There were 117 (12.4%) admissions to the ICU. 83 patients were included in the study, 57 (68.7%) autologous HSCT and 26 (31.3%) allogeneic HSCT. Mortality in the ICU was 38.5% (n=10) for allogeneic HSCT recipients and 12.3% (n=7) for autologous HSCT recipients (p<0.01). Hospital mortality was also higher for allogeneic HSCT recipients (n=15, 57.7%) compared to (n=12, 21.1%) autologous HSCT recipients (p<0.01). The median survival of patients after admission to the ICU was of 400 (95% CI 133 – 1476) days. Median survival after admission to the ICU was of 50.5 (95% CI, 20 – 430) days for allogeneic HSCT recipients and 1115 (95% CI, 337 – NA) days for autologous HSCT recipients. Allogeneic HSCT was associated with increased mortality at one year when compared to autologous HSCT, both in the unadjusted model [HR = 2.79 (CI=95%, 1.48-5.26)] and in the age and SOFA score-adjusted model [HR-adjusted = 2.62 (95%CI, 1.29-5.31)].

*“Entrego, confio, aceito e agradeço.”*

*Hermógenes*

*Dedico este trabalho para quem sempre esteve iluminando meus dias:  
Mãe, obrigada por desde criança ter me ensinado o valor dos estudos.  
Tiago, obrigada por nunca deixar de incentivar meus planos.  
Agradeço imensamente à Deus por ter vocês na minha vida, e por todas as nossas conquistas.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço principalmente ao meu orientador Dr Paulo que, além dos ensinamentos, me trouxe força e coragem pra não desistir. Você fez toda a diferença nesse processo, desde o momento da decisão de iniciar este trabalho, até o apoio no turbilhão de emoções do final.

Às minhas amigas Tatiane e Bárbara, que dividem comigo a experiência acadêmica e iluminam meu caminho, obrigada por tanta contribuição. Tati, obrigada por ter acreditado na minha capacidade até mesmo quando eu duvidei.

À família que construí no Hospital AC Camargo. Há mais de 8 anos trabalhando na UTI, tenho imenso orgulho em fazer parte dessa instituição. Agradeço aos colegas enfermeiros, médicos, técnicos de enfermagem, fisioterapeutas, dentre tantas outras equipes. Seria impossível nomear todos que me auxiliaram em algum momento dessa jornada. Obrigada também ao apoio das amigas (Ana Carolina, Letícia e Natália) que dão leveza aos dias de trabalho.

Ao enfermeiro Alex do Transplante de Medula Óssea, que trouxe diversos esclarecimentos sobre a oncohematologia e me auxiliou com vários materiais que impactaram em meus resultados.

Aos convidados da minha banca de qualificação, Dra. Talita e Dr Alexandre que propuseram novas ideias e me ajudaram a aperfeiçoar este estudo.

Agradeço também a todos os queridos amigos e familiares, que me trazem felicidade e motivação para buscar meus sonhos. Clarisse, Fernanda e Gabriela, obrigada por tanto amor e apoio, são fundamentais na minha vida! Aos meus presentes da faculdade: Ana, Layse, Mariana, Maria Gabriela, Marina, Nati, Paula, Mayra e Maria Laura, tenho muito orgulho da enfermeira que cada uma se tornou, e hoje me inspiro em vocês. São Paulo também me fez conhecer profissionais incríveis, que hoje não trabalham mais comigo mas estão sempre do meu lado: Mari H., Andreza, Roseli, Fernanda M e Fernanda Ap: obrigada por todas as palavras de incentivo.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1:** Número de pacientes submetidos ao TMO no AC Camargo durante o período do estudo

**Figura 2:** Fluxograma do estudo

**Figura 3:** Comparação do desfecho da internação com o score de SOFA da primeira semana de UTI.

**Figura 4:** Curva da sobrevida global dos indivíduos do estudo

**Figura 5:** Curvas de sobrevida comparando os tipos de transplantes autólogo e alogênico

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1:** Características e desfechos dos pacientes submetidos ao TMO admitidos na UTI

**Tabela 2:** Ocorrência e sistemas acometidos pelo *GVHD*

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**[IIQ]** - Intervalo interquartil

**CEP** - Comitê de ética em pesquisa

**ECOG** - (Escala de performance do *Eastern Cooperative Oncology Group*)

**DECH** - Doença do Enxerto contra o Hospedeiro

**GVHD** - *Graft-Versus-Host-Disease*

**HR** - Hazard ratio

**ICC** - Índice de Comorbidade de Charlson.

**MAC** - Regime de Condicionamento Mieloablativo

**NMA** - Regime de Condicionamento Não Mieloablativo

**QVRS** - Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

**RIC** - Regime de Condicionamento de Intensidade Reduzida

**SAPS** - (*Simplified Acute Physiology Score*)

**SOFA**- (*Sequential Organ Failure Assessment*)

**TGI** - Trato Gastrointestinal

**TMO** - Transplante de Medula Óssea

**UTI** - Unidade de terapia intensiva

**VM** - Ventilação mecânica

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	1
1.1	Cenário de mortalidade dos pacientes submetidos a TMO admitidos na UTI ao longo dos anos .....	2
2	OBJETIVOS .....	5
2.1	Objetivo geral.....	5
2.2	Objetivos específicos.....	5
3	METODOLOGIA .....	5
3.1	Tipo de estudo.....	5
3.2	Local do estudo e amostra .....	5
3.3	Coleta de dados .....	6
3.4	Análise estatística.....	7
3.5	Análise do comitê de ética .....	7
4	RESULTADOS.....	8
4.1	Descrição da coorte .....	9
4.2	Mortalidade na UTI, hospitalar e em 1 ano e sobrevida global.....	13
5	DISCUSSÃO .....	15
6	CONCLUSÃO .....	17
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:.....	19
	ANEXO 1 - CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA - CEP.....	24
	ANEXO 2 - ÍNDICE DE COMORBIDADE DE CHARLSON .....	25
	ANEXO 3 - ESCALA DE PERFORMANCE DE ECOG.....	26
	ANEXO 4 - SAPS 3.....	27
	ANEXO 5 - ESCORE DE SOFA .....	28

## 1 INTRODUÇÃO

O Transplante de Medula Óssea (TMO), também denominado como Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas, é um tratamento potencialmente curativo para doenças hematológicas e de alguns tumores sólidos. Além disso, pode ser indicado para doenças hereditárias e imunológicas.(1)

O TMO consiste na substituição de uma medula óssea doente, ou deficitária, por células normais, com o objetivo de reconstituição de uma nova medula saudável. (1) As células utilizadas para o transplante podem ser obtidas por meio da medula óssea, do sangue periférico ou por sangue do cordão umbilical. O transplante pode ser autogênico (comumente chamado de autólogo), alogênico ou singênico. (2,3)

No transplante autólogo, as células são coletadas previamente do próprio paciente que irá recebê-las. Após a coleta, são armazenadas, e, após a fase de condicionamento são reinfundidas. Já no transplante alogênico, um doador compatível fornecerá as células, ou as mesmas serão coletadas de sangue de cordão umbilical. A compatibilidade pode ocorrer entre membros de uma mesma família, ou não (descrito como aparentado e não aparentado). O transplante singênico ocorre entre gêmeos univitelinos. (2,4)

O TMO foi introduzido para o tratamento de doenças hematológicas por volta da década de 1960. (3) No Brasil, o primeiro TMO foi realizado em 1979, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná. (5)

A combinação de quimioterapia, radioterapia e imunoterapia para a preparação para o TMO é chamada de regime de condicionamento. A escolha do regime ideal é baseada em diversos fatores, como o tipo de transplante (autólogo ou alogênico), diagnóstico de base, estágio da doença, terapias anteriores e comorbidades. (4,6)

Para a escolha do protocolo do regime do condicionamento, espera-se atingir a maior dose tolerável da terapia escolhida, para proporcionar melhor resultado. Agentes que atingem a dose limite de toxicidade na medula óssea são chamados de mieloablativos (MAC) (6). As pesquisas na área têm buscado reduzir a toxicidade dos tratamentos. Um estudo realizado na Califórnia (7) comparou os regimes de Intensidade Reduzida (RIC) com regimes mieloablativos convencionais em pacientes portadores de Linfoma Não Hodgkin. Os autores encontraram mortalidade semelhante nos dois grupos, porém maior chance de recidiva ocorreu para pacientes condicionados com RIC que haviam realizado transplante autólogo prévio.

