

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

GISELE DE PAULA E SILVA CARNEIRO MENDES DE SOUZA



**CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E ESTUDO DE FÁRMACOS  
UTILIZADOS EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE MEDULA  
ÓSSEA EM UM HOSPITAL PÚBLICO DE CURITIBA – PARANÁ**

CURITIBA  
2017

GISELE DE PAULA E SILVA CARNEIRO MENDES DE SOUZA

**CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E ESTUDO DE FÁRMACOS  
UTILIZADOS EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE  
MEDULA ÓSSEA EM UM HOSPITAL PÚBLICO DE CURITIBA – PARANÁ**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre Saúde Coletiva.

Orientadora: Profª Drª Yanna Dantas Rattmann.  
Coorientadora: Profª Drª. Milene Zanoni da  
Silva

CURITIBA  
2017

S729 Souza, Gisele de Paula e Silva Carneiro Mendes de  
Caracterização epidemiológica e estudo de fármacos utilizados em  
pacientes submetidos ao transplante de medula óssea em um hospital  
público de Curitiba - Paraná / Gisele de Paula e Silva Carneiro Mendes  
de Souza. – Curitiba, 2017.  
93 f.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Yanna Dantas Rattmann  
Co-orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Milene Zanoni da Silva  
Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde  
Coletiva. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do  
Paraná.

1. Farmacoepidemiologia. 2. Transplante de medula óssea.  
3. Anemia Aplástica. I. Rattmann, Yanna Dantas. II. Silva, Milene Zanoni  
da. III. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Setor de  
Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLMC: WH 380



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
Setor CIÊNCIAS DA SAÚDE  
Programa de Pós Graduação em SAÚDE COLETIVA  
Código CAPES: 40001016103P7

### TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE COLETIVA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **GISELE DE PAULA E SILVA CARNEIRO MENDES DE SOUZA**, intitulada: "**Caracterização epidemiológica e estudo dos fármacos utilizados por pacientes submetidos ao transplante de medula óssea em um hospital público de Curitiba - Paraná**", após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovacao.

CURITIBA, 20 de Junho de 2017.

YANNA DANTAS RATTMANN  
Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

ASTRID WIENS SOUZA  
Avaliador Externo (UFPR)

MARILENE DA CRUZ MAGALHAES BUFFON  
Avaliador Interno (UFPR)

Dedico este trabalho à minha mãe, **Maria Beatriz**, que já não está entre nós, mas que tenho certeza que sempre esteve ao meu lado, apoiando ao longo dessa jornada. Ao meu pai, **Ricardo**, que foi um dos meus maiores incentivadores para iniciar o mestrado. Ao meu marido, **Victor**, que me apoiou e me ajudou no dia-a-dia, sempre tendo uma palavra de incentivo e um gesto de carinho. Às minhas irmãs, **Caroline, Danielle e Isabela**, que sempre me socorreram nos momentos que mais precisei. E a minha avó, **Rachel**, que entendeu minhas ausências devido a dedicação ao mestrado e sempre me apoiou.

Sem vocês a vida não teria graça. Amo vocês. Muito obrigada.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, por Seus planos para a minha vida serem sempre maiores do que os meus sonhos.

Agradeço a minha querida orientadora, Prof. Dra. Yanna Dantas Rattmann, pelo acompanhamento, dedicação, orientações, ensinamentos e desafios ao longo dessa jornada. Obrigada por me tornar capaz de realizar esse sonho.

Agradeço a minha coorientadora, Prof. Dra. Milene Zanoni da Silva, por suas contribuições extremamente enriquecedoras e orientações.

Agradeço a Prof. Dra. Doroteia Aparecida Höfelmann, pela disponibilidade e boa vontade em me ajudar, principalmente, com a parte estatística.

Agradeço a aluna Letícia Mara Marca, do Programa de Voluntariado Acadêmico da Universidade Federal do Paraná, por todo esforço e dedicação ao longo desses dois anos. Graças a sua ajuda foi possível concretizar esse trabalho.

Agradeço a todos os professores do Mestrado em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Paraná. Foi um prazer assistir as suas aulas e aprender com vocês.

Agradeço ao Thiago De Angeli, secretário do PPGSC, que, com sua organização e boa vontade, ajudou a mim e a todos os mestrandos a concluir todas as etapas dentro do prazo previsto e esclareceu todas as nossas dúvidas.

Agradeço a todos os meus colegas de mestrado. Graças a vocês esses dois anos de intenso estudo e dedicação se tornaram mais leves.

Agradeço a gerencia do Serviço de Farmácia Hospitalar do Hospital de Clínicas da UFPR, Gisela Manassés Lucas, que me permitiu flexibilidade de jornada de trabalho ao longo desses dois anos.

Agradeço ao Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da UFPR, e principalmente, à enfermeira Terezinha Keiko Kojo, que permitiram o acesso e a análise dos dados deste estudo.

Agradeço ao Roberto Koiti Fujimoto, do serviço de informática do Hospital de Clínicas da UFPR, que, mesmo sem nenhuma obrigação e em meio a sua rotina intensa de trabalho, contribuiu com o levantamento dos dados para a realização desse trabalho.

Agradeço a toda a equipe da Central de Misturas Intravenosas do Hospital de Clínicas da UFPR, minha querida equipe de trabalho, que sempre me apoiou e me ajudou ao longo desses dois anos.

Agradeço ao meu marido Victor, que assumiu muitas atividades diárias da nossa rotina para que eu pudesse realizar o mestrado, e que sempre esteve ao meu lado me apoiando e me incentivando. Obrigada por me ajudar a tornar esse sonho realizado. Amo você!

Agradeço a minha família que, ao longo desses dois anos, teve que conviver com a minha ausência em vários momentos, mas que sempre continuou me apoiando e sendo meu porto seguro. Amo vocês!

Agradeço as minhas amigas, Elisa, Luísa, Natália, Nastássia e Rafaela, que sempre zelam pelo meu bem-estar e me ajudam nos momentos mais difíceis. Amo vocês.

“Trabalhe duro e em silêncio. Deixe que o seu sucesso faça barulho”

*Dale Carnegie*

## RESUMO

O transplante de medula óssea (TMO) representa uma das principais modalidades terapêuticas para os pacientes com diagnóstico de doenças oncológicas, hematológicas e congênitas. Na América Latina, o Brasil foi o pioneiro neste procedimento realizando, em 1949, no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC/UFPR) o primeiro TMO no país. Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo identificar o perfil epidemiológico dos pacientes submetidos ao TMO no HC/UFPR, no período de 2011 a 2015, com base em variáveis demográficas, doença base e período de internação, e estimar a taxa de mortalidade relacionada ao TMO nessa instituição, bem como identificar e classificar os fármacos utilizados, além de estimar seus custos no período. Para isso, realizou-se uma pesquisa descritiva exploratória com fonte de dados secundária, viabilizada por meio do acesso ao Sistema de Informações Hospitalares (SIH). Para a realização da análise estatística utilizou-se o EPI-INFO versão 3.3.2 e o Stata12. As categorizações realizadas foram: doenças de base e causas de óbito conforme CID-10, ocupações conforme classificação brasileira de ocupações, e fármacos conforme classificação ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification). No período estudado 417 pacientes foram atendidos e 418 TMO foram realizados no HC/UFPR. Dos pacientes atendidos (n=417) 59,47% eram do Paraná, 49,40% tinham entre 0 e 17 anos, 63,55% eram do sexo masculino e 79,86% eram brancos. O transplante alogênico aparentado foi realizado em 44,50% e o não aparentado em 44,02%. 31,89% tinham a anemia aplástica adquirida como doença de base. 58,51% permaneceram internados entre 31 e 60 dias (média=37,58 dias). 90,89% obtiveram alta médica, enquanto 9,11% foram a óbito. Destes, havia 50,00% de cada sexo. 12,56% dos pacientes que vieram a óbito pertenciam à classe adulta (RR=1,99 [1,05;3,78]). As principais doenças de base para o óbito foram leucemia linfóide aguda e anemia aplástica adquirida. As causas mais frequentes de óbito foram parada cardiorrespiratória (45,80%) e falência múltipla de órgãos (29,20%). Identificou-se 171 fármacos utilizados pelos pacientes que realizaram TMO e que tinham como doença base a anemia aplástica. A média de fármacos utilizados foi de 44,30/paciente para o TMO alogênico aparentado e de 46,10/paciente para o não aparentado. A classe farmacológica de maior uso foi a dos antivirais sistêmicos. A média do custo dos fármacos para o TMO/paciente alogênico aparentado, no período do estudo, correspondeu a R\$22.147,58 e, para o não aparentado, a R\$13.216,94. Com base nos dados encontrados, conclui-se que a farmacoterapia é um dos principais itens que acarreta o alto custo do TMO além de estar diretamente ligada ao sucesso ou não do procedimento. Além disso, a identificação do perfil epidemiológico e do subgrupo mais propenso ao óbito auxiliam no melhor planejamento, estimativa de risco e elaboração de políticas públicas de saúde, bem como permite a identificação dos pacientes que precisam de maior vigilância para prevenção do óbito.

Palavras-chave: Farmacoepidemiologia; Transplante de medula óssea; Anemia aplástica.

## ABSTRACT

Bone marrow transplantation (BMT) represents one of the main therapeutic modalities for patients diagnosed with oncological, hematological and congenital diseases. In Latin America, Brazil was the pioneer in this procedure, performing in 1949, the Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC/UFPR) the first BMT in the country. In this context, the present study aimed to identify the epidemiological profile of patients submitted to BM in HC/UFPR in the period from 2011 to 2015, based on demographic variables, baseline disease and hospitalization period, and to estimate the related mortality rate to BMT in this institution, as well as to identify and classify the drugs used, in addition to estimating their costs in the period. For this, an exploratory descriptive research was carried out with a secondary data source, made possible through access to the Sistema de Informações Hospitalares (SIH). Statistical analysis was performed using EPI-INFO version 3.3.2 and Stata12. The categorizations were: basic diseases and causes of death according to CID-10, occupations according to Brazilian classification of occupations, and drugs according to ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification) classification. During the study period, 417 patients were treated and 418 BMT were performed at HC/UFPR. Of the patients treated ( $n = 417$ ), 59,47% were from Paraná, 49,40% were between 0 and 17 years, 63,55% were males and 79,86% were white. The related allogeneic transplantation was performed in 44,50% and the non-related in 44,02%. 31,89% had acquired aplastic anemia as the underlying disease. 58,51% were hospitalized between 31 and 60 days (mean = 37,58 days). 90,89% were discharged, while 9,11% died. Of these, there were 50,00% of each sex. 12,56% of the patients who died were in the adult class (RR = 1,99 [1,05; 3,78]). The major underlying diseases for death were acute lymphocytic leukemia and acquired aplastic anemia. The most frequent causes of death were cardiorespiratory arrest (45,80%) and multiple organ failure (29,20%). We identified 171 drugs used by patients who performed BMT and who had as base disease aplastic anemia. The mean number of drugs used was 44,30/patient for the related allogeneic BMT and 46,10/patient for the unrelated one. The most widely used pharmacological class was systemic antivirals. The average cost of drugs for BMT related allogeneic patient, in the study period, corresponded to R\$ 22.147,58 and for the non-related, R\$ 13.216,94. Based on the data found, it is concluded that pharmacotherapy is one of the main items that entails the high cost of BMT and is directly related to the success or otherwise of the procedure. In addition, the identification of the epidemiological profile and subgroup most prone to death helps in the best planning, risk estimation and public health policy development, as well as the identification of patients who need greater vigilance to prevent death.

Keywords: Pharmacoepidemiology. Bone marrow transplant. Anemia, aplastic.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – FASES DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA.....	14
FIGURA 2 – NÚMERO ABSOLUTO DE TMO REALIZADOS NO MUNDO EM 2012. ....	15
FIGURA 3 - RESUMO DOS PRINCIPAIS FATOS DO HISTÓRICO DO TMO NO MUNDO .....	21
FIGURA 4 - PRINCIPAIS FATOS HISTÓRICOS DO TMO NO BRASIL.....	23
FIGURA 5 - ESQUEMA DE ENCAMINHAMENTO AO TMO PARA ANEMIA APLÁSTICA .....	27
FIGURA 6 - DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE TRANSPLANTES DE MEDULA ÓSSEA REALIZADOS NO HC/UFPR, 2011-2015.....	37
FIGURA 7 - ORIGEM DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO TMO NO HC/UFPR NO PERÍODO DE 2011 A 2015 .....	38
FIGURA 8 – PORCENTAGEM DAS CAUSAS DE ÓBITO PERTENCENTES AO GRUPO “SINTOMAS, SINAIS E ACHADOS ANORMAIS DE EXAMES CLÍNICOS E DE LABORATÓRIO, NÃO CLASSIFICADOS EM OUTRA PARTE”.....	55
FIGURA 9 – GRÁFICOS DE SOBREVIVÊNCIA CONFORME VARIÁVEL DE EXPOSIÇÃO.....	58

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DOS INDIVÍDUOS SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ, 2011-2015 .....	39
TABELA 2 - DOENÇA PRIMÁRIA DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ NOS ANOS DE 2011 A 2015.....	46
TABELA 3 - CARACTERÍSTICA DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO TMO NO HC/UFPR NO PERÍODO DE 2011 A 2015 QUE VIERAM A ÓBITO DURANTE INTERNAÇÃO PARA A REALIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO .....	50
TABELA 4 - CLASSIFICAÇÃO DAS CAUSAS DE ÓBITO CONFORME A CLASSIFICAÇÃO CID-10 DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO TMO NO HC/UFPR NO PERÍODO DE 2011 A 2015 E QUE VIERAM A ÓBITO DURANTE A INTERNAÇÃO.....	54
TABELA 5 - CAUSAS DE ÓBITO, CLASSIFICADAS CONFORME GRUPOS DO CID-10, DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO TMO NO HC/UFPR NO PERÍODO DE 2011 A 2015 .....	54
TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO DAS VARIÁVEIS, ÓBITOS E SOBREVIVÊNCIA EM 45 DIAS DOS PACIENTES QUE FORAM SUBMETIDOS AO TMO NO HC/UFPR NO PERÍODO DE 2011 A 2015.....	56
TABELA 7 – VALORES DE RAZÃO DE RISCO PARA OS PACIENTES SUBMETIDOS AO TMO NO HC/UFPR NO PERÍODO DE 2011 A 2015 E QUE VIERAM A ÓBITO.....	59
TABELA 8 – PROPORÇÃO DE USO DOS 30 PRINCIPAIS FÁRMACOS ADMINISTRADOS PARA O TMO NO HC/UFPR NO PERÍODO DE 2011 A 2015.....	64
TABELA 9 - MÉDIA DO NÚMERO DE FÁRMACOS UTILIZADOS E DO CUSTO DA FARMACOTERAPIA DO TMO ALOGÊNICO APARENTADO PARA AAA REALIZADO NO HC/UFPR NO PERÍODO DE 2011 A 2015 .....	68

TABELA 10 – MÉDIA DO NÚMERO DE FÁRMACOS UTILIZADOS E DO CUSTO DA FARMACOTERAPIA DO TMO ALOGÊNICO NÃO APARENTADO PARA AAA REALIZADOS NO HC/UFPR NO PERÍODO DE 2011 A 2015 .....	70
TABELA 11 – GASTOS REFERENTES AO USO DOS FÁRMACOS ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL E ANFOTERICINA B LIPÍDICA.....	72
TABELA 12 – VALORES REPASSADOS PELO SUS ÀS INSTITUIÇÕES PÚBLICAS QUE REALIZAM TMO .....	73

## LISTA DE SIGLAS

AAA	- Anemia Aplástica Adquirida
ABTO	- Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
ATC	- Anatomical Therapeutic Chemical
CHC/UFPR	- Complexo Hospital de Clínicas – Universidade Federal do Paraná
DECH	- Doença do enxerto contra o hospedeiro
G-CSF	- Fator de Estimulação do Crescimento de Colônias Granulocíticas
HLA	- Antígenos Leucocitários Humanos
LLA	- Leucemia Linfóide Aguda
LMA	- Leucemia Mielóide Aguda
SBTMO	- Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea
SIGTAP	- Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais especiais (OPM) do SUS
SIH	- Sistema de Informações Hospitalares
STMO	- Serviço de Transplante de Medula Óssea
TBI	- Irradiação Corporal Total
TCTH	- Transplante de Célula Tronco Hematopoiética
SCUP	- Sangue de Cordão Umbilical e Placentário
Rede BrasilCord	- Rede Nacional de Bancos de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário para Transplantes de Células-Tronco Hematopoiéticas
UBS	- Unidade Básica de Saúde

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
1.1 OBJETIVO.....	18
1.1.1 OBJETIVO GERAL .....	18
1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	18
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>19</b>
2.1 HISTÓRICO DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA .....	19
2.2 TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA NO BRASIL .....	22
2.3 TIPOS DE TRANSPLANTES DE MEDULA ÓSSEA E FONTES DE CÉLULAS.....	24
2.4 INDICAÇÕES PARA O TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA .....	26
2.4.1 ANEMIA APLÁSTICA .....	27
2.5 FARMACOTERAPIA DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA.....	28
2.6 IMPACTO FINANCEIRO DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA NOS SERVIÇOS DE SAÚDE .....	29
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>32</b>
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	32
3.2 POPULAÇÃO-ALVO .....	32
3.3 CARACTERIZAÇÃO DO SERVIÇO DE SAÚDE.....	32
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	32
3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	33
3.6 CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA .....	33
3.7 TRATAMENTO DOS DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	34
3.8 IDENTIFICAÇÃO DA FARMACOTERAPIA.....	35
3.9 ASPECTOS ÉTICOS.....	36
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>37</b>
4.1 CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA .....	37
4.2 ANÁLISE DOS ÓBITOS E SOBREVIDA.....	48
4.2.1 Caracterização dos Óbitos .....	48
4.2.2 Análise de sobrevida .....	55
4.3 FARMACOTERAPIA DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA.....	61
4.3.1 Identificação dos fármacos utilizados pelos pacientes com Anemia Aplástica como doença de base .....	61

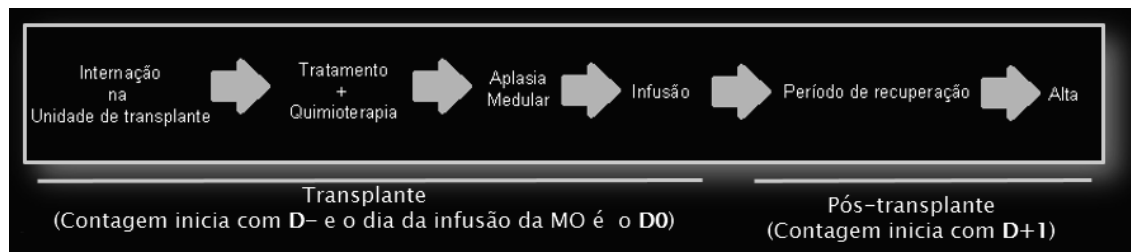
4.3.2 Identificação do custo dos fármacos utilizados .....	67
<b>5 CONCLUSÕES.....</b>	<b>74</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>75</b>
<b>APÊNDICE 1 – CLASSIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS UTILIZADOS PELOS PACIENTES SUBMETIDOS AO TMO NO HC/UFPR DE 2011 A 2015 CONFORME CLASSIFICAÇÃO ATC.....</b>	<b>86</b>
<b>APÊNDICE 2 – NÚMERO DE UNIDADES FARMACOTÉCNICAS UTILIZADAS PELOS PACIENTES SUBMETIDOS AO TMO NO HC/UFPR DE 2011 A 2015 CONFORME CLASSIFICAÇÃO ATC.....</b>	<b>91</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O Transplante de medula óssea (TMO) representa uma das principais modalidades terapêuticas para os pacientes com diagnósticos de doenças oncológicas, hematológicas e congênitas (XIAO, 2017; WINGARD; VOLGELSANG; DEEG, 2002).