Sorrer et al (8) compararam os resultados de 220 pacientes submetidos ao TMO alogênico que foram condicionados com regimes mieloablativos (n=68 , 31%) e não mieloablativos (n= 152, 69%), e descreveram que os pacientes com comorbidades têm maior sobrevida após regimes não mieloablativos.

Dessa forma, destacamos que os condicionamentos não mieloablativos (NMA), e os de intensidade reduzida (RIC), podem trazer melhor qualidade de vida, mas o objetivo de erradicação da doença também deve ser atingido para haver maior chance de sucesso no TMO.

(6)

Os avanços tecnológicos na área (melhoria nos processos de radiação, novos medicamentos citotóxicos, imunoterapia) têm conseguido causar menor toxicidade precoce após o regime de condicionamento mieloablativo. Porém, a recidiva da doença oncológica e GVHD (nos transplantes alogênicos) ainda são obstáculos a serem superados. (6)

### **1.1 Cenário de mortalidade dos pacientes submetidos a TMO admitidos na UTI ao longo dos anos**

Alguns estudos (9–11) demonstraram que em comparação com pacientes portadores de neoplasias sólidas, os pacientes com câncer hematológico que são admitidos na UTI têm uma taxa de mortalidade mais alta e uma pior qualidade de vida após a alta da UTI. Dentre os pacientes com neoplasias hematológicas que são encaminhados à UTI, os pacientes submetidos ao TMO são uma população com características especiais.

Os primeiros estudos sobre o assunto, ainda na década de 1990, demonstravam taxas de mortalidade próximas a 100% em pacientes submetidos ao transplante alogênico que necessitavam de ventilação mecânica. (12) No estudo de Rubinfeld e Crawford (13), em pacientes com TMO alogênico e necessidade de ventilação mecânica (VM) entre 1980 e 1992, apenas 6% sobreviveram por mais de 30 dias após a extubação. Após alguns anos, em 1998, Price et al (14) descreveram uma taxa de sobrevivência de 19% dos pacientes que necessitaram de VM em comparação aos que não precisaram.

Nos anos seguintes, em um hospital universitário na Suíça, foram estudados 250 pacientes submetidos ao transplante de medula óssea alogênico no período entre 1998 e 2007 (15) . Desses pacientes, 13% precisaram de internação em UTI, com consequente necessidade de terapias adicionais como drogas vasopressoras, ventilação mecânica e hemodiálise. Dos pacientes que foram para a UTI, a maioria apresentava insuficiência respiratória necessitando

de ventilação mecânica (21, 64%), 14 pacientes necessitaram de suporte de drogas vasopressoras (42%) e nove pacientes necessitaram de terapia renal substitutiva (27%). Dezesesseis pacientes apresentaram insuficiência de múltiplos órgãos com pelo menos dois órgãos envolvidos (48%). Em relação à mortalidade, dos 33 pacientes encaminhados à UTI, 21 morreram na UTI (64%). (15)

Em 2002 foi publicado um estudo americano do Estado de Arkansas (16), que descreveu desfechos de 78 pacientes de TMO autólogo com necessidade de Ventilação mecânica por mais de 24 horas. 26% (n=20) da amostra evoluiu com desmame ventilatório e recebeu alta hospitalar. A sobrevida hospitalar e em 6 meses foi de 32 e 20%, respectivamente. (16). Em um estudo prospectivo multicêntrico de 2001 (17), com 160 (71%) pacientes submetidos ao TMO alogênico e 66 ao TMO autólogo (29%), os autores demonstraram uma probabilidade de morte de 82-96% em pacientes que necessitavam de ventilação mecânica e de até 98-100% se o suporte ventilatório invasivo era combinado com disfunções hepática e renal. (17).

Em 2009, Trinkaus et al, (18) descreveram uma coorte com 1013 pacientes de transplante autólogo. Foram incluídos no estudo 34 indivíduos que foram encaminhados à UTI (3,3%) em um período de 100 dias após o TMO. A mortalidade foi de 38% na UTI, com 13 óbitos. Comparando as características dos pacientes que morreram, 85% deles (n= 11) fizeram uso de Ventilação mecânica. Esta modalidade de suporte orgânico ocorreu em 20 pacientes do estudo (2% da população total). Sepsis foi descrita em 32% (n=11) das admissões na UTI.

Kerhuell et al (19) realizaram um estudo com pacientes diagnosticados com Linfoma, submetidos ao transplante autólogo em um hospital de Paris. De 532 pacientes que fizeram TMO no período analisado (2004 até 2013), 5% (n=27) tiveram indicação de transferência para UTI. 24 pacientes (88%) apresentavam algum tipo de infecção e a mortalidade na UTI foi de 18,5% (n=5). (19)

Um estudo canadense de 2008 (20) avaliou 2.653 pacientes que realizaram TMO ao longo de uma década em Ontário. Desses, 504 receberam cuidados de UTI (n= 264, 52% de TMO alogênico e n= 240, 48% de TMO autólogo). Os resultados demonstraram que a internação em UTI durante hospitalizações subsequentes está associada a alta mortalidade (67%). As taxas de mortalidade nesse período foram similares às aquelas observadas imediatamente após o transplante, mas foram diminuindo lentamente com o tempo decorrido do transplante. As taxas de mortalidade em 1 ano foram mais altas entre os pacientes que necessitaram de tratamentos agressivos na UTI, como ventilação mecânica (87%), cateterização da artéria pulmonar (91%) e hemodiálise (94%). (20) Os autores verificaram que a maioria dos

pacientes morreu no primeiro ano após a internação na UTI. Os pacientes que receberam qualquer procedimento na UTI tiveram maior mortalidade em 1 ano do que aqueles que não receberam o procedimento (87% versus 44%,  $P < 0,0001$ ). A mortalidade em 1 ano foi maior em pacientes que necessitaram de ventilação mecânica (87%), cateterização da artéria pulmonar (91%) e hemodiálise (94%). Dentre os pacientes que necessitaram de ventilação mecânica por 10 dias ou mais, apenas 7% sobreviveram. (20). Os autores dessa coorte (20) descreveram que a mortalidade em 1 ano após admissão na UTI não foi significativamente relacionada ao tipo de transplante (autólogo 70% versus alogênico 66%,  $P = 0,33$ ).

Alguns autores têm reportado melhora na sobrevida de pacientes hematológicos admitidos na UTI. Azoulay et al (21) relataram resultados de 1011 pacientes com doenças hematológicas. Desses, 24,9% haviam feito TMO ( $n=252$ , sendo 107 autólogo e 145 alogênico). A mortalidade hospitalar foi de 39,3%. As taxas de mortalidade no dia 90 e em 1 ano foram 47,5% e 56,7%, respectivamente. Os resultados foram otimistas, considerando que a maioria dos pacientes apresentava pelo menos duas disfunções orgânicas, e a necessidade de ventilação mecânica, drogas vasoativas ou hemodiálise ocorreu em 75% deles. Entretanto, ao realizar análise univariada, uma das variáveis associadas ao aumento da mortalidade hospitalar foi o TMO alogênico (52,4% v 38,3%;  $P = 0,0002$ ). (21)

Lengliné et al. (22) compararam duas coortes de pacientes submetidos ao TMO alogênico internados na UTI entre dois períodos : 1997-2003 e 2004-2011. Ocorreu melhora de sobrevida ao longo do tempo, com mortalidade em UTI de 30% na coorte 2004-2011 versus 52% no período 1997-2003. Em 90 dias e em 1 ano, a mortalidade foi de 51% e 48% na coorte 2004-2011 contra 69 e 67% nos anos anteriores, respectivamente. (22)

Um estudo brasileiro (23) realizado com pacientes portadores de neoplasias hematológicas, em um Hospital universitário em Minas Gerais, descreveu uma coorte de 157 pacientes. Os autores descreveram que 47 (29,9%) foram submetidos à intubação nas primeiras 24 horas de UTI, e a mortalidade na UTI e hospitalar, respectivamente, foi de 47,8% e 73,2%.

Uma recente revisão americana descreveu que aproximadamente 15% dos pacientes submetidos ao TMO necessitam de cuidados intensivos, sendo sepse e insuficiência respiratória as principais causas de gravidade. (24)

Até o momento, nenhum estudo brasileiro, propôs-se a avaliar a epidemiologia e os desfechos de longo prazo de pacientes submetidos a transplante de medula óssea que necessitem de cuidados intensivos no período de indução ou após a realização do transplante.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Descrever as características clínicas e a evolução de pacientes com câncer hematológico e tumores sólidos que foram submetidos ao transplante de medula óssea, admitidos nas Unidades de Terapia Intensiva do AC Camargo no período entre Setembro/2009 à Dezembro/2018.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Descrever a sobrevida global dos pacientes submetidos à TMO e que foram internados na UTI no período analisado;
- Descrever as taxas de mortalidade dos pacientes na UTI, no hospital, e em 1 ano;
- Comparar a sobrevida em 1 ano de pacientes submetidos ao transplante autólogo e ao transplante alogênico.

## **3 METODOLOGIA**

### **3.1 Tipo de estudo**

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva, baseado na coleta de dados de prontuários de pacientes, com abordagem quantitativa dos dados.

A descrição deste estudo foi seguida de acordo as orientações do STROBE (29), um guia de estudos observacionais em epidemiologia.

### **3.2 Local do estudo e amostra**

O estudo foi realizado com dados dos prontuários de pacientes admitidos nas UTIs do AC Camargo Câncer Center no período entre Setembro/2009 à Dezembro/2018.

Foram incluídos no estudo os pacientes acima de 18 anos que foram submetidos ao transplante de medula óssea, autólogo e alogênico, realizados no AC Camargo Câncer Center e que internaram na UTI, por qualquer motivo, no prazo de até 1 ano após a realização do

transplante de medula óssea. Caso o paciente apresentasse mais de uma passagem pela UTI, mesmo em outra internação hospitalar, somente a primeira foi considerada para análise.

### 3.3 Coleta de dados

Através de um levantamento de dados pelo SISTEMA MV de todos os pacientes admitidos na UTI no período citado anteriormente, foi gerada uma Planilha Eletrônica (Microsoft Excel 2013 para Windows) O desfecho hospitalar e em 1 ano foi coletado diretamente do prontuário eletrônico, pelo Sistema Tasy.

Dentre os dados contidos neste documento, foram selecionadas as seguintes variáveis:

- I. Relacionadas ao perfil do paciente: Sexo, Idade.
- II. Relacionadas à Neoplasia: Tipo de neoplasia
- III. Comorbidades: Hipertensão arterial, Diabetes Mellitus, Insuficiência cardíaca congestiva, Histórico de infarto agudo do miocárdio, Histórico de acidente vascular cerebral, Hemiplegia, Demência, Doença vascular periférica, DPOC, Insuficiência renal crônica, AIDS, Doença hepática, Doença do tecido conjuntivo, Doença ulcerosa péptica. Também foi calculado o índice de Comorbidade de Charlson. (ICC). (25) (Anexo 2)
- IV. Relacionadas ao Transplante de Medula Óssea: Regime condicionamento (mieloablativo ou não mieloablativo), o tipo do transplante (autólogo ou alogênico), idade na realização do transplante, se o paciente foi submetido a mais de um transplante, e se o receptor apresentou doença enxerto versus hospedeiro (DECH), ou *Graft Versus Host Disease* (GVHD).
- V. Relacionadas à internação na UTI: Origem (pronto socorro, enfermaria ou centro cirúrgico), tipo de internação (clínica, cirurgia eletiva ou cirurgia de urgência), causa da internação.
- VI. Relacionadas à gravidade e status do paciente: ECOG (Escala de performance do *Eastern Cooperative Oncology Group*) (26) (Anexo 3) , SAPS (*Simplified Acute Physiology Score*) 3 (27) (Anexo 4) , SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) (28) (Anexo 5) nos primeiros 7 dias de internação.
- VII. Descrição das complicações desenvolvidas na UTI. Ocorrência de Delirium, necessidade de ventilação mecânica invasiva, terapia de substituição renal, vasopressores.
- VIII. Desfecho na UTI, hospital e em 1 ano.

## IX. Sobrevida global

### 3.4 Análise estatística

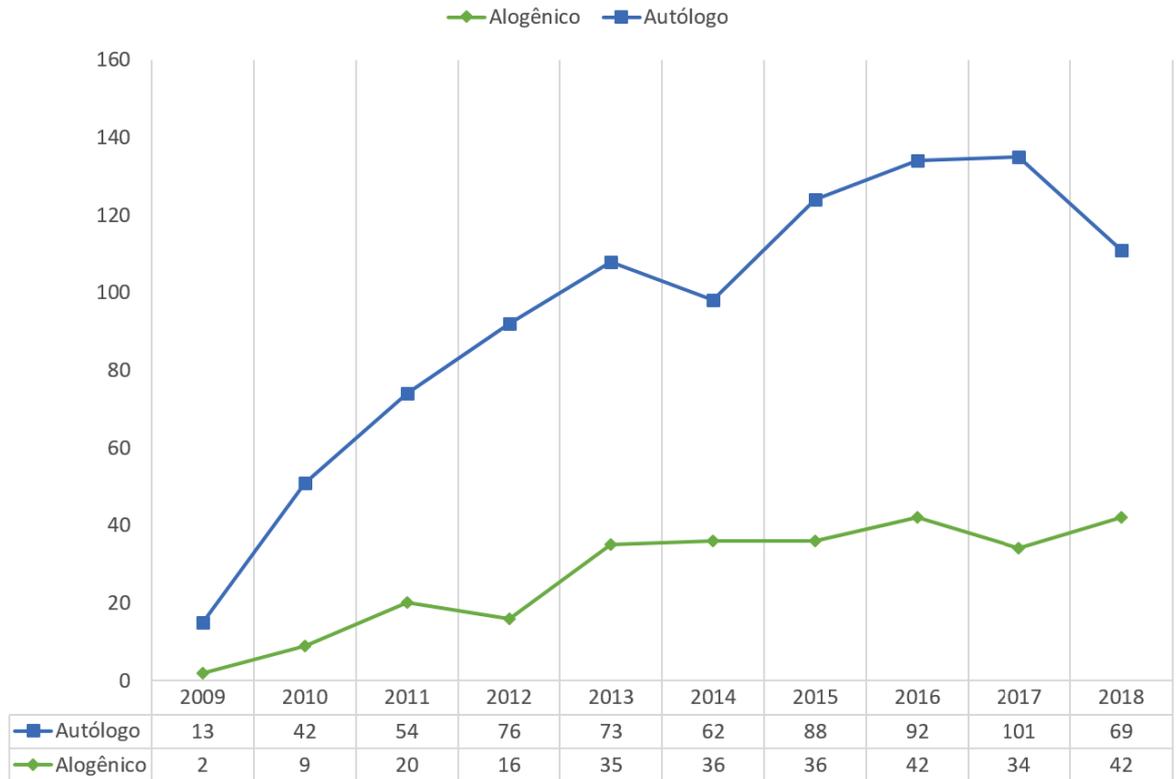
Os dados são apresentados como frequências (porcentagens) para variáveis categóricas e como medianas (intervalo interquartil [IIQ]) para variáveis contínuas. Foi utilizado o teste de qui-quadrado para variáveis categóricas e o teste de Mann – Teste de Whitney para variáveis contínuas, para comparar dois grupos.

Utilizamos gráficos de Kaplan-Meier e teste de Log-Rank para analisar diferenças nas curvas entre a sobrevida dos pacientes submetidos ao transplante autólogo e transplante alogênico. Também fizemos o modelo de regressão de Cox para avaliar o impacto do transplante autólogo versus o transplante alogênico na sobrevida de 1 ano, sem e com ajuste para a idade do paciente e valor de SOFA à admissão. A suposição de proporcionalidade de risco foi verificada usando-se o método de resíduos de Schoenfeld. Nós calculamos o hazard ratio (HR) e o intervalo de confiança de 95% (IC 95%) para os dois modelos. Usamos a versão R 4.1.1 (R Core Team, 2016) para todas as análises, com os seguintes pacotes: survival, survminer e ggplot2.