Nas fases de pré-transplante e transplante (condicionamento e infusão), os pacientes são submetidos à terapia farmacológica com o propósito de permitir o sucesso do procedimento, prevenindo complicações e minimizando seus efeitos adversos (GOLDMAN; HOROWITZ, 2002). As fases envolvidas no TMO podem ser visualizadas na Figura 1.

FIGURA 1 – FASES DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA.



Nota: O “D” identifica em qual dia que o paciente está, por exemplo, D-1 será o dia que antecede a infusão da medula óssea, D0 (zero) é o dia da infusão da medula óssea e D+1 é o dia seguinte ao dia da infusão. “MO”: Medula Óssea. FONTE: A autora (2016).

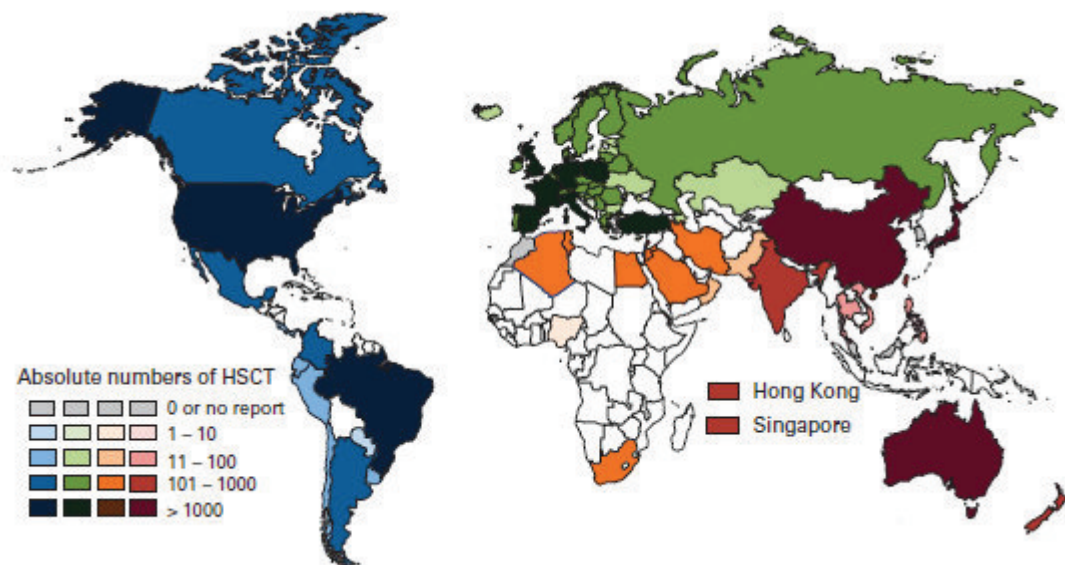
O TMO é composto pelas seguintes fases: (1) Pré-Transplante: período no qual o paciente recebe acompanhamento ambulatorial até a internação; (2) TMO propriamente dito: inicia-se com a hospitalização integral, que normalmente, ocorre sete dias antes da infusão da medula. Os dias precedentes a infusão da medula são nomeados como D- e numerados regressivamente. Ao longo desses dias o paciente receberá um esquema terapêutico de quimioterapia e/ou radioterapia que tem por princípio básico destruir a medula doente. O dia da infusão da medula óssea é nomeado como D0 e os dias após a infusão da medula são nomeado como D+ e são numerados progressivamente até a alta hospitalar. (3) Pós-TMO: inicia-se após a alta e subdivide-se em dois momentos: imediato,

até 100 dias da infusão da medula; e tardio, a partir desse marco (ORTEGA et al., 2004).

O propósito dessa terapia celular é reconstituir os sistemas hematopoiético e imunológico por meio da transferência de células progenitoras normais para o indivíduo doente (OLIVEIRA-CARDOSO et al., 2009).

Segundo Goldman e Horowitz (2002), o número de procedimentos de TMO tem aumentado de modo expressivo, especialmente em países desenvolvidos. Estima-se que 30 a 50 mil transplantes sejam realizados anualmente por todo o mundo. O número absoluto de transplantes de medula óssea no mundo aumentou de 46.563 em 2006 para 68.146 em 2012, um aumento de 46% (NIEDERWIESER et al., 2016). Na Figura 2 é possível visualizar os países que mais realizaram TMO em 2012.

FIGURA 2 – NÚMERO ABSOLUTO DE TMO REALIZADOS NO MUNDO EM 2012.



FONTE: Modificado de Niederwieser et al. (2016).

Segundo a instituição *Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation* (2013) em dezembro de 2012 atingiu-se o número de 1 milhão de TMO realizados no mundo.

Segundo a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos, no período de 2011 a 2015, o Brasil realizou cerca de 1975 TMO por ano (ABTO, 2015).O

Paraná se encontra entre os dez estados que mais realizam TMO no Brasil. Nos anos de 2014 e 2015 o Paraná ficou em 3º lugar, com 198 transplantes (9,4%) e 224 transplantes (10,5%), respectivamente (ABTO, 2014; ABTO, 2015) . Desses transplantes realizados no Paraná, no ano de 2014, o Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC/UFPR) realizou 37,0% (74 transplantes) e, no ano de 2015, 35,0% (79 transplantes), ficando clara a relevância dessa instituição no cenário do TMO estadual e nacional.

Historicamente, o HC/UFPR foi inaugurado em 1960 e realiza 100% dos atendimentos por meio do sistema público de saúde. Em 1979, um grupo pioneiro de hematologistas deu início aos transplantes de medula óssea no Brasil nessa instituição (CORGOZINHO et al., 2012). Apesar da importância histórica do estado do Paraná na assistência ao TMO, existe uma lacuna do conhecimento sobre o perfil dos pacientes atendidos no HC/UFPR (DE AZEVEDO, 2016; CABRAL et al.; 2014).

Para a obtenção destas informações e desenvolvimento desses indicadores, o levantamento das características epidemiológicas dos pacientes submetidos ao TMO na instituição é de grande importância, pois permitem obter dados que podem ser utilizados como fonte de informação para planejamento administrativo, pesquisas clínicas e para efetuar um controle eficiente do seguimento dos pacientes atendidos (AYRES, 2011; YANAGI et al., 2012). Também possibilita relacionar o problema de saúde com seus fatores determinantes e identificar os riscos para o acometimento da doença. Dessa forma, fornece elementos para a gestão e assistência de um serviço oncológico (ANDRADE et al., 2012).

No entanto, somente conhecer essas características não é o suficiente para entender o processo saúde-doença envolvido no TMO. Para melhor compreensão desse processo, além da pesquisa descritiva, este estudo também se propõe a utilizar uma das principais estratégias de investigação para a epidemiologia e para a saúde pública (FRANÇA JUNIOR; MONTEIRO, 2000): a análise da distribuição temporal.

Outro ponto importante no estudo do TMO é em relação ao alto custo desse procedimento (MAJHAIL et al., 2013), ao qual se somam os crescentes gastos com a terapia farmacológica, onerando sobretudo os hospitais públicos.

Sendo assim, o presente estudo se propôs a identificar o perfil epidemiológico dos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC/UFPR), no período de 2011 a 2015 e os fármacos utilizados por esses pacientes durante a internação.

## 1.1 OBJETIVO

### 1.1.1 Objetivo geral

Identificar o perfil epidemiológico dos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC/UFPR) com base em variáveis demográficas, clínicas e econômicas.

### 1.1.2 Objetivos específicos

- Identificar variáveis como sexo, idade, raça, ocupação, diagnóstico e período de internação dos pacientes transplantados;
- Identificar a doença para a qual o TMO foi mais indicado;
- Correlacionar as variáveis sexo, idade, raça, ocupação, diagnóstico e período de internação dos pacientes transplantados com o desfecho óbito;
- Identificar os medicamentos utilizados pelos pacientes com Anemia Aplástica Adquirida como doença de base durante o período de internação, classes terapêuticas às quais pertencem e estimar seus custos.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 HISTÓRICO DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

A era do transplante de medula óssea teve início após as investigações das consequências das primeiras explosões da bomba atômica. Durante a primeira e a segunda Guerra Mundial observou-se que os soldados expostos ao gás mostarda apresentavam redução dos números de leucócitos. Essa descoberta levou ao uso do gás mostarda como primeiro agente quimioterápico para o tratamento de linfomas. Nos anos seguintes, a partir do gás mostarda originaram-se as drogas alquilantes, como a ciclofosfamida e clorambucila, para combater o câncer (ARRUEBO et al., 2011).

Além da descoberta dos quimioterápicos, a radiação liberada pelas explosões das bombas atômicas levou ao início da história do transplante de medula óssea, quando, em 1949, Jacobson e colaboradores descobriram que se fizessem uma incisão abdominal e colocassem o baço de ratos em caixa de chumbo com abertura para a passagem da veia e artéria esplênica, esses poderiam sobreviver a irradiações teoricamente letais (LITTLE; STORB, 2002).

Pouco tempo depois, em 1951, Lorenz e colaboradores demonstraram que ratos que recebiam irradiação poderiam ser protegidos por uma infusão de células da medula óssea. Em 1956, Barnes e colaboradores relataram o tratamento de ratos leucêmicos por irradiação supra letal seguida pela infusão de medula óssea de ratos saudáveis. Quase ao mesmo tempo, foram relatadas tentativas de tratar pacientes humanos com irradiação corporal total ou tratamento com quimioterapia, seguido de infusão de medula óssea (THOMAS, 1999).

As pesquisas continuaram e os resultados de estudos realizados em primatas e cães sugeriram que o transplante de medula óssea poderia ser utilizado para tratar pacientes com doenças hematológicas (LITTLE; STORB, 2002). Os estudos com cães foram o principal modelo para o desenvolvimento do TMO em humanos (CASTRO-JR, 2002), já que alertaram para o fato da rejeição do transplante poder ocorrer devido à histocompatibilidade (LITTLE; STORB,

2002). A histocompatibilidade é determinada pela presença de antígenos leucocitários humanos (HLA) compatíveis que estão presentes na superfície celular (LITTLE; STORB, 2002).

O aumento do conhecimento sobre o HLA no final da década de 60, o desenvolvimento do suporte adequado para a transfusão de plaquetas e a descoberta de antibióticos e agentes anticancerígenos mais eficientes levaram a novas tentativas de transplantes alogênicos de medula óssea em humanos, ou seja, com células de um doador para um paciente receptor (THOMAS, 1999).

Em 1968 foi realizado o primeiro transplante de medula óssea bem-sucedido. Esse transplante foi executado em três crianças com imunodeficiência congênita. As células coletadas foram obtidas dos irmãos doadores que eram genotipicamente idênticos ou correspondentes (GOLDMAN; HOROWITZ, 2002).

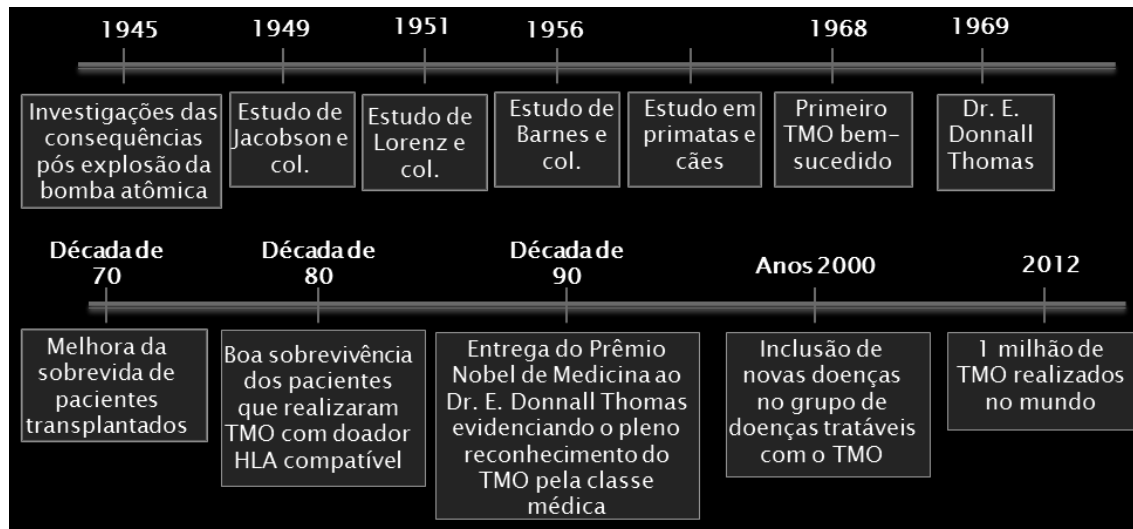
Em março de 1969, o Dr. Edward Donnall Thomas e seu grupo realizaram, em Seattle – EUA, um TMO alogênico bem-sucedido, em um paciente com leucemia, o qual recebeu altas doses de irradiação corporal total (TBI), seguido da infusão de medula de seu irmão. Em 1990 o mesmo Dr. Thomas foi agraciado com um Prêmio Nobel de Medicina, pelo trabalho experimental e clínico em transplante de medula óssea (CASTRO-JR, 2002).

O sucesso do transplante em pacientes com estágio avançado da doença gerou uma base ética para que o transplante fosse realizado no estágio menos avançado da doença. No final da década de 70, transplantes para leucemia em primeira remissão ou no primeiro sinal de recaída demonstraram uma melhora na sobrevida do paciente (THOMAS, 1999). Como esclarecimento, a primeira remissão se caracteriza pela ausência de blastos no sangue periférico, < 5% blastos na medula óssea, sem sinais ou sintomas de leucemia, nenhuma evidência de leucemia em Sistema Nervoso Central ou outro sítio extramedular após o primeiro ciclo de quimioterapia (VERAS et al., 2012).

Na década de 1980, muitas observações semelhantes levaram rapidamente à realização de transplante de medula em pacientes com uma variedade de doenças malignas tendo em comum uma alta probabilidade de falha de outras formas de terapia. Em 1986, a melhora da taxa de sobrevida com cura da doença,

foi relatada em duas grandes séries de pacientes com leucemia mieloide crônica que foram tratados por terapia de altas doses de quimioterapia e radioterapia seguida por transplante de medula de um irmão HLA idêntico (THOMAS, 1999). Um resumo dos principais acontecimentos no histórico do TMO pode ser visto na Figura 3.

FIGURA 3 - RESUMO DOS PRINCIPAIS FATOS DO HISTÓRICO DO TMO NO MUNDO



FONTE: A autora (2016).

Os 68.146 transplantes de medula óssea efetuados em 2012 foram realizados por 1.566 equipes de 77 países, o que demonstra um aumento de 46% dos TMO realizados em 6 anos. Este crescimento deveu-se, em primeiro lugar, ao aumento do número de equipes, de 1.327 em 67 países para 1.566 em 77 países, e, em segundo lugar, devido ao aumento de atividade de transplante em equipes previamente estabelecidas (NIEDERWIESER et al., 2016).

Outro fator que permitiu o aumento do número de TMO foi o maior conhecimento sobre a compatibilidade dos Antígenos Leucocitários Humanos (HLA) devido ao desenvolvimento de novas tecnologia para a identificação desses genes. Atualmente, o método molecular utilizado para o cadastro de doadores de medula óssea é a PCR-SSO reversa (reação em cadeia da polimerase com oligonucleotídeos de sequência específica reversa), que fornece resultados de

média resolução ao invés dos resultados de baixa resolução fornecidos pelo método anterior (HAMERSCHLAK et al., 2012).

A inclusão, na Portaria GM nº 931 de 2006 do Ministério da Saúde, de novas doenças no grupo de doenças tratáveis com o TMO, como Linfomas Não-Hodgkin, Talassemia Major, Síndrome Mielodisplásica, Imunodeficiências primárias, também contribui para o aumento do número de TMO realizados (CONITEC, 2016). Além disso, a introdução de fontes alternativas de células para a realização do TMO, como células do sangue periférico e do cordão umbilical, a possibilidade de realização de TMO com doadores haploidênticos, e a utilização de regimes de condicionamento de toxicidade reduzida também contribuíram para o aumento do número de TMO (CONITEC, 2016).

Não foram encontrados na literatura científica dados que correlacionassem o aumento do número de doenças hematológicas diagnosticadas ao maior acesso aos serviços de saúde.

## 2.2 TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA NO BRASIL

Na América Latina, o Brasil foi o primeiro país a realizar o TMO (DÓRO; PASQUINI, 2000). Os estudos iniciais sobre o transplante de medula óssea foram realizados pelo médico Ricardo Pasquini e seu grupo, da Universidade Federal do Paraná. Pioneiro no Brasil, esse grupo realizou em 1979, com grande dificuldade, o primeiro transplante de medula óssea, junto com o médico Eurípedes Ferreira (KUHNNEN, 2014).