### 3.5 Análise do comitê de ética

O presente estudo é um subestudo do projeto “Epidemiologia e Prognóstico dos Pacientes com Câncer na UTI”, de responsabilidade do Dr. Antônio Paulo Nassar Junior, aprovado pelo CEP e registrado sob o número 2521/18F. (Anexo 1)

#### 4 RESULTADOS



**Figura 1: Número de pacientes submetidos ao TMO no AC Camargo durante o período do estudo**

No período do estudo, foram realizados de 942 transplantes de medula, sendo 670 (61,1%) TMO autólogos e 272 (28,9%) TMO alogênicos (Figura 1). Um total de 192 pacientes identificados como TMO neste período foram admitidos à UTI, mas 14 ainda estavam no período de mobilização e não haviam ainda recebido o TMO e 61 haviam sido submetidos ao TMO há mais de um ano. Assim, houve 117 admissões de pacientes que receberam o TMO há menos de um ano. Estas admissões representaram 0,4% de todas as admissões à UTI no período (Figura 2).

Das 117 admissões, 34 foram excluídas para este estudo, por se tratarem de readmissões ( $n = 33$ ; 28,2%) e pacientes menores de 18 anos ( $n = 1$ ; 0,5%). Assim, um total de 83 pacientes foram incluídos no estudo (Figura 2), sendo 57 (68,7%) após TMO autólogo e 26 (31,3%) após

TMO alogênico. A mediana de intervalo entre a realização do TMO e a admissão na UTI, foi de 12 (7-94) dias.



**Figura 2: Fluxograma do estudo**

#### 4.1 Descrição da coorte

**Tabela 1: Características e desfechos dos pacientes submetidos ao TMO admitidos na UTI**

	Total (N = 83)	TMO Autólogo (N = 57)	TMO Alogênico (N = 26)	P
<i>Sexo</i>				0.47
Feminino	43 (51.8)	28 (49.1)	15 (57.7)	
Masculino	40 (48.2)	29 (50.9)	11 (42.3)	
<i>Idade (anos)</i>	55.3 (38.5-61.1)	57.8(45.6 -62.4)	43.2(24.7-58.2)	<0.01
<i>Comorbidades</i>				

Hipertensão arterial	28 (33.7)	36 (63.2)	7 (26.9)	0.38
Diabetes mellitus	12 (14.5)	8 (14.0)	4 (15.4)	0.87
Insuficiência cardíaca	8 (9.6)	7 (12.3)	1 (3.8)	0.31
Doença arterial coronariana	5 (6.0)	5 (8.8)	0	0.12
Doença vascular periférica	4 (4.8)	4 (7.0)	0	0.17
Doença pulmonar obstrutiva crônica	7 (8.4)	6 (10.5)	1 (3.8)	0.31
Doença renal crônica	7 (8.4)	5 (8.8)	2 (7.7)	0.87
Índice de comorbidades de Charlson	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	0.38
<i>Neoplasia de base</i>				<0.01
Mieloma múltiplo	28 (33.7)	27 (47.4)	1 (3.8)	
Linfoma Não Hodgkin	18 (21.7)	13 (22.8)	5 (19.2)	
Linfoma Hodgkin	18 (21.7)	16 (28.1)	2 (7.7)	
Leucemia linfocítica aguda	7 (8.4)	0	7 (26.9)	
Leucemia mielóide aguda	7 (8.4)	0	7 (26.9)	
Leucemia mielóide crônica	2 (2.4)	0	2 (7.7)	
Outras neoplasias	3 (3.6)	1 (1.8)	2 (7.7)	
<i>ECOG</i>				0.44
0	23 (27.7)	19 (33.3)	4 (15.4)	
1	24 (28.9)	14 (24.6)	10 (38.5)	
2	17 (20.5)	12 (21.1)	5 (19.2)	
3	7 (8.4)	4 (7.0)	3 (11.5)	
4	12 (14.5)	8 (14.0)	4 (15.4)	
<i>Regime de condicionamento</i>				
Mieloablativo	76 (91.6)	57 (100)	19 (73)	
Não mieloablativo	7 (8.4)	0	7 (27)	
<i>Origem da admissão</i>				0.59
Enfermaria	66 (79.5)	47 (82.5)	19 (73.1)	
Emergência	15 (18.1)	9 (15.8)	6 (23.1)	
Centro cirúrgico	2 (2.4)	1 (1.8)	1 (3.8)	
<i>Tipo da admissão</i>				0.67
Clínica	80 (96.4)	55 (96.5)	25 (96.1)	
Cirúrgica	3 (3.6)	2 (3.5)	1 (3.9)	
<i>Motivo da admissão</i>				<0.01
Sepse	34 (41.0)	27 (47.4)	7 (26.9)	
Insuficiência respiratória aguda	28 (33.7)	16 (28.1)	12 (46.2)	

Cardiovascular	13 (15.7)	12 (21.1)	1 (3.8)	
Neurológica	10 (12.0)	5 (8.8)	5 (19.2)	
Insuficiência renal aguda	4 (4.8)	3 (5.3)	1 (3.8)	
<i>SAPS 3</i>	80.5 (65-86)	82 (68-86)	75 (64.5-82.5)	0.16
<i>SOFA DI</i>	5 (3-6)	5 (3,5-6)	5 (3-6)	0.68
<i>Apresentou Delirium</i>	16 (19.3)	12(21.1)	4 (15.4)	
<i>Necessidade de suporte orgânico</i>				
Vasopressores	35 (42.2)	22 (38.6)	13 (50.0)	0.68
Ventilação não invasiva	27 (32.5)	16 (28.1)	11 (42.3)	0.32
Ventilação invasiva	25 (30.1)	12 (21.1)	13 (50.0)	0.01
Terapia de substituição renal	12 (14.5)	7 (12.3)	5 (19.2)	0.60
Mortalidade na UTI	17 (20.5)	7 (12.3)	10 (38.5)	<0.01
Tempo de permanência na UTI (dias)	4 (2-8)	3 (2-7)	4.5 (1-11.25)	0.62
Mortalidade hospitalar	27 (32.5)	12 (21.1)	15 (57.7)	<0.01
Tempo de permanência hospitalar (dias)	19 (12-29)	19 (13-26)	20.5 (11-42.5)	0.51
Mortalidade em um ano	39 (47)	21 (36.8)	18 (69.2)	<0.01

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. TMO: Transplante de medula óssea. SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score 3. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

O tipo de neoplasia hematológica mais encontrada em nossa coorte foi o Mieloma Múltiplo (n=28, 33,7%), seguido por Linfoma não Hodgkin (n=18, 21,7%), Linfoma de Hodgkin (n=18, 21,7%), Leucemia Linfocítica Aguda (n= 7, 8,4%), Leucemia Mielóide Aguda (n=7, 8,4%), Leucemia Mielóide Crônica (n=2, 2,4%) e outros tumores (n=3, 3,6%).

As neoplasias que mais frequentemente levaram ao TMO autólogo foram Mieloma Múltiplo (n=27, 47,4%) e os linfomas (n = 29, 50,9%). As leucemias agudas e crônicas foram as principais indicações do transplante alogênico (n= 16, 19,2%) (Tabela 1).

A maioria dos pacientes dos dois grupos (n= 47, 56%) apresentava funcionalidade preservada ou pouco comprometida (isto é, ECOG 0 ou 1).