Esse transplante foi realizado no HC/UFPR, dando início ao Serviço de Transplante de Medula Óssea (STMO), em um paciente portador de Anemia Aplástica, tendo ele sobrevivido apenas até o sétimo dia após o procedimento (DÓRO; PASQUINI, 2000).

Quase no mesmo período da realização do TMO em Curitiba, no início da década de 80, foi implantada uma política de recuperação e crescimento institucional do Instituto Nacional do Câncer no Rio de Janeiro, com o incremento das atividades de ensino e pesquisa. Um desses projetos foi a implantação do

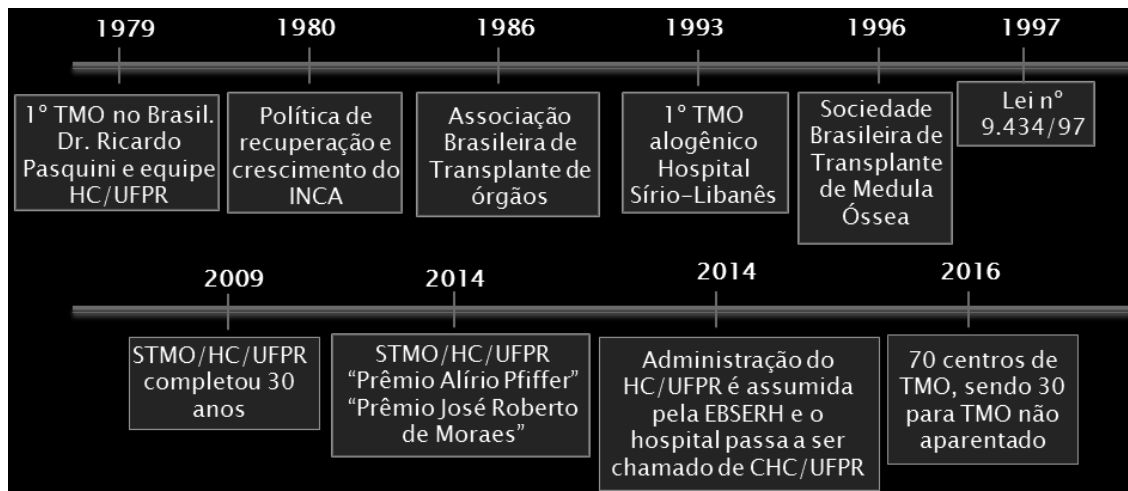
Centro de Transplante de Medula Óssea. Na década seguinte, precisamente em 1993, foi realizado o primeiro transplante alogênico de medula óssea no Hospital Sírio-Libanês de São Paulo (KUHNNEN, 2014).

Somente após 18 anos da realização do primeiro TMO no Brasil o serviço de transplante foi regularizado por meio da implantação da Lei nº 9.434/97, a Lei Nacional de Transplante de Órgãos e Tecidos (BRASIL,1997a). O Decreto nº 2.268/97 veio regulamentar a Lei nº 9.434/97 e estabelecer o Sistema Nacional de Transplantes e as Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (BRASIL, 1997b). Em 1998, a Portaria nº 3.407 estabeleceu o Regulamento Técnico sobre as atividades de transplantes (BRASIL, 1998a).

Além da legislação disponível, a fundação de entidades na área de TMO foi muito importante para o fortalecimento dessa terapia no Brasil. Em 1986 foi fundada a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO) e em 1996 a Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO) (TABAK, 2000).

Um resumo dos principais fatos ocorridos no histórico do TMO no Brasil encontra-se representado na Figura 4.

FIGURA 4 - PRINCIPAIS FATOS HISTÓRICOS DO TMO NO BRASIL.



FONTE: A autora (2016).

O HC/UFPR, instituição que sediou em 1979 o primeiro TMO do Brasil, conforme descrito previamente, foi inaugurado em 1960. Em 2007, o STMO inaugurou o Centro de Pesquisa e foi o 1º no Brasil a receber o Certificado

Internacional do Programa do doador de medula, por cumprir 100% dos requisitos. Em 2009, o STMO completou 30 anos, tornando-se referência mundial com a realização de quase 2.000 transplantes. Em 2014, O STMO do Hospital de Clínicas recebeu dois importantes prêmios: o “Prêmio Alírio Pfiffer” dedicado ao melhor trabalho sobre falência medular, e o “Prêmio José Roberto de Moraes”, dedicado ao melhor trabalho sobre histocompatibilidade (REVISTA do Hospital: Edição Especial, 2011).

Atualmente, o Brasil conta com 70 centros de transplantes de medula óssea, sendo 30 para transplantes com doadores não aparentados (KUHLEN, 2014; REDOME, 2016).

### 2.3 TIPOS DE TRANSPLANTES DE MEDULA ÓSSEA E FONTES DE CÉLULAS

São três as modalidades de transplantes de medula óssea existentes: (1) Transplante alogênico, no qual o paciente recebe a medula de outra pessoa, que pode ser algum familiar (doador aparentado) ou não (doador não aparentado); (2) Transplante singênico, no qual o doador é um irmão gêmeo idêntico; (3) Transplante autogênico ou autólogo, no qual são utilizadas as células do próprio paciente (CASTRO-JR, 2002).

As células que serão utilizadas no TMO podem ser de três fontes: (1) Medula Óssea; (2) Sangue Periférico; (3) Cordão Umbilical (BRASIL, 2006).

Devido à possibilidade de coleta de células progenitoras do sangue periférico e do cordão umbilical, o TMO recebeu o nome de Transplante de Células-Tronco Hematopoiética (TCTH), porém nesse estudo optou-se por continuar utilizando a nomenclatura de TMO, por ser o termo mais difundido e mais utilizado na literatura.

No procedimento, a coleta de células da medula óssea é feita em centro cirúrgico, com o doador sob efeito de anestesia geral. São retirados em torno de 10 a 15 ml/kg de peso do receptor (CRUZ; SANTOS, 2013).

Quando a fonte é o sangue periférico, as células progenitoras são coletadas com auxílio de equipamento de aférese, após a mobilização das mesmas da medula óssea para o sangue periférico, com a utilização de fator de estimulação do crescimento de colônias granulocíticas (G-CSF) (CASTRO-JR, 2002).

As células progenitoras do cordão umbilical (SCUP) foram utilizadas pela primeira vez em um estudo de Gluckman e colaboradores (2010). Nesse estudo demonstrou-se que o sangue do cordão umbilical de um único recém-nascido era suficiente para a reconstituição hematopoiética. A coleta das células-tronco do sangue de cordão umbilical é relativamente fácil, a partir de um material que é normalmente descartado e não representa sofrimento para a mãe ou para o recém-nascido. O sangue de cordão é geralmente coletado pela punção da veia umbilical, seguida de drenagem por gravidade para uma bolsa de sangue contendo anticoagulante. O sangue é mantido congelado até o momento da infusão (LOPES, 2006).

No Brasil, a utilização das células do cordão umbilical teve maior propagação a partir de 2004, quando foi criada a Rede Nacional de Bancos Públicos de Cordão Umbilical e Placentário para Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (Rede BrasilCord), por meio da Portaria/GM nº 2.381, de 29 de setembro de 2004 (Ministério da Saúde, 2004). Em 2015, a Rede BrasilCord forneceu somente 2 cordões para a realização de TMO, sendo 1 cordão utilizado para TMO alogênico não aparentado e 1 cordão para TMO alogênico aparentado (ANVISA, 2016).

Os principais motivos para a reduzida utilização das células do cordão umbilical para a realização de TMO no Brasil são: (i) o limitado número de células disponíveis no cordão umbilical, o que leva a um retardo na pega do enxerto, tornando o transplante mais arriscado com maior necessidade de uso de antibióticos e suporte hemoterápico e aumento da chance de rejeição (DE CASTRO-JR et al., 2003; HAMERSCHLAK et al., 2012); (ii) o alto custo para utilização de cordão umbilical compatível trazido de fora do Brasil, pois, segundo o Banco de Sangue de Nova Iorque, custa cerca de 42 mil dólares (HAMERSCHLAK et al., 2012); e (iii) pouco conhecimento por parte das gestantes

sobre a existência da Rede BrasilCord, , o que leva a não doação do cordão umbilical dos recém-nascidos para o serviço público. Soma-se a isto o número reduzido de bancos de coleta de cordão umbilical no país (DE AZEVEDO, 2016).

#### 2.4 INDICAÇÕES PARA O TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

O TMO vem se constituindo como alternativa terapêutica eficaz quando os tratamentos convencionais não oferecem bom prognóstico. Muitos casos de neoplasias sólidas e hematológicas, tais como leucemias e linfomas, além de doenças genéticas e imunológicas cabem nesta descrição (GUIMARÃES, SANTOS e OLIVEIRA, 2008).

Em 2012, a Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea publicou um documento com as diretrizes atualizadas para a realização do TMO, tendo em vista a rápida evolução das técnicas e indicações de transplantes. Esse documento deve ser utilizado como base para treinamento e atuação de equipes e planejamento de unidades de transplante, e para contribuir com a normatização dos procedimentos no País. Trata-se de indicações baseadas em evidências (HAMERSCHLAK et al., 2012).

As doenças para as quais costuma-se indicar o TMO são: Falências Medulares Adquiridas (Anemia Aplástica e Hemoglobinúria paroxística noturna), Falências Medulares Herdadas (Anemia de Fanconi e Disceratose congênita), Hemoglobinopatias (Doença Falciforme e Talassemia), Leucemia Linfoblástica Aguda, Leucemia Mielóide Crônica, Neoplasias Mieloproliferativas (policitemia vera, trombocitose essencial e mielofibrose primária), Linfoma de Hodgkin, Linfoma Não Hodgkin, Leucemia Linfóide Crônica, Doenças Autoimunes (Esclerose Múltipla e Esclerose Sistêmica) e Leucemia Mielóide Aguda.

Segundo o INCA (2016) as neoplasias hematológicas mais incidentes no Brasil são: Linfoma Não Hodgkin , Linfoma de Hodgkin e Leucemias. Se considerarmos um ranking das neoplasias hematológicas, o Linfoma Não Hodgkin, dependendo do sexo e da região do paciente, estaria entre o 8º e 11º, enquanto o

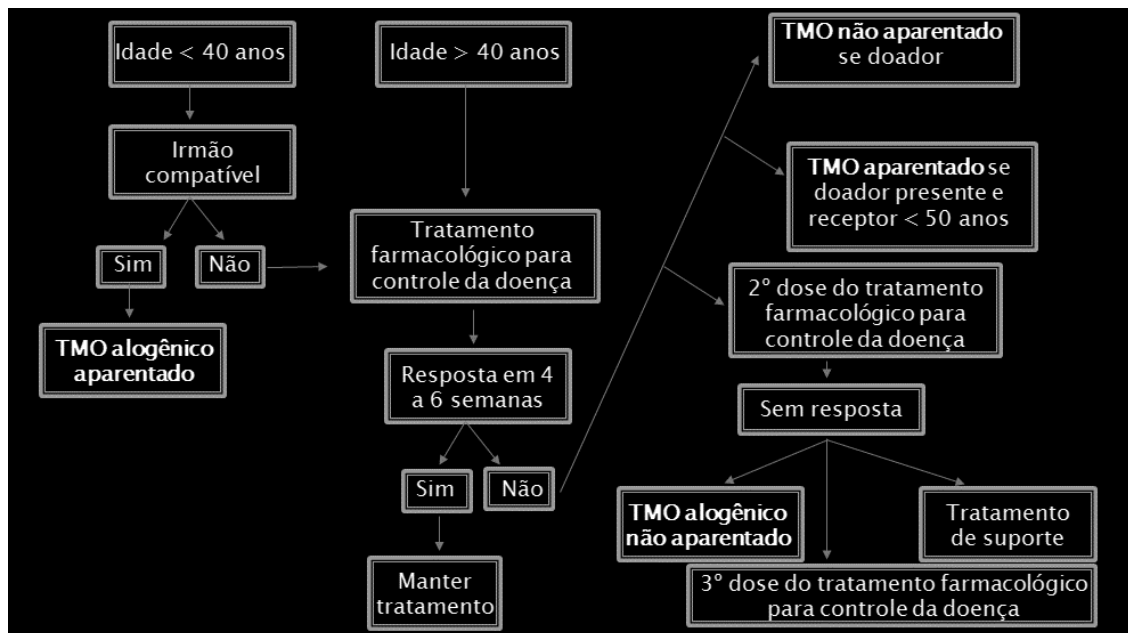
Linfoma de Hodgkin, dependo do sexo e da região do paciente, estaria entre 13º e 17º, e as leucemias, dependo do sexo e da região do paciente, entre 6º e 12º.

A seguir são apresentadas as recomendações para encaminhamento do paciente ao TMO para uma das doenças citadas no parágrafo anterior, a Anemia Aplástica, que foi a primeira doença não maligna tratada com TMO (THOMAS, 1999). Além disso, essa doença é a mais frequente entre as falências medulares e para a qual o HC/UFPR é considerado referência nacional no seu tratamento.

#### 2.4.1 Anemia Aplástica

As estratégias de tratamento para essa patologia estão baseadas na imunossupressão e no transplante de medula óssea, além das medidas de suporte, como ilustra a Figura 5.

FIGURA 5 - ESQUEMA DE ENCAMINHAMENTO AO TMO PARA ANEMIA APLÁSTICA.



FONTE: Adaptado de Hamerschlak et al. (2012).

O TMO é a primeira linha de tratamento para o paciente jovem (< 40 anos), com um doador aparentado compatível. Além das indicações do TMO com doador aparentado compatível em primeira linha, o transplante pode ser realizado com

doador alternativo aparentado e não aparentado, após a falha de um ou mais tratamentos imunossupressores.

## 2.5 FARMACOTERAPIA DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

Segundo Fonseca e Secoli (2006), a fase do TMO propriamente dito - aquela iniciada com a hospitalização integral, seguida de quimioterapia e/ou radioterapia, aspiração, processamento e infusão da medula óssea, até a alta hospitalar - é subdividida em duas etapas: condicionamento e infusão da medula óssea. O condicionamento consiste na administração de altas doses de quimioterápicos antineoplásicos e/ou irradiação corpórea total, cuja finalidade é a indução de aplasia medular.

Os condicionamentos preparam o paciente para recepção do TMO. Classicamente, têm três finalidades: abertura de espaço na medula óssea do receptor, erradicação de doença maligna e, no caso de transplantes alogênicos, imunossupressão do receptor para evitar rejeição (SOUZA, 2012). Quanto à erradicação da doença, um estudo realizado por Barnes e colaboradores (1956) demonstrou que somente o uso de irradiação não era suficiente para destruir as células doentes, assim, passou-se a associar a irradiação com a administração de medicamentos para promover um condicionamento adequado.

Owens e Santos (1965) demonstraram que a ciclofosfamida era um potente agente imunossupressor em ratos e deram início à era do uso da irradiação associada à administração de drogas antineoplásicas. Após essa descoberta iniciou-se a administração de ciclofosfamida na dose de 60 mg/kg nos dois dias anteriores à irradiação. Os pacientes que receberam esse regime foram os primeiros receptores alogênicos isentos de doença a longo prazo (THOMAS, 1999).

Santos e colaboradores (1983) desenvolveram um regime de condicionamento com altas doses de bussulfano e ciclofosfamida. Esse regime é de extrema importância porque evitou a exposição de pacientes a irradiação e

tornou possível a realização do TMO em hospitais que não possuíam meios para a realização da TBI.

Além da administração de drogas antineoplásicas, na fase de condicionamento também se inicia a terapia farmacológica com antieméticos, analgésicos, imunossupressores, antimicrobianos, entre outros. Esses agentes têm o propósito de evitar, reduzir ou aliviar efeitos indesejados ou ainda, prevenir complicações decorrentes da quimioterapia antineoplásica. A infusão da medula óssea é realizada por meio de um cateter venoso central e nesta fase são introduzidos medicamentos como corticosteróides, anti-histamínicos e ansiolíticos, administrados por via intravenosa, que visam à prevenção de intercorrências transfusionais. Deste modo, pacientes transplantados são expostos a protocolos de tratamentos prolongados, com inúmeros medicamentos, principalmente antimicrobianos, muitos, inclusive, com potencial interativo (FONSECA; SECOLI, 2006).

Sendo assim, neste cenário em que a terapia farmacológica representa um dos principais recursos para o sucesso do procedimento, faz-se imprescindível ressaltar sua importância (FONSECA; SECOLI, 2006) e seu impacto no custo do TMO, sobretudo para os hospitais públicos que terão de disponibilizar uma farmacoterapia diversificada e prolongada que envolve custos crescentes.

## 2.6 IMPACTO FINANCEIRO DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA NOS SERVIÇOS DE SAÚDE

Pesquisas clínicas abordando o custo do TMO são difíceis de serem conduzidas devido à grande variação dos protocolos utilizados em situações distintas clínicas e de suporte assistencial (KERBAUY et al., 2012). Devido a essa dificuldade, nos dias atuais o conhecimento sobre os aspectos econômicos do TMO é limitado, assim como o impacto econômico desse procedimento para o sistema de saúde (BARBOSA et al., 2014).

Além de avaliar o impacto econômico no sistema de saúde, o conhecimento sobre os benefícios clínicos e as consequências econômicas do tratamento são

importantes para fomentar a discussão entre o médico e o paciente sobre as decisões do tratamento (KHERA; ZELIADT; LEE, 2012).

Segundo o estudo de Stranges, Russo e Friedman (2009), que elencou os dez procedimentos hospitalares que mais influenciaram no aumento do custo hospitalar nos Estados Unidos entre 2004 e 2007, o TMO foi o procedimento que apresentou o maior aumento durante esse período, um aumento de 84,9%, levando a um gasto de U\$ 1,3 bilhões em 2007.

A ideia de que o TMO se trata de um procedimento extremamente caro e que impacta diretamente o sistema de saúde pode ser vista desde a década de 80, quando o então Ministro da Saúde, Hélio Beltrão, em entrevista ao “Jornal O Globo” admitiu que o transplante de medula era uma providência muito cara para a época, ao admitir que “esse tipo de tratamento era feito apenas no exterior e que os pacientes encaminhados pela Previdência custavam mais de Cr\$ 20 milhões cada um, na época” (KUHNNEN, 2014).

Os estudos, apesar de usarem métodos consideravelmente diferentes para avaliar o custo do TMO, estimam um gasto de U\$ 36.000 a U\$ 88.000 para o transplante autogênico, considerando a fase inicial de hospitalização, até o centésimo dia. Para o transplante alogênico, os custos calculados variaram entre U\$ 96.000 a U\$ 204.000 no mesmo ano de 2012 (KHERA; ZELIADT; LEE, 2012).

O aumento do custo do TMO está diretamente e proporcionalmente relacionado às complicações ao longo do procedimento, pois quanto maior a gravidade, maior o uso de tecnologias, suprimentos, medicamentos e horas trabalhadas da equipe multidisciplinar (PITTET, 2005).

Segundo o estudo de Saito e colaboradores (2008), que analisou o custo de 315 transplantes alogênicos com regime de altas doses realizados no Dana-Farber Cancer Institute/Brigham and Women’s Hospital (DFCI/ BWH) entre os anos de 2000 e 2004, os gastos relacionados ao quarto ocupado pelo paciente internado é a categoria de maior gasto, seguida pelo gasto da farmácia e banco de sangue, somando 76% dos gastos totais. Essa informação pode ser confirmada no estudo de Blommestein e colaboradores (2012) que determinou as categorias dos serviços que mais impactam no custo do TMO, e, entre as cinco mais impactantes,

está o gasto da farmácia. Segundo estudo de Khera, Zeliadt e Lee (2012) o custo da farmácia é de 8% a 39% do custo total do procedimento.

Dentro dos gastos da farmácia, o G-CSF e os antibióticos parecem ser os principais contribuintes no estudo de Kline et al. (1998). No entanto, essas análises precisam ser atualizadas devido às mudanças na prática do TMO na última década com o uso crescente do sangue periférico como fonte de célula e surgimento de novas opções de imunossupressores e agentes antivirais (KHERA; ZELIADT; LEE, 2012). Portanto, fica evidente a necessidade da realização de mais estudos que venham a ajudar a compreender o impacto real dos custos envolvidos no TMO.

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO**

O presente estudo corresponde a uma pesquisa descritiva, com base nos dados de pacientes submetidos ao transplante de medula óssea no HC/UFPR no período de 2011 a 2015.

A fonte de dados utilizada foi secundária e viabilizada por meio do acesso ao Sistema de Informações Hospitalares (SIH), disponível para o controle de todas as intervenções feitas durante o internamento e/ou atendimento do paciente no HC/UFPR.

#### **3.2 POPULAÇÃO-ALVO**

A população-alvo do estudo correspondeu aos pacientes que passaram por TMO no HC/UFPR no período de 2011 a 2015.

#### **3.3 CARACTERIZAÇÃO DO SERVIÇO DE SAÚDE**

O HC/UFPR é o maior hospital público do Paraná. Trata-se de um hospital universitário, 100% Sistema Único de Saúde, com atendimento terciário e de grande porte, contando com 406 leitos ativos em 2017 (EBSERH, 2017). Dispõe do Serviço de Transplante de Medula Óssea desde 1979, sendo pioneiro na realização desse procedimento no Brasil.

É uma instituição importante no cenário nacional do TMO e tida como referência no tratamento de Anemia Aplástica e Anemia de Fanconi.

#### **3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Foram incluídos dados de todos os pacientes que realizaram o transplante de medula óssea no HC/UFPR no período de 2011 a 2015.

### 3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os dados de pacientes que apresentaram alguma intercorrência durante o período de internação para a realização do TMO, e que por esse motivo não realizaram o procedimento foram excluídos do estudo.

### 3.6 CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

Para a caracterização epidemiológicas dos indivíduos estudados foram analisadas as seguintes variáveis categóricas: sexo (masculino e feminino), faixa etária (pediátrico de 0 a 17 anos, adulto de 18 a 59 anos e idoso  $\geq$  60 anos), cor da pele (amarelo, branco, indígena, preto/pardo), tipo de TMO realizado (autogênico, alogênico aparentado e alogênico não aparentado), tempo de internação (até 30 dias, de 31 a 60 dias, de 61 a 90 dias, de 91 a 100 dias e  $>$  100 dias), tipo de liberação dos pacientes (alta e óbito), ocupação (conforme Classificação Brasileira de Ocupações) e doença de base classificada conforme CID 10. As variáveis quantitativas analisadas foram: número de TMO realizados e número de óbitos ao longo do período estudado.

Quanto à raça, é importante salientar, que o SIH somente permite inserir nesse campo a letra B, P, I e A. Sendo B para brancos, P para pretos e pardos, I para indígenas e A para amarelos. Portanto, nesse estudo não foi possível distinguir os pretos dos pardos, já que ambos são identificados como a letra P.

Apesar da ocupação ter sido uma das variáveis analisadas nesse estudo, não foi possível realizar a correlação entre essa variável e as demais. Isso porque, o preenchimento desse campo no SIH não é obrigatório, dessa forma, poucos pacientes apresentavam informação sobre sua ocupação no sistema.

Para a análise dos óbitos e sobrevida, além das variáveis já citadas, foi incluída a classificação da causa do óbito conforme CID 10.

### 3.7 TRATAMENTO DOS DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram digitados em banco eletrônico do Microsoft Excel. Para a elaboração de gráficos foi utilizado o programa GraphPad Prism e Stata12.

Para análise descritiva dos dados foram empregadas: média, desvio padrão, valores mínimo e máximo, e porcentagem.

Para comparar a tendência na distribuição das proporções ao longo dos anos para as variáveis categóricas foi empregado o teste de Cochran–Armitage. Para investigar a tendência na distribuição do número de transplantes, de óbitos, e tipos de transplante no período investigado foi aplicada a regressão binomial negativa. A presença de autocorrelação seriada foi testada por meio do teste de Durbin-Watson, nesse teste, se o valor encontrado estiver próximo de dois indica ausência de autocorrelação seriada.

As análises foram realizadas no programa Stata12, considerando o nível de significância estatístico de 0,05.

A associação entre o desfecho “óbito na internação” e variáveis categóricas foi investigada por meio do teste do Qui-Quadrado de Pearson.

O risco de mortalidade foi investigado por meio da Regressão de Poisson, com cálculo dos riscos relativos (RR), e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%)

Para descrever a probabilidade de se estar vivo após 45 dias do internamento para o TMO empregou-se as curvas de sobrevida, pelo método de Kaplan-Meier, com teste de log-rank para investigar associações com variáveis de exposição. Para esse teste censurou-se os pacientes que permaneceram vivos e/ou que foram a óbito após 45 dias. Associações entre o risco de morrer após os 45 de hospitalização e variáveis em estudo, foram investigadas adicionalmente, por meio da Regressão de Cox bruta, e ajustada, com cálculo das Hazard Ratios (HR), e respectivos IC95%.

O critério de entrada das variáveis no modelo ajustado foi o valor de p até 0,25 no teste de Likelihood na análise bruta. A introdução das variáveis no modelo multivariável, ocorreu por níveis: 1) variáveis sócio demográficas (sexo, faixa etária e raça); 2) diagnóstico; e, 3) para o tipo de TMO realizado.

### 3.8 IDENTIFICAÇÃO DA FARMACOTERAPIA

Para avaliar a farmacoterapia dos pacientes submetidos ao TMO no HC/UFPR no período de 2011 a 2015 realizou-se o levantamento por meio do SIH de todos os fármacos utilizados, desde o momento da internação até o momento da alta.

Decidiu-se por avaliar os fármacos utilizados por pacientes que tinham como doença base a anemia aplástica adquirida, pois este diagnóstico foi o de maior frequência.

O levantamento de dados referente ao medicamento também foi realizado por meio do SIH. Para a classificação da farmacoterapia foi utilizada a classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Code*), a mesma utilizada pela Organização Mundial da Saúde e pelo Ministério da Saúde, para a elaboração da Relação Nacional de Medicamentos.

No sistema de classificação ATC, as substâncias são divididas em diferentes grupos, de acordo com o órgão ou sistema em que atuam e suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas (VIEL et al., 2014). A classificação ATC divide os grupos em cinco níveis distintos. O primeiro nível divide as substâncias em 14 principais grupos de acordo com o órgão ou sistema em que atuam; o segundo nível forma subgrupos de acordo com a ação farmacológica/terapêutica; o terceiro e quarto nível formam subgrupos de acordo com o grupo químico/farmacológico/terapêuticos; e o quinto nível é a substância química (OMS, 2016).

Os dados obtidos foram agrupados em banco eletrônico do Microsoft Excel. O preço médio da unidade farmacotécnica foi informado por meio de relatório do SIH emitido pelo setor de informática do HC/UFPR. O preço médio no SIH é calculado como a média do valor do saldo em estoque e valor de compra, conforme fórmula abaixo:

$$\text{Preço Médio Unitário} = \frac{(\text{saldo estoque} \times \text{preço médio unitário}) + (\text{quantidade compra} \times \text{preço compra unitário})}{(\text{saldo estoque} + \text{quantidade compra})}$$

FONTE: Setor de Informática do HC/UFPR.

Como o HC/UFPR é um hospital público, as compras realizadas por essa instituição devem ser feitas por meio de licitação, na qual no mínimo três empresas devem cotar o produto e a empresa ganhadora da licitação será a de menor preço. Dessa forma, normalmente, o preço médio unitário do item comprado por hospitais públicos é menor do que o do item comprado por outras instituições.

Por meio desse valor médio e da quantidade consumida por paciente estimou-se o custo total dos medicamentos utilizados durante o internamento do paciente. Além disso, determinou-se a média do número de fármacos utilizados por paciente.

Pela distribuição dos fármacos conforme a classe ATC foi possível analisar quais as principais classes de medicamentos que influenciam diretamente o custo da farmacoterapia.

Para comparação do valor do custo obtido nesse estudo e do valor repassado pelo SUS para o procedimento consultou-se o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais especiais (OPM) do SUS (SIGTAP).

### 3.9 ASPECTOS ÉTICOS

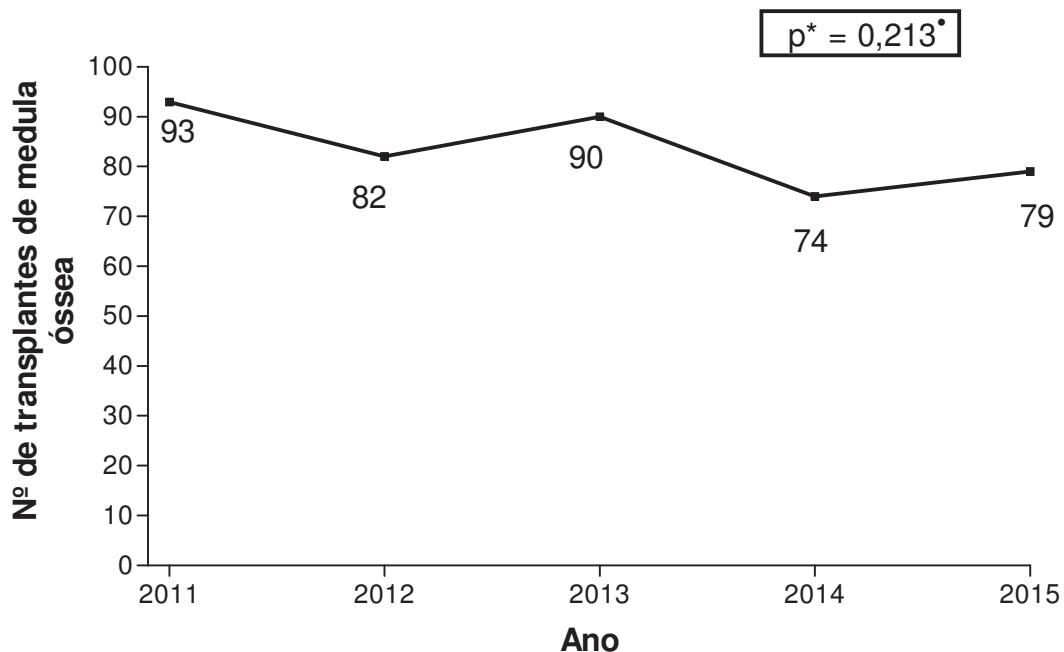
O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, conforme Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 51635815.6.0000.0102, obedecendo as normas da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

Durante o período estudado, de 2011 a 2015, o HC/UFPR atendeu 417 pacientes para o TMO. Porém, o número de transplantes realizados totalizou 418, pois um dos pacientes realizou dois TMO em uma mesma internação. O número médio de transplantes no período foi de 83,6, e variou de 74 a 93, nos anos de 2014 e 2011, respectivamente, conforme Figura 6. Não houve variação significativa no número de TMO ao longo dos cinco anos estudados. O valor obtido no teste de Durbin-Watson foi próximo de dois e, portanto, indica ausência de autocorrelação seriada.

FIGURA 6 - DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE TRANSPLANTES DE MEDULA ÓSSEA REALIZADOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS/UFPR, 2011-2015.



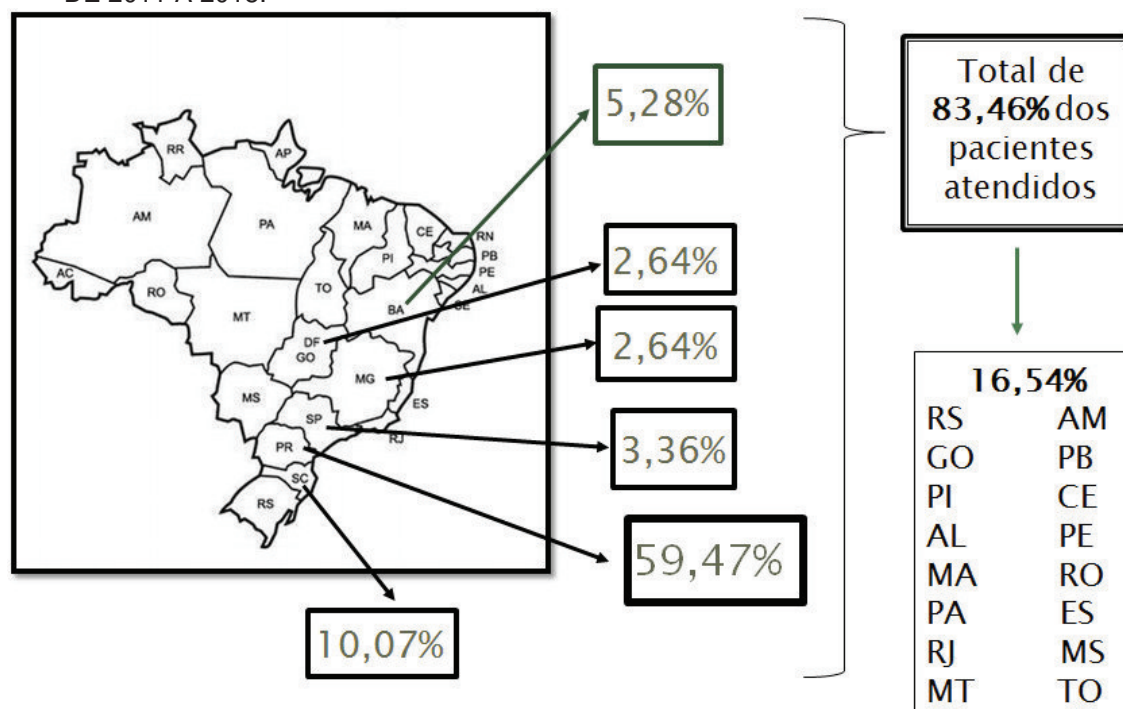
\*\*Valor do teste de Durbin -Watson: 2,062

FONTE: A autora (2017). \*Regressão binominal negativa. ^Valor de p não significativo.

Ao longo dos cinco anos estudados, o Brasil realizou 9875 transplantes de medula óssea, sendo o estado do Paraná responsável por 908 transplantes, o que representa 9,2% dos transplantes realizados no Brasil (ABTO 2011; 2012; 2013; 2014; 2015). Dos 908 transplantes realizados no estado do Paraná, o HC/UFPR foi o responsável por 418 transplantes, o que representa 4,2% dos TMO realizados no Brasil e 46,0% dos transplantes realizados no estado, evidenciando claramente a relevância do serviço de TMO dessa instituição para o estado do Paraná e para o Brasil.

A maior parte dos pacientes submetidos ao TMO nesse período era procedente do Paraná (59,5%). Na sequência, surge o estado de Santa Catarina, com 10,1%, seguido pela Bahia, com 5,3%, São Paulo, com 3,4%, Minas Gerais e Distrito Federal, ambos com 2,6%. Os demais pacientes, 16,5%, foram procedentes de outros estados (RS, AM, GO, PB, PI, CE, AL, PE, MA, RO, PA, ES, RJ, MS, MT e TO), conforme demonstra a Figura 7.

FIGURA 7 - ORIGEM DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO TMO NO HC/UFPR NO PERÍODO DE 2011 A 2015.



FONTE: A autora (2016).

O HC/UFPR é totalmente público, financiado pelo SUS, portanto, não realiza nenhum procedimento por convênio ou particular. Assim, para ser atendido no HC/UFPR, todos os pacientes devem seguir um fluxo específico, que se inicia com uma consulta com um médico na unidade básica de Saúde (UBS) de sua localidade. Caso seja necessário, a UBS agendará a consulta no HC/UFPR com um especialista. Quando o procedimento é destinado a pacientes de outros estados, o fluxo para ser atendido no HC/UFPR difere do anterior. Esses pacientes devem ser obrigatoriamente encaminhados via agendamento prévio pela Secretaria Estadual de Saúde. Dessa forma, pacientes de outros estados e municípios devem vir encaminhados pela indicação do médico de sua cidade de origem (CARTA de serviço ao cidadão, 2016).

Ao longo dos 5 anos estudados observou-se estabilidade na distribuição dos transplantes em relação ao sexo, predominantemente masculino (63,5%  $p=0,788$ ), conforme pode ser observado na Tabela 1.

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DOS INDIVÍDUOS SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ, 2011-2015.