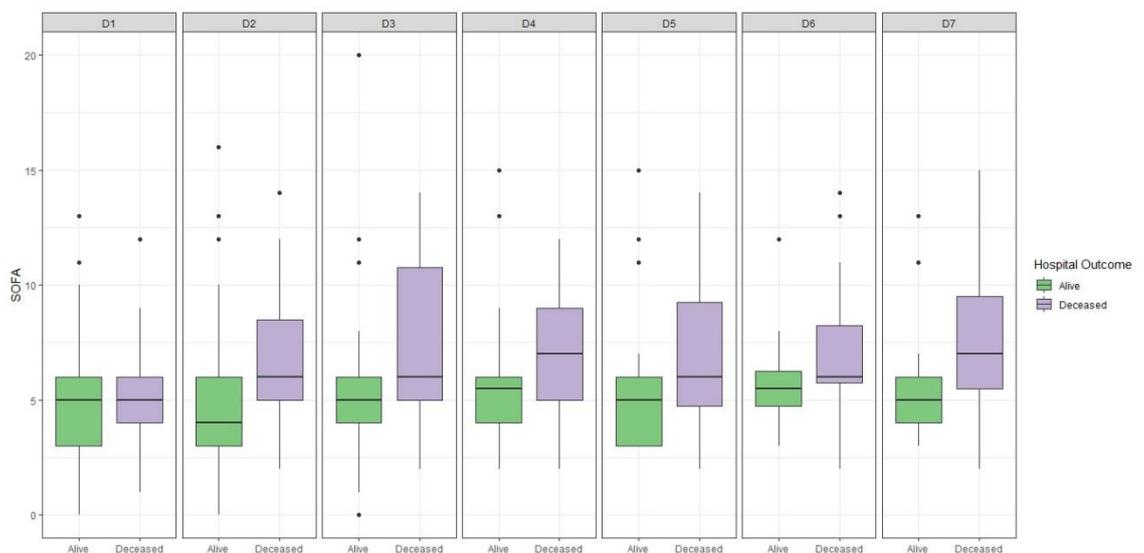
O regime de condicionamento mieloablativo foi usado para todos os pacientes submetidos a TMO autólogo e para a maioria (n = 19; 73%) dos submetidos a TMO alogênico (n= 76, 91,6%).

O setor de origem da admissão na UTI foi principalmente a Enfermaria nos dois tipos de transplante: (n=47, 82,5%) no autólogo e (n=19, 73,1%) no alogênico. A maioria das admissões ocorreu por motivos clínicos tanto para pacientes submetidos a TMO autólogo (n=55, 96,5%) quanto para pacientes submetidos a TMO alogênico (n=25, 96,1%). Em relação às razões clínicas de admissão, vimos uma diferença entre os tipos de TMO: os pacientes do TMO autólogo internaram principalmente por Sepses (n=27, 47,4%), já os do TMO alogênico internaram principalmente por Insuficiência respiratória aguda (n=12, 46,2%).

A ocorrência de Delirium foi descrita em 21,1% (n=12) no grupo dos pacientes de transplante autólogo e por 15,4% (n=4) de transplante alogênico.

As medidas de suporte orgânico durante a internação na UTI foram realizadas mais frequentemente em pacientes submetidos a TMO alogênico: 13 pacientes (50%) fizeram uso de drogas vasopressoras, 11 (42,3%), de ventilação não invasiva, 13 (50%), foram submetidos à ventilação invasiva e 5 (19,2%) realizaram terapia de substituição renal (Tabela 1).

A figura 3 ilustra a evolução da pontuação de SOFA na primeira semana de internação de UTI. Os pacientes que vieram a falecer à alta hospitalar (roxo) apresentam pontuações mais elevadas que os que sobreviveram (verde) à internação a partir do segundo dia de internação na UTI.



**Figura 3: Comparação do desfecho da internação com o score de SOFA da primeira semana de UTI.**

O tempo de permanência na UTI, em dias, apresentou uma mediana de 4,5 (1-11,25) nos pacientes de TMO alogênico e de 3 (2-7) nos pacientes de TMO autólogo (Tabela 1).

Dentre os pacientes que foram submetidos a TMO alogênico, 16 (61,6%) tiveram GVHD. A pele foi o órgão mais acometido pela doença, em 13 pacientes (50%), seguida pelo Trato Gastrointestinal (n= 8, 30,1%), Pulmão (n=3, 11,5%) e Fígado (n=2, 7,7%). (Tabela 2) Além dos pacientes com GVHD descritos na tabela, outros 3 (11,5%) pacientes tinham suspeita de GVHD hepático ou pulmonar, porém não foi possível realização de biópsia para confirmação.

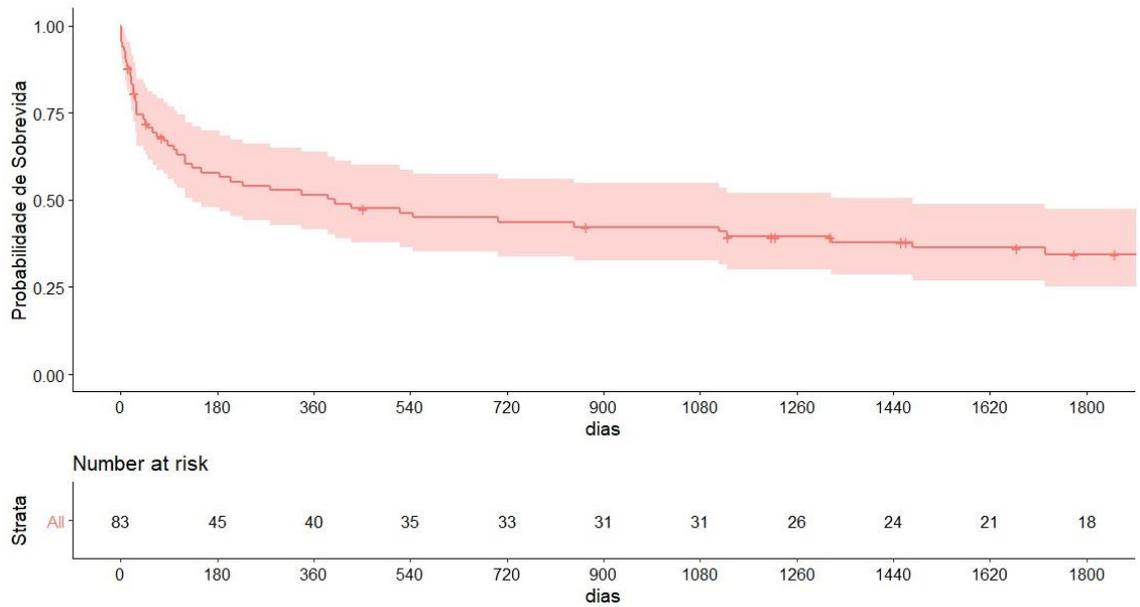
#### 4.2. Mortalidade na UTI, hospitalar e em 1 ano e sobrevida global

A mortalidade na UTI foi de 38,5% (n=10) no grupo de TMO alogênico e 12,3% (n=7) de TMO autólogo ( $p<0,01$ ). Mortalidade hospitalar também foi maior para o grupo alogênico (n=15, 57,7%) versus (n=12, 21,1%) no autólogo ( $p<0,01$ ). Após um ano da alta da UTI, a mortalidade foi de 21 (36,8%) nos pacientes de TMO autólogo e 18 (69,2%) no TMO alogênico. (Tabela 1).

**Tabela 2: Ocorrência e sistemas acometidos pelo GVHD**

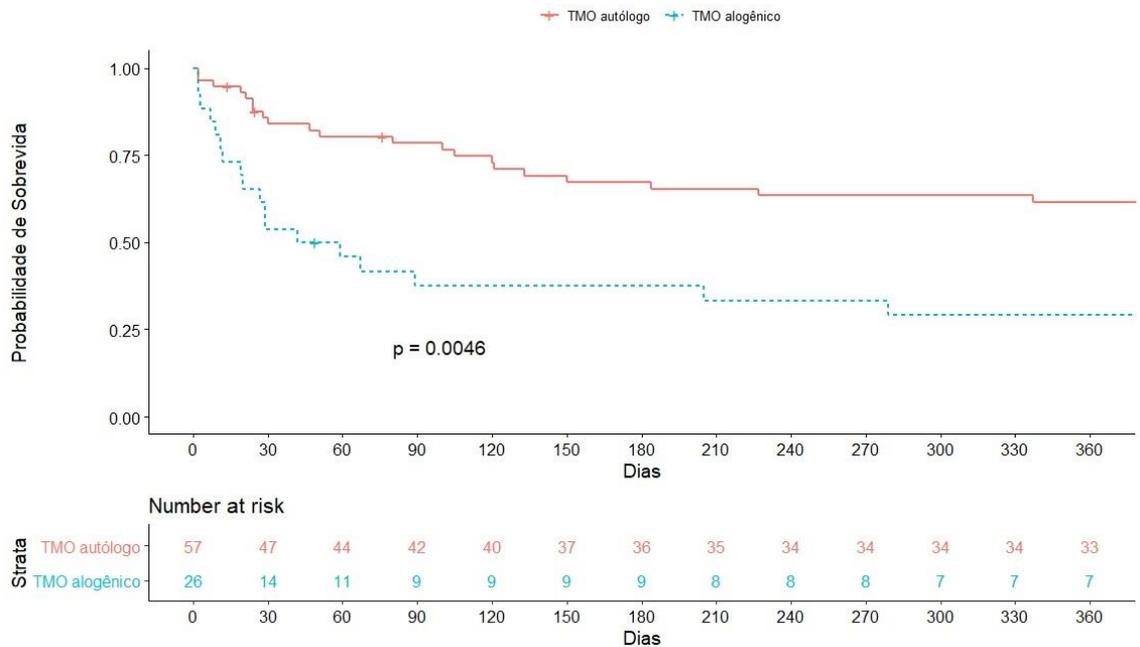
	<b>TMO alogênico (n=26)</b>
Desenvolveu <i>GVHD</i>	16 (61.6)
Mais de um órgão acometido pelo <i>GVHD</i>	7 (27%)
Órgão acometido pelo <i>GVHD</i>	
<b>Pele</b>	13 (50%)
<b>TGI</b>	8 (30,1%)
<b>Pulmão</b>	3 (11,5%)
<b>Fígado</b>	2 (7,7%)