		2011	2012	2013	2014	2015	TOTAL	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p
<b>Sexo</b>	Masculino***	58 (62,4)	54 (66,7)	59 (65,6)	44 (59,5)	50 (63,3)	<b>265</b> <b>(63,5)</b>	0,788*▲
	Feminino	35 (37,6)	27 (33,3)	31 (34,4)	30 (40,5)	29 (36,7)	<b>152</b> <b>(36,5)</b>	
<b>Faixa etária</b>	Pediátricos*** (0 a 17 anos)	46 (49,5)	48 (59,3)	41 (45,6)	33 (44,6)	38 (48,1)	<b>206</b> <b>(49,4)</b>	0,417*▲
	Adultos (18 a 59 anos)	46 (49,4)	32 (39,5)	44 (48,9)	37 (50,0)	40 (50,6)	<b>199</b> <b>(47,7)</b>	
	Idosos (≥ 60 anos)	1 (1,1)	1 (1,2)	5 (5,5)	4 (5,4)	1 (1,3)	<b>12</b> <b>(2,9)</b>	
<b>Cor de pele</b>	Amarelos	-	-	-	-	-	-	-
	Brancos***	85 (91,4)	61 (75,3)	64 (71,1)	59 (79,7)	64 (81,0)	<b>333</b> <b>(79,9)</b>	0,168*▲
	Indígenas	-	-	1 (1,1)	-	-	<b>1</b> <b>(0,2)</b>	
	Pretos e Pardos *	8 (8,6)	20 (24,7)	25 (27,8)	15 (20,3)	15 (19,0)	<b>83</b> <b>(19,9)</b>	

Continua

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DOS INDIVÍDUOS SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ, 2011-2015.

		2011	2012	2013	2014	2015	TOTAL	Conclusão
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p
<b>Tipos de transplante (n = 418)</b>	Autogênico	15 (16,2)	7 (8,5)	11 (12,2)	7 (9,5)	8 (10,1)	48 (11,5)	*
	Alogênico aparentado***	39 (41,9)	39 (47,6)	39 (43,3)	30 (40,5)	39 (49,4)	186 (44,5)	
	Alogênico não aparentado	39 (41,9)	36 (43,9)	40 (44,5)	37 (50,0)	32 (40,5)	184 (44,0)	0,879* <sup>▲</sup>
<b>Tempo de internação</b>	Até 30 dias***	33 (35,5)	20 (24,7)	27 (30,0)	28 (37,8)	31 (39,2)	139 (33,3)	
	31 a 60 dias	54 (58,0)	54 (66,7)	55 (61,1)	39 (52,7)	42 (53,2)	244 (58,5)	0,213* <sup>▲</sup>
	61 a 90 dias	4 (4,3)	2 (2,5)	5 (5,6)	4 (5,4)	3 (3,8)	18 (4,3)	0,938* <sup>▲</sup>
	91 a 100 dias	1 (1,1)	1 (1,2)	3 (3,3)	1 (1,4)	-	6 (1,5)	0,552* <sup>▲</sup>
	> 100 dias	1 (1,1)	4 (4,9)	-	2 (2,7)	3 (3,8)	10 (2,4)	0,724* <sup>▲</sup>
<b>Desfecho do tratamento</b>	Alta médica***	82 (88,2)	72 (88,9)	83 (92,2)	69 (93,2)	73 (92,4)	379 (90,9)	
	Óbito **	11 (11,8)	9 (11,1)	7 (7,8)	5 (6,8)	6 (7,6)	38 (9,1)	0,195* <sup>▲</sup>

FONTE: A autora (2017). \* O sistema utiliza a letra P para identificar Pretos e Pardos; \*\* Óbito exclusivamente durante a internação. \*\*\* Classe utilizada como referência para comparação nos testes estatísticos. \*Teste estatístico Cochran–Armitage. \* Análise não convergiu número reduzido ou nulo de observações. <sup>▲</sup> Valores de p não significativos.

Nos transplantes de medula óssea, a predominância do sexo masculino é comumente constatada em vários estudos. Azevedo (2010) analisou os pacientes submetidos ao TMO entre os anos de 2008 e 2015 em serviço de referência do Rio Grande do Norte. Neste estudo, o sexo masculino representou 52,9% dos pacientes. No estudo realizado por Silva e Pasquini (2005), por sua vez, foram investigados 178 pacientes que realizaram TMO alogênico aparentado no período de 1993 a 2001 no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, e a porcentagem encontrada foi, em média, 64,0% de pacientes do sexo masculino. É possível, portanto, aventar a hipótese de que os homens são mais atingidos por neoplasias hematológicas em decorrência da maior exposição a agentes físicos como radiação ionizante, e elementos químicos, como o benzeno (CABRAL et al., 2014).

Além disso, as mulheres tendem a considerar sua saúde de maneira mais negativa e buscar maior atendimento da atenção primária visando a prevenção, enquanto que os homens, quando procuram os serviços, já apresentam doenças mais severas e letais (BASTOS et al., 2014). Portanto, o maior número de indivíduos do sexo masculino encontrado no estudo pode estar associado ao fato de que os homens adentram no sistema de saúde principalmente por meio da atenção especializada, o que tem como consequência o agravamento da morbidade pelo retardamento na atenção e não prevenção (BASTOS et al., 2011).

No atual estudo não foi possível correlacionar as variáveis sexo e ocupação porque a ocupação constava somente para 25,6% dos pacientes com idade igual ou superior a 18 anos (n = 211). Entre estes, as principais ocupações foram estudantes (4,3%), trabalhadores de serviços domésticos em geral (2,8%), aposentados (2,8%) e professores (1,9%).

Observou-se que a faixa etária mais prevalente foi a pediátrica (0 a 17 anos) com 49,4%, seguida da faixa etária adulta (18 a 59 anos) com 47,7%, e da faixa etária idosa ( $\geq 60$  anos) com 2,9%, como demonstrado na Tabela 1.

Segundo a literatura, na América Latina, a média de idade dos pacientes submetidos ao TMO alogênico é de 30 anos, enquanto que para o TMO autogênico, é de 45 anos (ECKRICH; PASQUINI, 2012). No entanto, a faixa de maior prevalência nesse estudo foi de 0 a 17 anos, ficando, portanto, fora do especificado na literatura. Provavelmente, isso se deve ao fato de que 32,1% dos pacientes apresentaram como doença base a Anemia Aplástica Adquirida (AAA).

Para essa doença o transplante está indicado em duas faixas de idade: a primeira entre indivíduos de 10 a 25 anos e a segunda nos maiores de 60 anos, sem diferença entre os sexos (BRASIL, 2013). Nesse estudo, 52,6% dos pacientes com AAA se encontram dentro da faixa etária definida como sendo o primeiro pico da doença. Nenhum paciente se encontra dentro da faixa etária do segundo pico da doença, constituído por idosos, justificando o baixo número de idosos no estudo.

Outro fator que limita a realização do TMO em idosos é a toxicidade da quimioterapia e a presença de comorbidades, as quais exercem influência negativa sobre o resultado do transplante (FEDERMANN et al., 2015).

Além disso, o aumento da idade eleva a frequência e a gravidade de complicações pós transplante (TABAK et al., 2010). O transplante de medula óssea em idosos doentes pode conferir um aumento do risco de toxicidades específicas, tais como toxicidades cardíacas e mucosite, e têm uma eficácia modestamente menor (WILDES et al., 2014). Segundo Federmann et al. (2015), a incidência da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aumenta conforme o aumento da idade e pode prejudicar o resultado do TMO e a qualidade de vida do paciente.

A DECH é uma complicação comum do TMO e tem um impacto significativo na morbidade e mortalidade precoce (JAGASIA et al., 2011). A fisiopatologia dessa doença é complexa e envolve uma séria de respostas de diversos efetores imunológicos a estímulos antigênicos naturais ou que são expressos devido ao dano tecidual provocado pela doença de base ou pelo condicionamento (AZEVEDO, 2010). A DECH pode ocorrer desde alguns dias antes dos primeiros sinais de pega do enxerto até após muitos meses. A pele, o trato digestivo e o fígado são os principais alvos dessa reação (PASQUINI; COUTINHO, 2004).

Os fatores de risco relacionados à incidência e gravidade da DECH são: idade mais avançada do receptor, incompatibilidade HLA, doador não aparentado, intensidade dos regimes de condicionamento, doador do sexo feminino e a origem das células-tronco (PASQUINI; COUTINHO, 2004).

Dos pacientes, 79,9% foram identificados como brancos, totalizando 333 pacientes, de acordo com a Tabela 1. Como pretos/pardos foram identificados 83 pacientes (19,9%), e, como indígena, somente 1 paciente (0,2%).

Segundo Joshua et al. (2010), a maior proporção de pessoas com cor de pele branca que realizam o TMO não tem relação com os fatores clínicos relacionado às doenças primárias dos pacientes, já que a indicação para o transplante não varia conforme o grupo racial. Assim, outros fatores são

considerados para compreensão do baixo número de TMO nas outras raças que não a branca.

Um dos fatores que tem influência sobre a predominância da cor de pele branca nesse estudo é o fato de que o Paraná, segundo o IBGE (2010), possui 70,32% de brancos. Assim, como 59,47% dos pacientes atendidos no HC/UFPR no período de 2011 a 2015 são procedentes do Paraná é esperado que a maioria atendida seja branca.

Além disso, outros fatores que estão relacionados à predominância da cor de pele branca nesse estudo são: a diferença de acesso ao atendimento da população branca em relação às outras e as diferenças biológicas existentes entre as diferentes cores de pele (JOSHUA et al., 2010).

Essas desigualdades na área da saúde parecem estar relacionadas ao racismo, que opera não reconhecendo as necessidades particulares das minorias étnicas nas ações de promoção, prevenção e assistência a doenças e reabilitação, comprometendo a equidade e reproduzindo desigualdade (VOLOCHKO; VIDAL, 2010). Nesse estudo, os pacientes com cor da pele branca atendidos no HC/UFPR no período de 2011 a 2015 para realização do TMO são maioria, totalizando 79,9%, enquanto que as minorias étnicas representaram somente 20,1%, evidenciando que ainda existe inequidade no acesso à saúde no Brasil.

Em relação à diferença biológica, os bancos de medula óssea do mundo todo, apesar do grande número de doadores de medula óssea registrados, enfrentam dificuldade na identificação de doadores para pacientes pertencentes às minorias raciais. Isso acontece, pois os pacientes pertencentes às minorias raciais possuem um menor número de doadores potenciais devido à associação entre o tipo de antígeno leucocitário humano (HLA) e a herança genética (SWITZER et al., 2013).

O HLA determina a histocompatibilidade da medula óssea entre doador e receptor (LITTLE; STORB, 2002) e é herdado dos ancestrais sendo, portanto, mais facilmente compartilhadas entre indivíduos da mesma cor de pele (BICALHO, 2010). Segundo o estudo de Ruiz et al. (2005) algumas especificidades HLA são características de uma população, mas podem estar ausentes em outra, por

exemplo, o tipo HLA A-43 é encontrado quase exclusivamente em negros e o HLA B-46 em chineses. Portanto, para aumentar o número de TMO nas minorias raciais é necessário que essa população tenha maior conhecimento sobre o tema e que se cadastre no Cadastro Nacional de Medula Óssea (WATANABE et al., 2010).

No atual estudo, os pacientes que realizaram o TMO autogênico totalizaram 11,5%, enquanto o TMO alogênico aparentado foi realizado em 44,5% dos pacientes, e o TMO alogênico não aparentado em 44,0% (TABELA 1).

Sendo assim, o transplante alogênico aparentado e o transplante alogênico não aparentado foram os mais frequentes, considerando os cinco anos estudados.

O baixo número de TMO autogênicos realizados ao longo dos anos investigados se deve, entre outros, ao fato de que apenas 22,0% dos pacientes tinham como doença base uma doença com indicação para a realização do TMO autogênico (esclerose múltipla, linfoma não Hodgkin, linfoma de Hodgkin, mieloma múltiplo, leucemia mielóide aguda ou síndrome de POEMS) (HAMERSCHLAK et al., 2012; BRASIL, 2006). Em contrapartida, o alto número de TMO alogênico realizado se deve, principalmente, ao fato de que a doença primária de maior prevalência foi a anemia aplástica adquirida, para a qual o TMO indicado é o alogênico aparentado ou o alogênico não aparentado.

Quanto ao tempo de internação, 58,5% (244 pacientes) permaneceram internados de 31 a 60 dias. O menor tempo de internação identificado foi de 7 dias ( $dp \pm 20$  dias) e o maior, de 205 dias ( $dp \pm 20$  dias) como apresentado na Tabela 1.

A média de dias de internação foi de 37,6. Conforme o tipo de TMO realizado a média de dias de internação foi de 40,56 para o TMO alogênico aparentado, 38,77 para o TMO alogênico não aparentado e 21,48 para o TMO autogênico.

A menor média de dias de internação para o TMO autogênico se deve ao fato de que para esse tipo de procedimento o período para a pega medular é de 10 a 15 dias após a infusão da medula óssea (MAIA, 2010). Já para o TMO alogênico é necessário um período de hospitalização, geralmente prolongado, de aproximadamente quatro a seis semanas, para que ocorra a pega medular,

momento em que as células-tronco hematopoéticas reocupam os espaços vazios, repovoando a medula óssea e restabelecendo a hematopoiese. Isto é definido pela contagem dos neutrófilos, que deverão atingir mais de  $500/\text{mm}^3$  e manter-se por dois dias seguidos (ANDRADE et al., 2012b).

Segundo o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, próteses e materiais especiais do SUS (SIGTAP, 2017), o tempo médio de internação de pacientes que realizam o transplante alogênico aparentado é de 29,67 dias, enquanto o transplante alogênico não aparentado requer 33,33 dias de internação. Portanto, o período de internação obtido, média de 37,58 dias, encontra-se dentro do período esperado para a pega medular relatado no estudo de Andrade e colaboradores (2012b) e também próximo à média de dias apresentada pelo SIGTAP.

Dos 417 pacientes que passaram por TMO no HC/UFPR no período avaliado, 379 pacientes (90,9%) tiveram alta médica e 38 pacientes (9,1%) foram a óbito, como demonstrado na Tabela 1. Portanto, a taxa de mortalidade relacionada ao TMO encontrada nesse estudo foi de 9,1% e corresponde somente ao período de internação para a realização do transplante, tendo como desfecho a alta ou o óbito.

Não foi realizado o acompanhamento dos pacientes ao longo dos 5 anos seguintes ao TMO, conforme recomendado em literatura. Portanto, essa pode ser uma limitação do estudo. A taxa de mortalidade encontrada nesse estudo não pode ser utilizada para determinar o sucesso ou o insucesso do TMO, pois recomenda-se o seguimento dos pacientes ao longo dos cinco anos seguintes ao procedimento. Estabeleceu-se esse prazo devido as neoplasias possuírem uma taxa de sobrevivência média de cinco anos, durante os quais a doença pode ou não desaparecer completamente (CAMPOS et al., 2009).

A taxa encontrada nesse trabalho foi próxima à encontrada no estudo de Santos (2010), que analisou todos os pacientes submetidos ao TMO no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora no período de 2004 a 2009. Também foi semelhante às taxas de mortalidade encontradas no estudo de Cabral et al. (2014), que identificou os TMO realizados no estado de Pernambuco nos

anos de 2011 e 2012, cujas taxas de mortalidade corresponderam a 9,5%, e 14,0%, respectivamente.

A doença primária de maior prevalência identificada neste estudo foi a Anemia Aplástica Adquirida (AAA), totalizando 134 pacientes (32,1%) ao longo dos cinco anos estudados, conforme apresentado na Tabela 2 a seguir.

Do total de pacientes que realizaram TMO (417), a AAA manteve-se como a doença primária mais comum, totalizando 24 pacientes (25,8%), 22 pacientes (27,2%), 34 pacientes (37,8%), 30 pacientes (40,5%) e 24 pacientes (30,4%) em 2011, 2012, 2013, 2014 e 2015, respectivamente.

Na Tabela 2 observa-se que a segunda doença de base de maior prevalência ao longo dos cinco anos estudados foi a Leucemia Linfoblástica Aguda, totalizando 66 pacientes (15,8%). A Leucemia Mielóide Aguda aparece em 3º lugar, com 40 pacientes (9,6%), e a Anemia de Fanconi apareceu em 4º lugar com 27 pacientes (6,5%).

Ainda na Tabela 2 visualiza-se que as quatro doenças de base citadas anteriormente como as mais frequentes totalizam 64,0%. Os 36,0% restantes estão distribuídos em muitos outros tipos de diagnósticos.

TABELA 2 - DOENÇA PRIMÁRIA DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANPLANTE DE MEDULA ÓSSEA NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ NOS ANOS DE 2011 A 2015.

Continua

CID-10	Denominação da classe		Nº absoluto de pacientes por ano				
			2011	2012	2013	2014	2015
<b>C00-D48</b>	<b>Neoplasias (tumores)</b>						
Grupo entre C81 e C96	Neoplasias [tumores] malignas(os), declaradas ou presumidas como primárias, dos tecidos linfático, hematopoético e tecidos correlatos	Leucemia Linfoblástica aguda (C91.0)	15	19	13	10	9
		Leucemia Mielóide Aguda (C92.0)	14	6	6	5	9
		Leucemia Mielóide Crônica (C92.1)	3	3	7	1	5
		Outras	16	11	13	8	10
		<b>TOTAL</b>	<b>48</b>	<b>39</b>	<b>39</b>	<b>24</b>	<b>33</b>
Grupo entre D37 e D48	Neoplasias [tumores] de comportamento incerto ou desconhecido	Síndrome mielodisplásica (D46.9)	2	5	1	6	2
		Síndrome de POEMS (D47.7)	-	-	1	-	-
		<b>TOTAL</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>2</b>

TABELA 2 - DOENÇA PRIMÁRIA DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANPLANTE DE MEDULA ÓSSEA NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ NOS ANOS DE 2011 A 2015.

Conclusão

CID-10	Denominação da classe		Nº absoluto de pacientes por ano				
<b>D50-D89</b>	<b>Doenças do sangue e dos órgãos hematopoéticos e alguns transtornos imunitários.</b>						
Grupo entre D55 e D59	Anemias hemolíticas	Anemia Hemolítica auto-imune (D59)	-	-	-	-	1
<b>TOTAL</b>			<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>1</b>
Grupo entre D60 e D64	Anemias aplásticas e outras anemias	Anemia Aplástica adquirida (D61)	24	22	34	30	24
		Anemia de Fanconi (D61.0)	5	3	5	5	9
		Anemia Disertropoética congênita (D64)	1	-	-	-	-
<b>TOTAL</b>			<b>30</b>	<b>25</b>	<b>39</b>	<b>35</b>	<b>33</b>
Grupo entre D70 e D77	Outras doenças do sangue e dos órgãos hematopoéticos	Síndrome de Kostmann (D70)	2	-	-	-	-
		Doença Granulomatosa Crônica (D71)	-	1	-	-	-
		Linfocitose Hemofagocítica (D76.1)	1	-	-	-	-
<b>TOTAL</b>			<b>3</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
Grupo entre D80 e D89	Alguns transtornos que comprometem o mecanismo imunitário	Síndrome de imunodeficiência combinada (D81)	-	2	-	1	2
		Síndrome de Wiskott - Aldrich (D82.0)	2	6	5	3	4
		Outras	1	-	-	2	2
<b>TOTAL</b>			<b>3</b>	<b>8</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>8</b>
<b>E00-E90</b>	<b>Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas</b>						
Grupo entre E70 e E90	Distúrbios metabólicos	Síndrome de Chediak-Higashi (E70.3)	-	-	-	1	-
		Adrenoleucodistrofia ligada ao X (E71.3)	1	1	2	-	-
		Mucopolissacaridose (E76)	1	2	-	-	-
<b>TOTAL</b>			<b>2</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>-</b>
<b>G00-G99</b>	<b>Doenças do sistema nervoso</b>						
Grupo entre G35 e G37	Doenças desmielinizantes do sistema nervoso central	Esclerose múltipla (G35)	5	-	1	-	-
<b>TOTAL</b>			<b>5</b>	<b>-</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Q00-Q99</b>	<b>Malformações congênicas, deformidades e anomalias cromossômicas</b>						
Grupo entre Q80 e Q89	Outras malformações congênicas	Disceratose congênita (Q82.8)	-	1	2	2	2
<b>TOTAL</b>			<b>-</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>

FONTE: A autora (2017).

A Anemia Aplástica Adquirida teve prevalência elevada nesse estudo quando comparada aos dados encontrados na literatura. No estudo de Eckrich e Pasquini (2012) a prevalência dessa doença foi de 19%, quanto no estudo de Cabral et al. (2014), foi inferior a 10%.

Tal resultado pode ser explicado pelo fato de que o HC/UFPR é uma referência nacional para o diagnóstico e tratamento de pacientes com AAA (MALUF, 2000), a ponto das recomendações de protocolo de condicionamentos para o TMO para AAA terem sido estabelecidas com base nas experiências do HC/UFPR e também de do Hospital de clínicas de São Paulo (MEDEIROS; PASQUINI, 2010).

Em relação à fonte das células utilizadas, que pode ser da medula óssea, do sangue periférico ou do cordão umbilical, não foi possível levantar esses dados, uma vez que essa informação não consta no SIH, constituindo outra limitação deste estudo. O levantamento das informações sobre a fonte das células utilizadas no TMO seria de extrema importância para avaliar qual a principal fonte utilizada e se o uso de células de cordão umbilical vem aumentando no Brasil.

## 4.2 ANÁLISE DOS ÓBITOS E SOBREVIDA

### 4.2.1 Caracterização dos Óbitos

A taxa de óbito encontrada nesse estudo foi de 9,1% (38 pacientes). As características dos pacientes que vieram a óbito podem ser vistas na Tabela 3.

O número de pacientes do sexo masculino e feminino que vieram a óbito foi igual, 19 pacientes para cada sexo. No entanto, considerando-se o total de homens incluídos nesse estudo (n=265) a porcentagem de pacientes masculinos que vieram a óbito foi de 7,17%, enquanto a porcentagem de pacientes femininos (n=152) foi de 12,50%. Apesar dessa diferença nas porcentagens o valor de p obtido não foi estatisticamente significativo (p=0,072), portanto não se pode considerar fator de risco pertencer ao sexo feminino.

O número de óbitos foi maior na faixa adulta (18-59 anos) do que na faixa pediátrica, 25 pacientes e 13 pacientes respectivamente. Não houve óbito na faixa de idosos devido, provavelmente, ao baixo número de idosos atendidos durante o período estudado. Considerando-se o total de pacientes pediátricos atendidos (n=206) a porcentagem de pacientes que vieram a óbito foi de 6,31%, enquanto, se considerarmos o total de pacientes adultos atendidos (n=199), a porcentagem dos que vieram a óbito foi de 12,56%. Portanto, os pacientes da faixa etária adulta morreram mais. Considerando-se a faixa pediátrica como classe de referência, o risco relativo (RR-IC95) para a faixa adulta é de 1,99[1,05-3,78], portanto, pertencer a faixa adulta pode ser considerado como uma característica de risco.

A comparação da média de idade dos que permanecem vivos e dos que foram a óbito apresentou valor estatístico significativo ( $p=0,026$ ). A média de idade para o primeiro grupo foi de  $22,0 \pm 16,9$  anos, e para o segundo grupo foi de  $28,4 \pm 17,1$  anos, o que comprova que o aumento da idade aumenta a chance do óbito.

A mediana da idade dos que realizaram o TMO e continuaram vivos foi de 16 anos (percentil 25 = 9 e percentil 75 = 34) e dos que realizaram TMO e foram a óbito foi de 24 anos (percentil 25 = 16 e percentil 75 = 44), com valor de  $p=0,015$ . Portanto, pode-se considerar que a faixa etária é um fator que está associado ao óbito. A idade mais elevada é consistentemente citada por diversos autores como o principal fator prognóstico desfavorável para sobrevida em transplante (PEINEMANN et al., 2011).

As variáveis cor de pele, tipo de TMO realizado e número de óbito ao longo do período estudado não apresentaram diferença significativa entre as classes. Portanto, pertencer a uma ou a outra classe de uma dessas variáveis não influencia no desfecho óbito.

Quanto ao tempo de internação, os pacientes que permaneceram mais de 61 dias internados apresentam porcentagem crescente de óbitos. 33,33% na faixa de 61-90 dias, 50,00% na faixa de 91-100 dias e 40,00% na faixa de > 100 dias. Considerando-se a classe de até 30 dias como referência, o risco relativo (RR-IC 95) para a faixa de 61-90 dias é de 4,30 [1,81-10,23], para a faixa de 91-100 dias é de 6,45 [2,42-17,23], e para a faixa de > 100 dias corresponde a 5,16 [2,00-

13,34]. Portanto, pertencer a qualquer uma dessas três classes pode ser considerado com um fator de risco.

A mediana do tempo de internação dos pacientes que não tiveram o óbito como desfecho foi de  $33 \pm 17,65$  dias (Percentil 25 = 28 dias e Percentil 75 = 38) dias. Enquanto que a mediana do tempo de internação dos pacientes que tiveram o óbito como desfecho foi de  $47 \pm 31,88$  dias (Percentil 25 = 27 dias e Percentil 75 = 74 dias). A média de dias entre a internação e o óbito foi de 55,18 dias.

Segundo Santos (2010), que estudou os TMOs realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juíz de Fora no período de 2004 a 2009, a maior permanência dos pacientes hospitalizados aumenta o risco para o desenvolvimento de infecção e/ou colonização por *Streptococcus sp.* e enterobactérias como *Klebsiella sp.* e *Echerichia coli*.

Sabe-se que os pacientes submetidos ao TMO sofrem uma imunodepressão intensa, o que os predispõe a graves complicações infecciosas, que podem ocorrer em qualquer tipo e em qualquer época do transplante, e podem ser causadas por qualquer categoria de agente etiológico (bactérias, fungos, vírus ou parasitas) (NUCCI; MAIOLINO, 2000).

No entanto, não se pode associar a maior taxa de óbito entre os pacientes internados por mais de 61 dias somente ao tempo de permanência no hospital. Deve-se considerar, também, a existência de alguns fatores de risco presentes ou não no quadro clínico do paciente, como por exemplo, existência de comorbidade, pior estado nutricional, gravidade da doença de base, maior intervalo de tempo entre o diagnóstico da doença de base e a realização do TMO.

No presente estudo, não foi possível levantar as informações citadas no parágrafo anterior pois no SIH não existe a obrigatoriedade de preenchimento desses dados no cadastro do paciente. Portanto, essa pode ser considerada como uma limitação do presente estudo.

TABELA 3 - CARACTERÍSTICA DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO TMO NO HC/UFPR NO PERÍODO DE 2011 A 2015 QUE VIERAM A ÓBITO DURANTE A INTERNAÇÃO PARA A REALIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO.

Variáveis	Óbito n (%)	RR [IC95%] <sup>o</sup>	Continua
			Valor de p <sup>*</sup>
<b>Sexo</b>			0,072 <sup>▲</sup>
Masculino***	19(7,17)	1,00	
Feminino	19(12,50)	1,74[0,95;3,19]	
<b>Faixa etária</b>			0,098 <sup>▲</sup>
Pediátricos (0 a 17 anos) ***	13(6,31)	1,0	
Adultos (18 a 59 anos)	25(12,56)	1,99[1,05;3,78] <sup>#</sup>	
Idosos (≥ 60 anos)	-	-	
<b>Cor de pele</b>			0,775 <sup>▲</sup>
Branco***	31(9,31)	1,0	
Indígenas	-	-	
Pretos e Pardos	7(8,43)	0,90[0,41;1,99]	
<b>Tipo de Transplante</b>			0,349 <sup>▲</sup>
Alogênico aparentado***	18(9,68)	1,0	
Alogênico não aparentado	18(9,84)	1,01[0,55;1,89]	
Autogênico	2(4,17)	0,43[0,10;1,79]	
<b>Tempo de Internação</b>			0,000
Até 30 dias***	11(7,75)	1,0	
31 a 60 dias	14(5,81)	0,75[0,35;1,61]	
61 a 90 dias	6(33,33)	4,30[1,81;10,23] <sup>#</sup>	
91 a 100 dias	3(50,00)	6,45[2,42;17,23] <sup>#</sup>	
> 100 dias	4(40,00)	5,16[2,00;13,34] <sup>#</sup>	
<b>Doença de base</b>			0,053 <sup>▲</sup>
CID C81 a 96***	20(10,93)	1,0	
CID D37 a 48	5(29,41)	2,69[1,15;6,27] <sup>#</sup>	
CID D55 a 59	-	-	
CID D60 a 64	10(6,17)	0,56[0,27;1,17]	
CID D70 a 77	-	-	
CID D80 a 89	2(6,67)	0,61[0,15;2,48]	

TABELA 3 - CARACTERÍSTICA DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO TMO NO HC/UFPR NO PERÍODO DE 2011 A 2015 QUE VIERAM A ÓBITO DURANTE A INTERNAÇÃO PARA A REALIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO.

Variáveis	Óbito n (%)	RR [IC95%] <sup>o</sup>	Conclusão
			Valor de p <sup>*</sup>
CID E70 a 90	1(14,29)	1,31[0,20;8,42]	
CID G35 a 37	-	-	
CID Q80 a 89	-	-	
<b>Nº de óbitos por ano</b>			0,177 <sup>^</sup>
2011 <sup>***</sup>	11(11,83)	1,0	
2012	9(11,11)	1,03[0,46;2,30]	
2013	7(7,78)	0,66[0,27;1,62]	
2014	5(6,76)	0,57[0,21;1,57]	
2015	6(7,59)	0,64[0,25;1,66]	

FONTE: A autora (2017). RR= Risco Relativo; <sup>o</sup> Teste estatístico Regressão de Poisson. \* Teste estatístico Qui-Quadrado de Pearson. \*\*\* Classe utilizada como referência para comparação nos testes estatísticos. <sup>^</sup> Valores de p não significativos estatisticamente. <sup>#</sup> Valore de RR significativos.

Na Tabela 3 percebe-se que as únicas variáveis com valor significativo pelo teste estatístico Qui-Quadrado de Pearson são: tempo de internação (p=0,000) e doença de base (p=0,053).

Quanto à doença de base, a classe do CID D37 a D48 foi a que apresentou maior porcentagem de pacientes que vieram a óbito, correspondendo a 29,41%. Considerando-se a classe CID C81 a C96 como referência, o risco relativo (RR-IC 95) para a classe do CID D37 a D48 é de 2,69 [1,15-6,27]. Portanto, ter uma doença pertencente a essa classe é um fator de risco.

As causas de óbito identificadas nesse estudo podem ser vistas em detalhes na Tabela 4 a seguir.

TABELA 4 - CLASSIFICAÇÃO DAS CAUSAS DE ÓBITO CONFORME A CLASSIFICAÇÃO CID-10 DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO TMO NO HC/UFPR NO PERÍODO DE 2011 A 2015 E QUE VIERAM A ÓBITO DURANTE A INTERNAÇÃO.

Continua

<b>CID</b>	<b>Denominação da classe</b>	<b>Doença</b>
<b>ALGUMAS DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS</b>		
A30-A49	Outras doenças bacterianas	Septicemia (A41.9) Bacteremia (A49.9)
B00-B09	Infecções virais caracterizadas por lesões de pele e mucosas	Infecção por HHV6 (B00)
<b>ALGUMAS DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS</b>		
B35-B49	Micoses	Aspergilose (B44) Mucormicose (B46) Fusariose (B48.7)
<b>DOENÇAS ENDÓCRINAS, NUTRICIONAIS E METABÓLICAS</b>		
E70-E90	Distúrbios metabólicos	Acidose (E87.2)
<b>DOENÇAS DO APARELHO CIRCULATÓRIO</b>		
I30-I52	Outras formas de doença do coração	Insuficiência cardíaca (I50)
I60-I69	Doenças cerebrovasculares	Hemorragia intraparenquimatosa (I61)
<b>DOENÇAS DO APARELHO RESPIRATÓRIO</b>		
J30-J39	Outras doenças das vias aéreas superiores	Edema agudo pulmonar (J81) Edema agudo pulmonar cardiogênico (J81)
J95-J99	Outras doenças do aparelho respiratório	Hipoxemia (J96) Insuficiência respiratória (J96.9)
<b>DOENÇAS DO APARELHO DIGESTIVO</b>		
K70-K77	Doenças do fígado	Alteração da função hepática (K72) Falência hepática (K72.9)
<b>DOENÇAS DO APARELHO GENITURINÁRIO</b>		
N30-N39	Outras doenças do aparelho urinário	Cistite hemorrágica (N30) Insuficiência renal aguda (N30)
<b>SINTOMAS, SINAIS E ACHADOS ANORMAIS DE EXAMES CLÍNICOS E DE LABORATÓRIO, NÃO CLASSIFICADOS EM OUTRA PARTE</b>		
R00-R09	Sintomas e sinais relativos ao aparelho circulatório e respiratório	Hemorragia pulmonar (R04.8) Parada cardiorespiratória (R09.2)
R50-R69	Sintomas e sinais gerais	Choque (R57) Distúrbios hemodinâmicos (R60) Falência de múltiplos órgãos (R68.8)
<b>LESÕES, ENVENENAMENTO E ALGUMAS OUTRAS CONSEQUÊNCIAS DE CAUSAS EXTERNAS</b>		
T80-T88	Complicações de cuidados médicos e cirúrgicos, não classificados em outra parte	Falha da enxertia (T86) DECH (T86.0)

FONTE: A Autora (2017).

Totalizando-se as causas de óbito conforme o grupo a qual pertencem, percebe-se que o grupo de “Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório”, não classificados em outra parte, é responsável por 43,80% dos óbitos, conforme Tabela 5 abaixo.

TABELA 5 - CAUSAS DE ÓBITO, CLASSIFICADAS CONFORME GRUPOS DO CID-10, DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO TMO NO HC/UFPR NO PERÍODO DE 2011 A 2015.

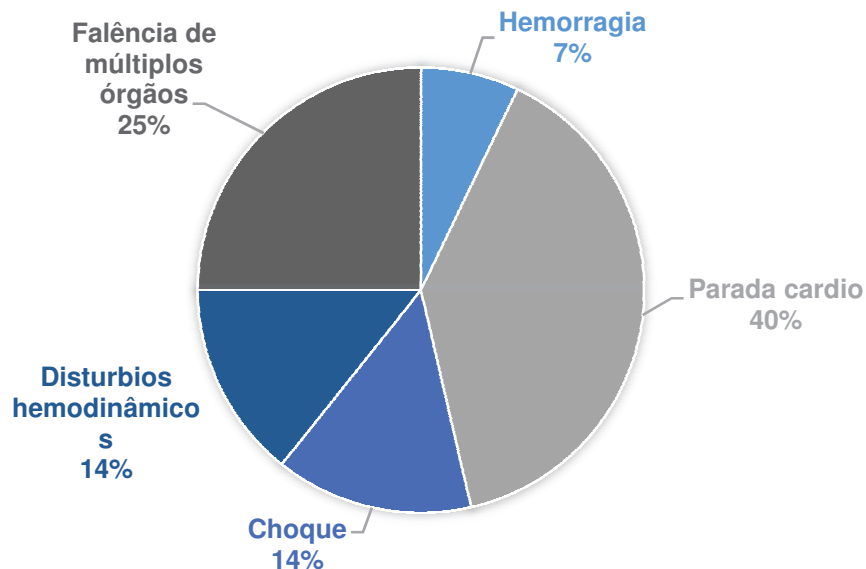
<b>GRUPOS CID-10</b>	<b>TOTAL</b>	<b>%</b>
SINTOMAS, SINAIS E ACHADOS ANORMAIS DE EXAMES CLÍNICOS E DE LABORATÓRIO, NÃO CLASSIFICADOS EM OUTRA PARTE	28	43,8
ALGUMAS DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS	12	18,8
DOENÇAS DO APARELHO RESPIRATÓRIO	11	17,2
DOENÇAS DO APARELHO GENITURINÁRIO	5	7,8
DOENÇAS DO APARELHO CIRCULATÓRIO	3	4,7
LESÕES, ENVENENAMENTO E ALGUMAS OUTRAS	2	3,1
CONSEQÜÊNCIAS DE CAUSAS EXTERNAS	2	3,1
DOENÇAS DO APARELHO DIGESTIVO	2	3,1
DOENÇAS ENDÓCRINAS, NUTRICIONAIS E METABÓLICAS	1	1,6

FONTÉ: A Autora (2017).