TGI= Trato Gastrointestinal



**Figura 4: Sobrevida global dos indivíduos do estudo**

A mediana de sobrevida dos pacientes após a admissão na UTI foi de 400 dias. (IC 95% 133 – 1476) (figura 4).



**Figura 5: Curvas de sobrevida comparando os tipos de transplantes autólogo e alogênico**

A mediana de sobrevida após a admissão na UTI foi de 50,5 (IC 95%, 20 – 430) dias para receptores de TMO alogênico e 1115 (IC 95%, 337 – NA) dias para receptores de TMO autólogo (Figura 5).

O transplante alogênico foi associado a um aumento de mortalidade em um ano, tanto no modelo não ajustado [HR = 2,79 (IC=95%, 1,48-5,26)] quanto no modelo ajustado para a idade e SOFA da admissão [HR ajustado = 2,62 (IC95%, 1,29-5,31)].

## 5 DISCUSSÃO

O presente estudo descreveu as características e os desfechos de pacientes submetidos a TMO encaminhados para a UTI do único Câncer Center no Brasil. De um total de 942 pacientes transplantados no período, 83 (8,8%) foram admitidos na UTI durante o primeiro ano após o procedimento, sendo 57 de 670 pacientes submetidos a TMO autólogo (8,5%) e 26 de 272 pacientes submetidos a TMO alogênico (9,5%). Os pacientes admitidos à UTI após TMO autólogo eram mais idosos e tinham como principal causa de admissão sepse. Os pacientes admitidos à UTI após TMO alogênico eram mais jovens e tinham como principal causa de admissão insuficiência respiratória aguda. Estes pacientes tiveram tempos de internação na UTI e no hospital mais prolongados, bem como maiores taxas de mortalidade na UTI e hospitalar. O tempo de sobrevida dos pacientes admitidos após TMO alogênico foi também significativamente menor.

Estudos prévios, envolvendo principalmente pacientes submetidos a TMO alogênico, mostraram taxas de admissão à UTI pouco superiores às nossas. Um estudo espanhol de 2015(30) encontrou valores próximos. Os autores descreveram que 10,5% dos pacientes submetidos ao transplante de medula necessitaram de UTI. Outros autores (31) observaram uma necessidade de internação em UTI de 13,7%. Nesse estudo australiano (31), foi descrita uma amostra de 146 admissões, sendo 123 pacientes. Por outro lado, a maioria da coorte foi submetida ao transplante alogênico (n = 107, 75%). Outros autores (15) utilizaram uma coorte com 250 pacientes, apenas utilizando pacientes de transplante alogênico também obtiveram um valor de 13% de encaminhamento para a UTI. Os poucos estudos (19,20,32) que avaliaram admissões de pacientes submetidos à TMO autólogo encontraram taxas de cerca de 5%, menores que as nossas.

TMO autólogo e alogênico são tratamentos diferentes, com indicações e seleção de pacientes diferentes. Assim, a resultados agregando os dois tipos de TMO devem ser interpretados com cautela. (33) Estudos prévios sugeriram que a realização do transplante alogênico está associada a piores prognósticos comparando com o transplante autólogo (34) , e nosso estudo corrobora com essa informação. Alguns autores também compararam a mortalidade do TMO autólogo versus alogênico. Huynh et al (35) descreveram que o tipo de transplante autólogo está associado com maior chance de sobrevida na alta da UTI em relação ao alogênico (61% versus 38% ,  $p = 0,005$ ). Essa diferença também foi descrita por Yadav et al. (36) , que utilizaram uma coorte de 75 pacientes submetidos a TMO alogênico e 58 submetidos a transplante autólogo e que desenvolveram Síndrome do desconforto respiratório agudo grave. Dentre os resultados, foi relatada mortalidade hospitalar de 72% nos receptores alogênicos versus 38% nos receptores autólogos ( $p < 0,001$ ). (36) Tais dados são semelhantes aos resultados encontrados por nosso estudo. No entanto, um grande estudo de coorte canadense (20) não encontrou diferenças de mortalidade entre os grupos de TMO autólogo e alogênico.

Os avanços na oncologia e na terapia intensiva têm sido fundamentais para melhora da expectativa de vida de pacientes graves com câncer. Uma revisão sistemática de 2016 (37) demonstrou que o desenvolvimento de regimes de condicionamento de intensidade reduzida, admissão precoce na UTI e aumento do uso de ventilação não invasiva, combinados com avanços gerais na hematologia, no TMO e na gestão da UTI contribuíram para melhorar o resultado das taxas de mortalidade. Uma recente meta-análise de dados individuais (38), que avaliou 7354 pacientes, mostrou que a mortalidade hospitalar diminuiu continuamente ao longo do tempo em pacientes graves com câncer, porém essa melhora não ocorreu para receptores de TMO alogênico (38). Saillard (32) descreve que o transplante alogênico continua sendo associado a maiores taxas de mortalidade, e em relação aos pacientes com GVHD ativo que necessitam de ventilação mecânica, não houve melhora de prognóstico (37).

Diante desse cenário sombrio encontrado nos pacientes submetidos ao transplante alogênico, existem ferramentas que podem ser utilizadas para predizer o desfecho desse grupo. Alguns estudos (39,40) apresentam índices de avaliação das comorbidades associadas a piores resultados, e fatores que indicavam maior chance de óbito, exclusivamente para TMO alogênico. Um estudo brasileiro (41) validou um desses instrumentos, e concluiu que o mesmo pode ser utilizado como ferramenta de tomada de decisão de pacientes com doenças oncohematológicas, independentemente do tipo de transplante.

Além da alta mortalidade, os estudos sugerem que os sobreviventes do TMO têm alterações significativas na qualidade de vida (42). Um recente estudo brasileiro que avaliou pacientes submetidos ao TMO autólogo e alogênico demonstrou que a fase da pancitopenia e a pré-alta foram os momentos de maior comprometimento de qualidade de vida relacionada à saúde (42). Um estudo australiano (43) relatou que sobreviventes do TMO alogênico apresentavam dificuldade para ter uma boa QVRS (Qualidade de vida relacionada à saúde). Foram descritas situações como: redução de oportunidades de trabalho, com conseqüente redução de renda, diminuição da rede social e de relacionamentos afetivos. Os autores (43) verificaram que a alteração da QVRS ocorre não apenas durante o tratamento do transplante, mas as conseqüências são sentidas durante toda a vida. Um estudo realizado na Espanha (44) concluiu que o tipo de TMO (autólogo ou alogênico) não influencia na QVRS, independente do momento que foi feita a avaliação. Devido ao caráter retrospectivo do presente estudo, não pudemos avaliar a qualidade de vida dos pacientes que sobreviveram à internação da UTI no longo prazo.