Dentro do grupo CID-10 que representa 43,8% (n = 28 pacientes) das causas de óbito foi encontrado as seguintes doenças indicadas no SIH como responsáveis pelo óbito dos pacientes: hemorragia pulmonar, parada cardiorrespiratória, choque, distúrbios hemodinâmicos e falência de múltiplos órgãos.

Na Figura 8 percebe-se que a parada cardiorrespiratório (39,3%) foi a principal causa de óbito dentre as pertencentes ao grupo “sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte”.

FIGURA 8 - PORCENTAGEM DAS CAUSAS DE ÓBITO PERTENCENTES AO GRUPO "SINTOMAS, SINAIS E ACHADOS ANORMAIS DE EXAMES CLÍNICOS E DE LABORATÓRIO, NÃO CLASSIFICADOS EM OUTRA PARTE".



Fonte: A autora (2017).

Apesar dos dados encontrados serem de extrema importância, para a melhor compreensão das causas de óbito, seria necessário consultar o atestado de óbito do paciente. Isso porque, no SIH, fonte dos dados coletados neste estudo, não existe um padrão definido para o preenchimento desse item. Assim, cada médico relata o óbito de forma particular, o que dificulta a identificação da real causa da morte. Já no atestado de óbito existe um campo e uma forma específica de preenchimento da causa de óbito. Esta fonte será considerada para complementação futura dos dados deste estudo.

#### 4.2.2 Análise de sobrevivência

Optou-se por utilizar o período de 45 dias para a análise de sobrevivência por dois motivos principais: (1) quando se analisou o período de 30 dias, valor próximo ao descrito na literatura como sendo o tempo médio de internação para o TMO, não foram encontrados dados estatisticamente significativos; (2) a mediana de dias de internação dos pacientes que foram a óbito, conforme descrito no item 4.2.1, foi de 47 dias.

A probabilidade de se estar vivo após 45 dias da internação para o TMO é de 91,44% (85,44:95,04). Quanto às variáveis analisadas, pode-se afirmar que o sexo e a faixa etária têm associação ao tempo de sobrevida, conforme Tabela 6 a seguir.

TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO DAS VARIÁVEIS, ÓBITOS E SOBREVIDA EM 45 DIAS DOS PACIENTES QUE FORAM SUBMETIDOS AO TMO NO HC/UFPR NO PERÍODO DE 2011 A 2015.

				Continua
Variáveis Categorias	n (%)	Óbitos 45 dias n(%)	Sobrevida 45 dias* % [IC95%]	p**
Ano				0,653
2011	93(22,30)	6(6,45)	87,8[71,5;95,1]	
2012	81(19,42)	4(4,94)	88,5[68,9;96,1]	
2013	90(21,58)	2(2,22)	92,8[71,1;98,4]	
2014	74(17,75)	4(5,41)	93,3[82,9;97,5]	
2015	79(18,95)	2(2,53)	97,4[90,1;99,3]	
Sexo				0,019"
Masculino	265(63,55)	7(2,64)	94,3[86,7;97,7]	
Feminino	152(36,45)	11(7,24)	86,1[73,3;93,1]	
Faixa etária				0,042"
Pediátrica (0-17 anos)	206(49,40)	5(2,43)	95,1[87,2;98,2]	
Adulta (18-59 anos)	199(47,72)	13(6,53)	86,2[73,9;92,9]	
Idosa (≥ 60 anos)	12(2,88)	-	x	
Cor de pele				0,236
Brancos	333(79,86)	17(5,11)	89,6[82,1;94,1]	
Indígenas	1(0,24)	-	x	
Pretos e Pardos*	83(19,90)	1(1,20)	98,1[87,3;99,7]	
Doença de Base				0,501
CID C81 a 96	183(43,88)	11(6,01)	84,2[68,8;92,4]	
CID D37 a 48	17(4,08)	2(11,76)	86,3[54,7;96,4]	
CID D55 a 59	1(0,24)	-	x	
CID D60 a 64	162(38,85)	4(2,47)	94,7[83,5;98,4]	
CID D70 a 77	4(0,96)	-	x	
CID D80 a 89	30(7,19)	1(3,33)	96,7[78,6;99,5]	
CID E70 a 90	7(1,68)	-	x	
CID G35 a 37	6(1,44)	-	x	
CID Q80 a 89	7(1,68)	-	x	

TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO DAS VARIÁVEIS, ÓBITOS E SOBREVIDA EM 45 DIAS DOS PACIENTES QUE FORAM SUBMETIDOS AO TMO NO HC/UFPR NO PERÍODO DE 2011 A 2015.

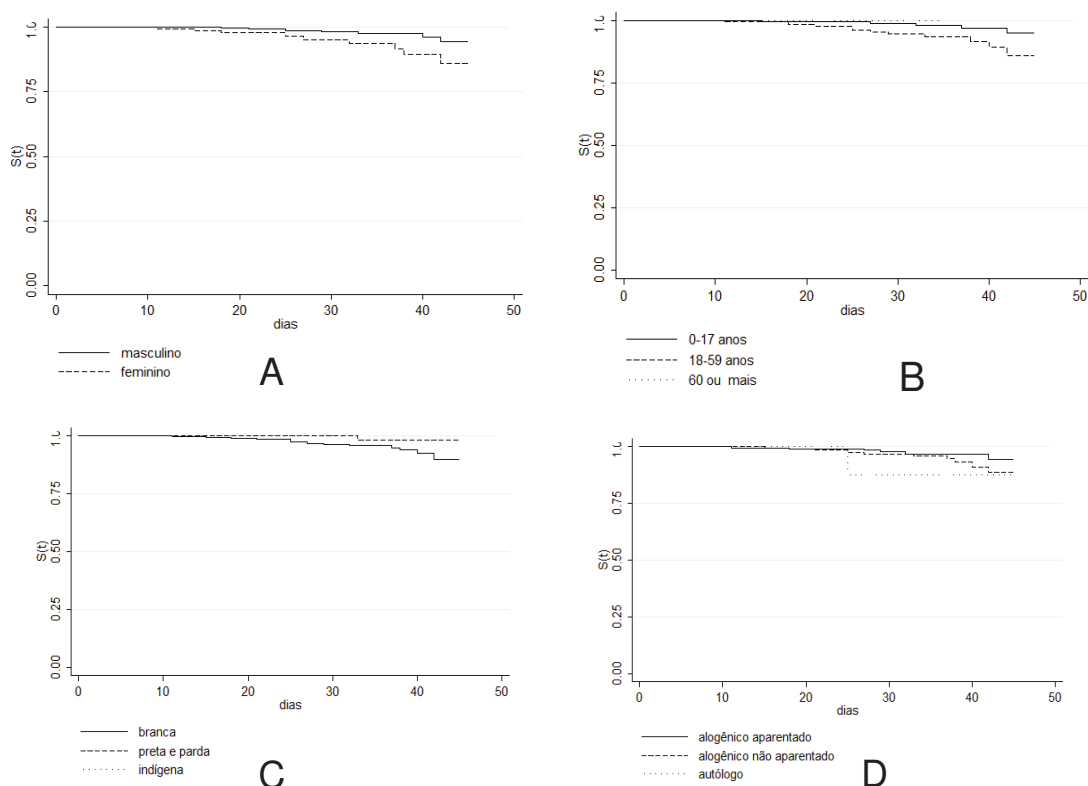
Variáveis Categorias	n (%)	Óbitos 45 dias n(%)	Sobrevida 45 dias* % [IC95%]	Conclusão
				p**
Tipo de TMO				0,442
Autogênico	48(11,5)	1(2,08)	87,5[38,7;98,1]	
Alogênico aparentado	186(44,60)	6(3,23)	94,5[86,2;97,8]	
Alogênico não aparentado	183(43,88)	11(6,01)	88,6[78,0;94,2]	

FONTE: A Autora (2017). \*Teste estatístico de Kaplan-Meier. \*\*Teste estatístico Long-Rank. \*Análise não convergiu. " Valor de p estatisticamente significativo.

Com base nos dados apresentados na Tabela 6 pode-se concluir que ser mulher e pertencer a faixa etária adulta acarreta em uma menor sobrevida em 45 dias após o TMO. A caracterização do subgrupo mais propenso ao óbito é de extrema importância para que o HC/UFPR possa desenvolver um plano de vigilância maior sobre essa população com o objetivo de evitar o óbito.

Os gráficos de sobrevida, vistos na Figura 9, foram elaborados pelo método de Kaplan-Meier.

FIGURA 9 – GRÁFICOS DE SOBREVÍDA CONFORME VARIÁVEL DE EXPOSIÇÃO.



FONTE: A Autora (2017).

O gráfico A correlaciona o sexo com a sobrevida. O sexo feminino apresentou menor chance de estar vivo após os 45 dias de internamento para o TMO. O gráfico B correlaciona a faixa etária com a sobrevida. A faixa etária adulta apresentou menor chance de estar vivo após os 45 dias de internamento para o TMO. O gráfico C correlaciona a cor de pele com a sobrevida. A cor de pele branca apresentou menor chance de estar vivo após os 45 dias de internamento para o TMO. O gráfico D correlaciona tipo de TMO com a sobrevida. O TMO autogênico e alogênico não aparentado apresentaram menor chance de estar vivo após os 45 dias de internamento para o TMO conforme Figura 9.

A razão de risco foi analisada pelo teste de regressão de cox bruta. O resultado da análise pode ser visto na Tabela 7 abaixo.

TABELA 7 – VALORES DE RAZÃO DE RISCO PARA OS PACIENTES SUBMETIDOS AO TMO NO HC/UFPR NO PERÍODO DE 2011 A 2015 E QUE VIERAM A ÓBITO.

Continua

Variáveis Categorias	Razão de risco bruta* [IC 95%]	p**	Razão de risco ajustada*** [IC 95%]	p**
<b>Sócio demográficas</b>				
Ano		0,346 <sup>▲</sup>	-	-
2011	1,00		-	
2012	0,77[0,22;2,75]		-	
2013	0,35[0,07;1,72]		-	
2014	0,85[0,24;3,01]		-	
2015	0,44[0,09;2,20]		-	
Sexo		0,026		0,108 <sup>a▲</sup>
Masculino	1,00		1,00	
Feminino	1,68[0,75;3,78]		2,15[0,81;5,71]	
Faixa etária		0,026		0,108 <sup>a▲</sup>
Pediátrica (0-17 anos)	1,00		1,00	
Adulta (18-59 anos)	3,42[1,21;9,61]		2,58[0,89;7,48]	
Idosa (≥ 60 anos)	x		x	
Cor da pele		0,126		0,209 <sup>a▲</sup>
Brancos	1,00		1,00	
Indígenas	x		x	
Pretos e Pardos*	0,21[0,03;1,56]		0,27[0,03;2,09]	
<b>Diagnóstico</b>				
Doença de Base		0,025		0,14 <sup>b▲</sup>
CID C81 a 96	1,00		1,00	
CID D37 a 48	1,52[0,33;6,90]		1,20[0,26;5,56]	
CID D55 a 59	x		x	
CID D60 a 64	0,34[0,11;1,06]		0,42[0,13;1,37]	
CID D70 a 77	x		x	
CID D80 a 89	0,37[0,05;2,86]		0,94[0,10;8,70]	
CID E70 a 90	x		x	
CID G35 a 37	x		x	
CID Q80 a 89	x		x	
Tipo de TMO		0,208 <sup>▲</sup>		0,373 <sup>c▲</sup>
<b>Tipo de procedimento</b>				
Alogênico aparentado	1,00		1,00	
Autogênico	2,38[0,27;21,20]		1,82[0,66;5,03]	
Alogênico não aparentado	1,81[0,67;4,90]		1,24[0,13;11,40]	

FONTE: A Autora (2017). \*Teste Regressão de cox bruta. \*\* Teste Likelihood. \*\*\*Regressão ajustada. xAnálise não convergiu. <sup>a</sup> Análise ajustada para variáveis sócio demográficas. <sup>b</sup> Análise

ajustada para variáveis sócio demográficas e diagnóstico. ° Análise ajustada para variáveis sócio demográficas, diagnóstico e tipo de TMO. ▲Valores de p não significativos estatisticamente.

As variáveis ano e cor de pele não apresentaram diferença de razão de risco entre as classes.

O sexo feminino apresentou razão de risco igual a 1,68 [0,75:3,78] em relação ao sexo masculino. A faixa etária adulta apresentou razão de risco igual a 3,42 [1,21:9,61] em relação à faixa pediátrica. A classe CID D37 a D48 apresentou razão de risco igual a 1,52 [0,33:6,90] em relação à classe CID C81 a C96. Em relação ao TMO alogênico aparentado, o TMO alogênico não aparentado apresentou razão de risco igual a 1,81 [0,67:4,90] e o TMO autogênico 2,38 [0,27:21,20].

Realizou-se a análise ajustada para as variáveis que apresentaram valor de p até 0,25. A análise ajustada foi realizada em etapas conforme descrito na seção de métodos para verificar possíveis confusões entre as variáveis.

Após a análise ajustada, o sexo feminino apresentou razão de risco igual a 2,15 [0,81:5,71] em relação ao sexo masculino, a faixa etária adulta apresentou razão de risco igual a 2,58 [0,89:7,40] e o TMO autogênico apresentou razão de risco igual a 1,83 [0,66:5,03]. Portanto, podemos concluir que as variáveis sexo, faixa etária e tipo de TMO estão associadas ao desfecho de óbito nos pacientes que realizaram TMO.

Não foi possível correlacionar a existência ou não de comorbidades ao desfecho de óbito dos pacientes desse estudo. Isso porque no SIH não existe um campo específico para o preenchimento dessas informações, o que acarreta, na maioria das vezes a não obtenção dessas informações. Para analisar essa correlação seria preciso ter acesso ao prontuário físico dos pacientes, que será considerada como uma das perspectivas futuras de complementação destes dados.

### 4.3 FARMACOTERAPIA DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

#### 4.3.1 Identificação dos fármacos utilizados pelos pacientes com Anemia Aplástica como doença de base

Optou-se por identificar a farmacoterapia utilizada pelos pacientes submetidos ao TMO que tinham como doença base a anemia aplástica adquirida (AAA) pois, conforme a Tabela 2, essa foi doença de base mais prevalente neste estudo.

O grande número de pacientes atendidos no HC/UFPR com este diagnóstico se deve ao fato deste hospital ser a maior referência nacional para o diagnóstico e o tratamento de pacientes com AAA. Atende, portanto, à maioria dos casos dessa doença da região sul (MALUF, 2000).

Desta forma, foram identificados todos os fármacos utilizados durante o período de internação dos 134 pacientes que apresentaram como doença primária a AAA. Ao todo, foram identificados 171 princípios ativos utilizados em diferentes formas farmacêuticas: cápsulas, comprimidos, injetáveis, uso tópico, entre outras.

A classificação dos fármacos identificados pode ser vista no Apêndice 1.

No Apêndice 2 pode ser visto o número de unidades farmacotécnicas utilizadas por cada classe ATC. Em ordem decrescente, as classes mais utilizadas ao longo do período estudado foram: Antivirais para uso sistêmico (J05), Antibacterianos para uso sistêmico (J01), Agentes antineoplásicos (L01), Substitutos do sangue e soluções de perfusão (B05), Imunossupressores (L04), Terapia biliar e hepática (A05), Antimicóticos para uso sistêmico (J02) e Analgésicos (N02).

Conforme a Tabela 9, para o TMO alogênico aparentado a média de fármacos utilizados por paciente foi de 44,3, o número máximo de fármacos por paciente foi de 92 e o número mínimo foi de 29. Para o TMO alogênico não aparentado, conforme Tabela 10, a média de fármacos utilizados por paciente foi de 46,1, o número máximo de fármacos por paciente foi de 70 e o número mínimo foi de 30.

A classe dos anti-infecciosos de uso sistêmico foi a mais utilizada pelos pacientes. Os anti-infecciosos são utilizados para evitar e tratar os quadros infecciosos, uma complicação frequente entre os pacientes e que é responsável pela grave morbidade e por altas taxas de mortalidade do TMO (FONSECA; SECOLI, 2008). Por esse motivo os antivirais para uso sistêmico (J05) e antibacteriano para uso sistêmico (J01) foram as duas principais classes de fármacos utilizadas pelos pacientes desse estudo. Essa classe é de extrema importância no processo do TMO, já que o paciente apresenta relevante debilidade imunológica ao longo do procedimento (RODRIGUES et al., 2014).

A terceira classe mais utilizada foi a dos agentes antineoplásicos (L01). Essa classe de fármacos é utilizada para promover a mieloablação, erradicar a doença de base e também induzir a imunossupressão, na fase de condicionamento do TMO (SOUZA, 2010). A fase de condicionamento é determinante para o sucesso do TMO (FONSECA; SECOLI, 2006).

A classe dos substitutos do sangue e soluções de perfusão (B05) foi a quarta classe mais utilizada pelos pacientes desse estudo. Na sequência, surge a classe dos imunossupressores (L04). O desenvolvimento do conhecimento sobre essa classe de fármacos foi o que possibilitou a realização do TMO, já que o uso de imunossupressores possibilita a tolerância do enxerto em relação ao hospedeiro. Sem o uso dos imunossupressores a incidência da DECH entre os pacientes pode variar de 70 a 100%, o que seria uma barreira para a utilização do TMO como terapia curativa (CONITEC, 2016).

A profilaxia da DECH tem como foco principal a imunossupressão das células do doador. Não existe um regime (e intensidade) padrão. A escolha deve ser baseada considerando a doença de base, o grau de incompatibilidade do HLA, o regime de condicionamento e as características do paciente (RUUTU et al., 2012).

A sexta classe mais utilizada foi a da terapia biliar e hepática (A05). Nesse estudo, essa classe foi representada por um único fármaco, o ácido ursodesoxicólico, que foi utilizado por 71,6% (96 pacientes), conforme mostra a Tabela 8.

Esse fármaco é um agente de dissolução de cálculos biliares (SANTOS; TORRIANI; BARROS, 2013) e é utilizado durante o TMO para prevenir a ocorrência da síndrome de obstrução sinusoidal ou doença veno-oclusiva (MAIA, 2010), complicação muito frequente entre os pacientes submetidos ao TMO. Os fatores de risco para esta complicação incluem a toxicidade hepática do condicionamento, hepatopatias prévias e uso de antiviral de amplo espectro, como o aciclovir (MAIA, 2010).