Nosso estudo tem algumas limitações. Primeiramente, ele foi realizado em um centro único, portanto também encontramos impossibilidade de generalização e extrapolação de dados. Além disso, pudemos descrever as características e os desfechos de uma amostra pequena de pacientes. No entanto, esta tem sido uma limitação de diversos estudos, já que poucos são multicêntricos. (20) Apesar de tratar-se de um hospital de grande porte, o principal fluxo de pacientes do AC Camargo é de cirurgias oncológicas, sendo que no ano de 2018 foram realizadas 23124 cirurgias (45). Considerando transplante de medula óssea, nesse mesmo ano de 2018 foram 111 procedimentos. O desenho do estudo (coorte retrospectiva) também é um importante limitante deste estudo, devido à perda de dados em prontuários. A coleta de dados retrospectiva pode, ainda, gerar viés de informação e a inabilidade para controlar variáveis de confusão.

## **6 CONCLUSÃO**

Menos de 10% dos pacientes submetidos a TMO são admitidos à UTI um ano após a sua realização. No entanto, estes pacientes apresentam altas taxas de mortalidade a longo prazo. Avanços na área sugerem que a mortalidade de pacientes hematológicos graves vem diminuindo com o passar dos anos, e cada vez mais dispomos de melhores recursos para o

manejo de doenças hematológicas, porém o transplante alogênico continua apresentando piores resultados mesmo considerando os avanços da área. A admissão após um TMO alogênico associa-se a maior mortalidade, mesmo quando se leva em conta a diferença de idade dos pacientes em relação àqueles que receberam um TMO autólogo. Futuros estudos devem, idealmente, ser multicêntricos e identificar preditores de mortalidade nos dois tipos de TMO para que se possam estabelecer diretrizes de tratamento e alinhar expectativas com pacientes, familiares e hematologistas.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Voltarelli J, Pasquini R, ETT O. Transplante de células-tronco hematopoiéticas. São Paulo: Atheneu; 2009.
2. INCA. Transplante de células tronco - hematopoéticas. In: Ações de enfermagem para o controle do câncer. 3a edição. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2008. p. 472–504.
3. Garbin LM. Medidas utilizadas na prevenção de infecções em transplante de células-tronco hematopoéticas: evidências para a prática. Universidade de São Paulo; 2010.
4. Bazinet A, Popradi G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Curr Oncol.* 2019;26(3):187–91.
5. Voltarelli JC, Stracieri ABPL. Aspectos Imunológicos Dos Transplantes De. *Med Ribeirão Preto.* 2000;33:443–62.
6. Soiffer R. Hematopoietic stem cell transplantation. 2nd ed. New Jersey: Humana Press; 2008. 321–337 p.
7. Rodriguez R, Nademanee A, Ruel N, Smith E, Krishnan A, Popplewell L, et al. Comparison of Reduced-Intensity and Conventional Myeloablative Regimens for Allogeneic Transplantation in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(12):1326–34.
8. Sorror ML, Storer BE, Maloney DG, Sandmaier BM, Martin PJ, Storb R. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative or myeloablative conditioning regimens for treatment of lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2008;111(1):446–52.
9. Schellongowski P, Sperr WR, Wohlfarth P, Knoebl P, Rabitsch W, Watzke HH, et al. Critically ill patients with cancer: Chances and limitations of intensive care medicine - A narrative review. *ESMO Open.* 2016;1(5):1–6.
10. Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y, Vincent J-L. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Crit Care.* 2009;13(1):R15.
11. Oeyen SG, Benoit DD, Annemans L, Depuydt PO, Van Belle SJ, Troisi RI, et al. Long-term outcomes and quality of life in critically ill patients with hematological or solid malignancies: a single center study. *Intensive Care Med.* 2013 May;39(5):889–98.
12. Faber-Langendoen K, Caplan AL, McGlave PB. Survival of adult bone marrow transplant patients receiving mechanical ventilation: a case for restricted use. *Bone*

- Marrow Transplant. 1993 Nov;12(5):501–7.
13. Rubenfeld GD, Crawford SW. Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case for evidence-based guidelines. *Ann Intern Med.* 1996 Oct;125(8):625–33.
  14. Price KJ, Thall PF, Kish SK, Shannon VR, Andersson BS. Prognostic indicators for blood and marrow transplant patients admitted to an intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Sep;158(3):876–84.
  15. Benz R, Schanz U, Maggiorini M, Seebach JD, Stussi G. Risk factors for ICU admission and ICU survival after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(1):62–5.
  16. Khassawneh BY, White Jr. P, Anaissie EJ, Barlogie B, Hiller FC. Outcome From Mechanical Ventilation After Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Chest* [Internet]. 2002 Jan 1;121(1):185–8. Available from: <https://doi.org/10.1378/chest.121.1.185>
  17. Bach PB, Schrag D, Nierman DM, Horak D, White PJ, Young JW, et al. Identification of poor prognostic features among patients requiring mechanical ventilation after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2001 Dec;98(12):3234–40.
  18. Trinkaus MA, Lapinsky SE, Crump M, Keating A, Reece DE, Chen C, et al. Predictors of mortality in patients undergoing autologous hematopoietic cell transplantation admitted to the intensive care unit. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(5):411–5.
  19. Kerhuel L, Amorim S, Azoulay E, Thiéblemont C, Canet E. Clinical features of life-threatening complications following autologous stem cell transplantation in patients with lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2015 Nov 2;56(11):3090–5.
  20. Scales DC, Thiruchelvam D, Kiss A, Sibbald WJ, Redelmeier DA. Intensive care outcomes in bone marrow transplant recipients: A population-based cohort analysis. *Crit Care.* 2008 Jun 11;12(3).
  21. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013 Aug;31(22):2810–8.
  22. Lengliné E, Chevret S, Moreau AS, Pène F, Blot F, Bourhis JH, et al. Changes in intensive care for allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow*

- Transplant. 2015 Jun 4;50(6):840–5.
23. Barreto LM, Torga JP, Coelho SV, Nobre V. Main characteristics observed in patients with hematologic diseases admitted to an intensive care unit of a Brazilian university hospital. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27(3):212–9.
  24. Fornwalt RA, Brigham EP, Scott Stephens R. Critical Care of Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Crit Care Clin* [Internet]. 2021 Jan 1;37(1):29–46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2020.08.002>
  25. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.
  26. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 1982;5(6). Available from: [https://journals.lww.com/amjclinicaloncology/Fulltext/1982/12000/Toxicity\\_and\\_response\\_criteria\\_of\\_the\\_Eastern.14.aspx](https://journals.lww.com/amjclinicaloncology/Fulltext/1982/12000/Toxicity_and_response_criteria_of_the_Eastern.14.aspx)
  27. Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3-- From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*. 2005 Oct;31(10):1345–55.
  28. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* [Internet]. 1996;22(7):707–10. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF01709751>
  29. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344–9.
  30. Corcía Palomo Y, Knight Asorey T, Espigado I, Martín Villén L, Garnacho Montero J. Mortality of Oncohematological Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation Admitted to the Intensive Care Unit. In: *Transplantation Proceedings*. Elsevier USA; 2015. p. 2665–6.
  31. Agarwal S, O'Donoghue S, Gowardman J, Kennedy G, Bandeshe H, Boots R. Intensive care unit experience of haemopoietic stem cell transplant patients. *Intern Med J*. 2012

- Jul;42(7):748–54.
32. Jenkins P, Johnston LJ, Pickham D, Chang B, Rizk N, Tierney DK. Intensive Care Utilization for Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Nov 1;21(11):2023–7.
  33. Lengliné E, Mirouse A, Azoulay E. Top ten tips for the management of critically ill hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Intensive Care Med* [Internet]. 2019;45(3):384–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05587-0>
  34. Afessa B, Azoulay E. Critical care of the hematopoietic stem cell transplant recipient. *Crit Care Clin*. 2010 Jan;26(1):133–50.
  35. Huynh TN, Weigt SS, Belperio JA, Territo M, Keane MP. Outcome and Prognostic Indicators of Patients with Hematopoietic Stem Cell Transplants Admitted to the Intensive Care Unit. *J Transplant*. 2009;2009:1–8.
  36. Yadav H, Nolan ME, Bohman JK, Cartin-Ceba R, Peters SG, Hogan WJ, et al. Epidemiology of acute respiratory distress syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Crit Care Med*. 2016 Jun 1;44(6):1082–90.
  37. Saillard C, Blaise D, Mokart D. Critically ill allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients in the intensive care unit: Reappraisal of actual prognosis. Vol. 51, *Bone Marrow Transplantation*. Nature Publishing Group; 2016. p. 1050–61.
  38. Darmon M, Bourmaud A, Georges Q, Soares M, Jeon K, Oeyen S, et al. Changes in critically ill cancer patients' short-term outcome over the last decades: results of systematic review with meta-analysis on individual data. *Intensive Care Med*. 2019 Jul;45(7):977–87.
  39. Gratwohl A, Stern M, Brand R, Apperley J, Baldomero H, De Witte T, et al. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective analysis. *Cancer*. 2009;115(20):4715–26.
  40. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: A new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912–9.
  41. Pitombeira BS, Paz A, Pezzi A, Amorin B, Valim V, Laureano A, et al. Validation of the EBMT Risk Score for South Brazilian Patients Submitted to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Res*. 2013;2013:1–7.
  42. Vinicius J, Felix C, Ricardo P, Guimarães B. Qualidade de vida e alterações no domínio social de transplantados de células-tronco hematopoéticas. 2021;74(1):1–9.

43. Dyer G. The experience of long-term survival following allogeneic blood and marrow transplant ( BMT ) in New South Wales ( NSW ), Australia . 2019;
44. Ruiz Seixas M, Rodríguez LL, Praena Fernández JM, Vázquez Moncada M, Quijano-Campos JC. Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos . Vol. 23, Index de Enfermería . scielo.es ; 2014. p. 209–13.
45. AC Camargo Cancer Center. Relatório de Sustentabilidade 2019 - AC Camargo Cancer Center [Internet]. Media Capital. 2020. p. 136. Available from: [https://www.accamargo.org.br/sites/default/files/2020-08/ACCamargo\\_RS2019.pdf](https://www.accamargo.org.br/sites/default/files/2020-08/ACCamargo_RS2019.pdf)

**ANEXO 1 - CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA - CEP**

São Paulo, 09 de abril de 2019.

Ao

**Dr. Antônio Paulo Nassar Junior**

**Aluno: Letícia Vicentin Finencio Archanjo (Mestrado)**

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 2521/18F

**“PERFIL DOS PACIENTES COM NEOPLASIAS HEMATOLOGICAS  
SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CELULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS  
ADMITIDOS NA UTI DO AC CAMARGO CANCER CENTER.”**

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente – A.C.Camargo Câncer Center, em sua última reunião de 09/04/2019, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 26/02/2019, **tomaram conhecimento e aprovaram** o seguinte documento:

Solicitação de dispensa da submissão da documentação obrigatória e análise ética do projeto acima mencionado por se tratar de um projeto afiliado ao temático: "Epidemiologia e Prognóstico dos Pacientes com Câncer Admitidos em Unidade de Terapia Intensiva." registrado neste CEP sob nº. 2521/18. O projeto afiliado em referência será Mestrado da aluna: Letícia Vicentin Finencio Archanjo, sob orientação do Dr. Antônio Paulo Nassar Junior.

Atenciosamente,

**Dra. Michele Christine Landemberger Rando**

2ª. Vice Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

## ANEXO 2 - INDICE DE COMORBIDADE DE CHARLSON

Peso	Condição clínica
1	Infarto do miocárdio Insuficiência cardíaca congestiva Doença vascular periférica Demência Doença cerebrovascular Doença pulmonar crônica Doença do tecido conjuntivo Diabetes leve, sem complicação Doença ulcerosa péptica Doença crônica do fígado ou cirrose
2	Hemiplegia Doença renal severa ou moderada Diabetes com complicação Tumor Leucemia Linfoma
3	Doença do fígado severa ou moderada
6	Tumor maligno, metástase, SIDA

Fonte: Adaptado de Charlson (25)

**ANEXO 3 - ESCALA DE PERFORMANCE DE ECOG**

Valor	Desempenho
<b>0</b>	Totalmente ativo, capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição
<b>1</b>	Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária
<b>2</b>	Capaz de realizar todos os autocuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado.
<b>3</b>	Capaz de realizar somente autocuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado
<b>4</b>	Completamente incapaz de realizar autocuidados básico, totalmente confinado ao leito ou à cadeira

Fonte: Adaptado de Oken (26)

## ANEXO 4 - SAPS 3

Demográfico / estado prévio de saúde		Categoria diagnóstica		Variáveis fisiológicas na admissão	
Variáveis	Pontos	Variáveis	Pontos	Variáveis	Pontos
Idade		Admissão programada	0	Glasgow	
< 40	0	Admissão não programada	3	3-4	15
≥ 40-<60	5	Urgência		5	10
≥ 60-< 70	9	Não cirúrgico	5	6	7
≥ 70-< 75	13	Eletiva	0	7-12	2
≥ 75-<80	15	Emergência	6	≥ 13	0
≥ 80	18	Tipo de operação		Frequência cardíaca	
Comorbidades		Transplantes	-11	< 120	0
Outras	0	Trauma	-8	≥ 120-< 160	5
Quimioterapia	3	RM sem valva	-6	≥ 160	7
ICC NYHA IV	6	Cirurgia no AVC	5	Pressão arterial sistólica	
Neoplasia hematológica	6	Outras	0	< 40	11
Cirrose	8	Admissão na UTI acrescentar 16 pontos	16	≥ 40-< 70	8
Aids	8	Motivo de internação		≥ 70-< 120	3
Metástase	11	Neurológicas		≥120	0
Dias de internação prévios		Convulsões	-4	Oxigenação	
< 14	0	Coma, confusão, agitação	4	VM relação PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> < 100	11
≥ 14-28	6	Déficit Focal	7	VM relação ≥ 100	7
≥ 28	7	Efeito de massa intracraniana	11	Sem VM PaO <sub>2</sub> < 60	5
Procedência		Cardiológicas		Sem VM PaO <sub>2</sub> ≥ 60	0
Centro cirúrgico	0	Arritmia	-5	Temperatura	
PS	5	Choque hemorrágico	3	< 34,5	7
Outra UTI	7	Choque hipovolêmico não hemorrágico	3	≥ 34,5	0
Outros	8	Choque distributivo	5	Leucócitos	
Fármacos vasoativos		Abdômen		< 15.000	0
Sim	0	Abdômen agudo	3	≥ 15.000	2
Não	3	Pancreatite grave	9	Plaquetas	
		Falência hepática	6	< 20.000	13
		Outras	0	≥ 20.000-< 50.000	8
		Infecção		≥ 50.000-< 100.000	5
		Nosocomial	4	≥ 100.000	0
		Respiratória	5	pH	
		Outras	0	≤ 7,25	3
				> 7,25	0
				Creatinina	
				< 1,2	0
				≥ 1,2-< 2,0	2
				≥ 2,0-< 3,5	7
				≥ 3,5	8
				Bilirrubina	
				< 2	0
				≥ 2-< 6	4
				≥ 6	5
Total					

Fonte: Adaptado de Moreno RP (27)

## ANEXO 5 -ESCORE DE SOFA

ESCORE	0	1	2	3	4
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>	>400	<400	<300	< 200 com suporte ventilatório	< 100 com suporte ventilatório
<b>Plaquetas (10<sup>3</sup>)</b>	>50	<150	<100	<50	<20
<b>Bilirrubina</b>	<1,2	1,2 - 1,9	2 - 5,9	6 - 11,9	>12
<b>Cardiovascular</b>	PAM >70	PAM < 70	Dopamina < 5 ou dobutamina em qualquer dose	Dopamina < 5 ou adrenalina <0,1 ou noradrenalina < 0,1	Dopamina (5,1 ou 15) ou adrenalina > 0,1 ou noradrenalina >0,1
<b>Glasgow</b>	15	14 - 13	12-10	9 - 6	<6
<b>Creatinina ou débito urinário (ml/dia)</b>	<1,2	1,2 - 1,9	2 - 3,4	3,5 - 4,9 ou DU < 500	>5 ou DU < 200

*PAM = Pressão arterial média, DU = Débito urinário*

Fonte: Adaptado de Vincent (28)