A doença veno-oclusiva é a mais séria manifestação de toxicidade dose-limitante ao tratamento com o antineoplásico bussulfano. Caracteriza-se pela retenção de fluídos, dor, hepatomegalia, icterícia, ascite e/ou ganho de peso inexplicável, podendo levar à falência múltipla de órgãos e morte (EFFTING, 2012).

A classe dos antimicóticos para uso sistêmico (J02) foi a sétima classe mais administrada aos pacientes. As infecções fúngicas são uma das principais complicações em pacientes submetidos ao TMO, sendo causa de alta mortalidade nestes pacientes e de difícil identificação no seu estágio inicial. Isso resulta em indicação de terapia antifúngica empírica em pacientes neutropênicos que não respondem a antibióticos de amplo espectro (NETO, 2012). Os principais fungos causadores dessas infecções são *Candida spp.* e *Aspergillus spp.* (FONSECA; SECOLI, 2008). A aspergilose invasiva apresenta dois picos de ocorrência nos pacientes submetidos ao TMO, um no final do primeiro mês, e outro aproximadamente 90 dias depois do transplante, caso o paciente desenvolva a doença do enxerto versus o hospedeiro (ABDALA et al., 2012).

A classe dos analgésicos (N02), muito utilizada pelos pacientes desse estudo, é importante no controle da dor relacionada à mucosite e no controle da febre, comumente associada a neutropenia ou febres tumorais. Além disso, quando o paciente não sente dor, apresenta melhor aceitação alimentar e maior tolerância aos medicamentos administrados por via oral (FONSECA; SECOLI, 2008).

Conforme a Tabela 8, todos os pacientes fizeram uso dos fármacos aciclovir, ácido ascórbico, ciclosporina, cloreto de potássio, gluconato de cálcio, sulfametoxazol + trimetoprima e sulfato de magnésio.

TABELA 8 - PROPORÇÃO DE USO DOS 30 PRINCIPAIS FÁRMACOS ADMINISTRADOS PARA O TMO NO HC/UFPR NO PERÍODO DE 2011 A 2015.

FÁRMACO	NÚMERO DE PACIENTES QUE UTILIZARAM O FÁRMACO					% NO PERÍODO ESTUDADO
	2011	2012	2013	2014	2015	
ACICLOVIR	24	22	34	30	24	100,00
ACIDO ASCORBICO	24	22	34	30	24	100,00
CICLOSPORINA	24	22	34	30	24	100,00
CLORETO DE POTÁSSIO	24	22	34	30	24	100,00
GLUCONATO CALCIO	24	22	34	30	24	100,00
SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA	24	22	34	30	24	100,00
SULFATO MAGNÉSIO	24	22	34	30	24	100,00
ONDANSETRONA	23	21	34	30	24	98,51
POLIVITAMINAS	24	22	33	29	24	98,51
FOSFATO DE POTÁSSIO	24	22	34	28	23	97,76
ACIDO FOLÍNICO	23	22	32	28	24	96,27
CICLOFOSFAMIDA	21	22	33	29	24	96,27
MESNA	20	22	33	29	24	95,52
LEVOFLOXACINO	23	21	33	29	21	94,78
DIFENIDRAMINA	20	20	31	30	24	93,28
PARACETAMOL	21	21	33	26	22	91,79
FLUCONAZOL	24	20	26	25	20	85,82
ALIZAPRIDA	21	19	21	28	23	83,58
MEROPENEM	19	20	26	24	18	79,85
TIAMINA	21	13	26	23	24	79,85
ACIDO FÓLICO	19	15	31	25	16	79,10
DEXAMETASONA	21	21	26	23	14	78,36
FUROSEMIDA	17	15	27	23	23	78,36
FITOMENADIONA	23	22	34	0	24	76,87
METRONIDAZOL	24	19	24	18	18	76,87
METOTREXATO	24	19	26	22	11	76,12
MORFINA	14	18	28	21	19	74,63
ACIDO URSODESOXICÓLICO	18	15	24	23	16	71,64
CEFEPIMA	20	22	22	13	17	70,15
OMEPRAZOL	14	15	24	23	17	69,40

FONTE: A Autora (2017).

O sulfametoxazol + trimetoprima pertence à classe dos antibacterianos de uso sistêmico (J01). Segundo o guia de antimicrobianos do HC/UFPR, essa composição é indicada na profilaxia de infecções bacterianas para pacientes imunossuprimidos que passaram pelo TMO (VERONEZE et al., 2016), por esse motivo, foi utilizado por todos os pacientes durante o período estudado.

O aciclovir é um antiviral de uso sistêmico e por isso se encontra na classe J05 da classificação ATC (SANTOS; TORRIANI; BARROS, 2013). É muito utilizado em pacientes submetidos ao TMO, pois é o antiviral de primeira escolha para a profilaxia de infecções oportunistas (vírus da herpes simples e varicela zoster) típicas da fase de condicionamento do TMO (FONSECA; SECOLI, 2006). Segundo Nucci e Maiolino (2000) a reativação da herpes simples ocorre em mais de 80% dos pacientes submetido ao TMO.

A ciclosporina foi o fármaco da classe de imunossupressores (L04) mais utilizado. Trata-se de um imunossupressor que inibe a produção e liberação da interleucina-2 e inibe a ativação induzida pela interleucina-2 nos linfócitos T (SANTOS; TORRIANI; BARROS, 2013). Esse fármaco, em associação ao metotrexato, é o tratamento mais utilizado na profilaxia da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) (SOUZA, 2010).

Segundo Pasquini (2000) a ciclosporina deve ser usada durante, pelo menos, seis meses após o TMO e um máximo ainda não estabelecido, pois parece que o seu uso prolongado reduz o índice de rejeição.

O sulfato de magnésio foi o fármaco mais utilizado da classe dos substitutos do sangue e soluções de perfusão (B05). Esse fármaco é utilizado para a manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico. Os pacientes submetidos ao TMO apresentam predisposição ao desequilíbrio hídrico e na falta do aporte necessário de magnésio desenvolvem a hipomagnesemia, que pode ocasionar náuseas, vômitos, letargia, fraqueza, manifestações neurológicas como confusão e delírios, assim como arritmias cardíacas, em geral grave. O tratamento desse distúrbio deve ser feito com administração de sulfato de magnésio via endovenosa (BARBOSA; SZTAJNBOK, 1999).

Outras classes importantes durante a internação do paciente para realização do TMO são os: agentes antineoplásicos (L01), analgésicos (N02) e antimicóticos de uso sistêmico (J02). No entanto, para essas três classes não houve um fármaco que foi utilizado por 100% dos pacientes. Na classe dos antineoplásicos o fármaco que teve maior uso foi a ciclofosfamida (96,3%).

A ciclofosfamida é um agente alquilante, pertencente à classe das mostardas nitrogenadas, capaz de produzir supressão da medula óssea e aplasia. Trata-se de um pró-fármaco que é ativado pela ação da fosfamidases (COLVIN, 2003). É capaz de formar ligações interfilamentares com o DNA e o principal sítio de alquilação no DNA é a posição N7 da guanina (ALMEIDA et al., 2005). A ligação desse fármaco ao DNA acarreta erro na codificação (pareamento anormal com a timina), quebra no anel imidazol da guanina, ligações a pares de guanina (resultando em ligações cruzadas com as fitas de DNA) e depurinação do DNA, causando quebra em suas fitas e danos ao material genético (DELARMELINA, 2012).

O bussulfano, utilizado por 36,6% (49 pacientes), é um quimioterápico de grande importância da terapia do TMO pois seu uso no condicionamento da anemia aplástica pode ajudar a melhorar a sobrevida, diminuindo a taxa de rejeição (DUDLEY, 2005).

O bussulfano é um éster derivado do ácido sulfônico, que possui potente atividade antitumoral e intensa propriedade de supressão da proliferação de células mielóide. É usado na prática clínica desde 1950. Apresenta alta mielotoxicidade e amplo espectro de atividade contra diversos tipos de neoplasias (CIUREA; ANDERSSON, 2009). É utilizado durante o condicionamento para preparar pacientes para o TMO. Durante essa etapa, o bussulfano causa intensa mieloablação e supressão da doença base e também cria espaço na medula óssea para transferência das células tronco e implantação da nova medula (EFFTING, 2012). Atualmente, o bussulfano é um dos agentes quimioterápicos mais frequentemente utilizados para regimes de condicionamento quimioterápico com altas doses para pacientes que serão submetidos ao TMO (EFFTING, 2012).

A ciclofosfamida e o bussulfano são os principais fármacos utilizados no condicionamento dos pacientes com AAA submetidos ao TMO no HC/UFPR. Dependendo do número de transfusões sanguíneas que o paciente realizou antes de iniciar o TMO, podem ser indicados os seguintes condicionamentos (HAMERSCHLAK et al., 2012):

- $\leq 15$  transfusões: ciclofosfamida 200 mg/kg dividido em quatro dias e associado a MESNA na dose de 160% da dose de ciclofosfamida;
- 16-50 transfusões: ciclofosfamida 120 mg/kg dividido em dois dias associado a bussulfano 12 mg/kg dividido em 16 doses de 6/6 horas por 4 dias;
- $> 50$  transfusões: bussulfano 8 mg/kg dividido em 8 doses de 6/6 horas por 2 dias associado fludarabina 150 mg/kg dividido em 5 dias.

Na classe dos analgésicos (N02) o fármaco que teve maior uso foi o paracetamol (91,8%). Na classe dos antimicóticos de uso sistêmico (J02) o fármaco que teve maior uso foi o fluconazol (85,8%).

A profilaxia antifúngica no TMO já está bem consolidada, sendo o fluconazol o fármaco de escolha (FONSECA; SECOLI, 2008). A profilaxia consiste na administração do fluconazol 400 mg/dia, por via endovenosa ou oral, por 100 dias (ABDALA et al., 2012).

#### 4.3.2 Identificação do custo dos fármacos utilizados

Em relação ao custo financeiro da unidade farmacotécnica de cada fármaco ao longo dos 5 anos estudados percebe-se que o custo da unidade farmacotécnica variou conforme o fármaco avaliado, e que o tempo decorrido não representou necessariamente redução de custos (dados não mostrados).

Com base no valor médio da unidade farmacotécnica de cada fármaco e na quantidade consumida por cada paciente calculou-se o custo referente à farmacoterapia conforme o tipo de transplante realizado. Para o TMO alogênico aparentado o custo por paciente pode ser visto na Tabela 9 e para o TMO alogênico não aparentado na Tabela 10.

TABELA 9 - MÉDIA DO NÚMERO DE FÁRMACOS UTILIZADOS E DO CUSTO DA FARMACOTERAPIA DO TMO ALOGÊNICO APARENTADO PARA AAA REALIZADO NO HC/UFPR NO PERÍODO DE 2011 A 2015.

				Continua
ANO	PACIENTE	NÚMERO DE DIAS DE INTERNAÇÃO	NÚMERO DE FÁRMACOS	CUSTO
2011	1	27	37	2130,89
	2	28	37	4344,20
	3	32	38	3196,17
	4	49	52	43906,50
	5	31	33	2671,34
	6	28	38	2382,34
	7	92	55	41616,30
	8	32	39	4130,22
	9	32	44	4284,34
	10	31	40	2253,43
2012	1	30	41	7283,50
	2	38	45	8048,73
	3	32	42	4392,65
	4	27	40	2863,40
	5	205	92	691922,66
	6	25	37	2014,94
	7	26	34	4127,27
	8	41	41	2664,00
	9	92	80	142470,45
	10	41	52	8198,63
	11	33	50	19582,92
	12	28	41	5477,16
	13	34	48	4735,58
	14	25	31	1944,28
	15	33	34	2581,93
2013	1	35	47	9867,32
	2	93	56	26622,73
	3	42	43	13094,55
	4	40	51	9844,75
	5	28	35	8579,33
	6	29	38	5987,30
	7	28	29	2468,12
	8	59	52	17138,81
	9	48	45	7762,09
	10	30	52	5327,39
	11	32	45	6062,13
	12	31	43	6226,83
	13	31	38	5012,43
	14	24	37	5000,32
	15	37	47	22483,82
	16	28	48	9861,84
	17	29	48	4368,37

TABELA 9 - MÉDIA DO NÚMERO DE FÁRMACOS UTILIZADOS E DO CUSTO DA FARMACOTERAPIA DO TMO ALOGÊNICO APARENTADO PARA AAA REALIZADO NO HC/UFPR NO PERÍODO DE 2011 A 2015.

				Conclusão
ANO	PACIENTE	NÚMERO DE DIAS DE INTERNAÇÃO	NÚMERO DE FÁRMACOS	CUSTO
2014	1	27	40	6315,66
	2	40	44	15191,33
	3	75	51	23347,42
	4	46	50	15157,73
	5	83	48	49950,58
	6	29	38	3231,13
	7	62	58	36851,43
	8	28	41	6049,70
	9	35	37	6724,35
	10	33	42	7556,84
	11	28	30	1810,83
	12	47	47	13643,04
	13	29	40	4182,79
	14	32	44	5287,72
	15	26	40	6348,70
		16	33	44
2015	1	32	48	13994,69
	2	39	45	12319,82
	3	35	39	5041,96
	4	30	46	8503,10
	5	32	54	15986,11
	6	26	33	3243,76
	7	31	45	5787,61
	8	28	37	3935,63
	9	38	42	8082,53
	10	28	35	4344,49
	11	54	56	18310,21
	12	32	39	16355,37
	13	74	59	35226,42
	14	38	54	32343,17
	15	33	39	10663,19
	16	31	45	10009,32
	17	32	43	44462,05
	18	143	38	7281,01
<b>MÉDIA</b>		<b>41,38</b>	<b>44,29</b>	<b>22147,58</b>

FONTE: A Autora (2017).

TABELA 10 – MÉDIA DO NÚMERO DE FÁRMACOS UTILIZADOS E DO CUSTO DA FARMACOTERAPIA DO TMO ALOGÊNICO NÃO APARENTADO PARA AAA REALIZADO NO HC/UFPR NO PERÍODO DE 2011 A 2015.

Continua				
ANO	PACIENTE	NÚMERO DE DIAS DE INTERNAÇÃO	NÚMERO DE FÁRMACOS	CUSTO
2011	1	28	49	16086,52
	2	77	54	23183,73
	3	33	45	8281,00
	4	33	43	18751,87
	5	57	52	11524,51
	6	72	70	35678,09
	7	40	39	5121,32
	8	47	55	24852,97
	9	42	65	43678,20
	10	30	40	9606,27
	11	35	41	10906,09
	12	47	50	24012,09
	13	33	46	4898,21
	14	15	34	1887,60
2012	1	28	53	26244,45
	2	37	49	10796,64
	3	35	40	7543,34
	4	37	52	13938,82
	5	39	53	14211,86
	6	28	34	2757,56
	7	32	48	8391,74
2013	1	28	44	8528,69
	2	34	39	5921,05
	3	34	35	3455,93
	4	35	54	14057,76
	5	31	44	6716,82
	6	31	39	5490,99
	7	32	43	13319,16
	8	62	55	13871,61
	9	28	38	5556,92
	10	31	55	9900,15
	11	69	62	18951,54
	12	42	61	20659,01
	13	67	65	16292,98
	14	34	62	41456,83
	16	35	42	4869,05
	17	27	34	4926,71
	18	32	42	4604,39

TABELA 10 – MÉDIA DO NÚMERO DE FÁRMACOS UTILIZADOS E DO CUSTO DA FARMACOTERAPIA DO TMO ALOGÊNICO NÃO APARENTADO PARA AAA REALIZADO NO HC/UFPR NO PERÍODO DE 2011 A 2015.

				Conclusão
ANO	PACIENTE	NÚMERO DE DIAS DE INTERNAÇÃO	NÚMERO DE FÁRMACOS	CUSTO
2014	1	48	52	21694,67
	2	32	52	14070,18
	3	22	32	11958,25
	4	34	39	6331,80
	5	40	38	11367,89
	6	27	45	10167,25
	7	40	62	22219,73
	8	34	43	7255,24
	9	47	54	20031,10
	10	32	36	9634,89
	11	36	37	4941,17
	12	33	36	8587,70
	13	35	51	18839,57
	14	29	32	8621,13
2015	1	26	34	2926,57
	2	31	38	5665,40
	3	34	51	22058,39
	4	28	30	14757,35
	5	33	44	15978,26
	6	30	41	8543,58
<b>MÉDIA</b>		<b>37,03</b>	<b>46,09</b>	<b>13216,94</b>

FONTE: A Autora (2017).

Analisando-se a Tabela 9 e a Tabela 10 percebe-se que o TMO de maior custo foi o TMO alogênico aparentado do paciente número 5 do ano de 2012, seguido pelo TMO alogênico aparentado do paciente número 9 do ano de 2012. O custo médio da farmacoterapia para o TMO alogênico aparentado foi de R\$ 22.147,58, e para o TMO alogênico não aparentado foi de R\$ 13.216,94. Portanto, nesse estudo, o custo médio do TMO alogênico aparentado foi maior do que o do TMO alogênico não aparentado. Esse achado difere do descrito na literatura.

No estudo de Svahn et al. (2006), que analisou o custo de 121 TMO realizados entre 1998 e 1999 em um hospital em Estocolmo, o valor encontrado para o procedimento de TMO alogênico foi de U\$ 63.195,60.

No estudo de Majhail et al. (2013), que analisou o custo de 3365 TMO realizados entre 2007 e 2009 nos Estados Unidos, o valor encontrado para o

procedimento de TMO autogênico foi de U\$ 99.899,00 e para o TMO alogênico foi de U\$ 203.026,00.

No estudo de Sharma et al. (2014), que analisou 162 TMO realizados no período de 2011 a 2015 em Nova Deli, o valor encontrado para o procedimento de TMO autogênico foi de U\$12.500,00 e para o TMO alogênico foi de U\$ 17.914,00. Nesse estudo, 25,70% (U\$ 4.265,90) do custo do TMO estava relacionado ao gasto com fármacos.

Aventa-se a hipótese de que o custo médio do TMO alogênico aparentado encontrado nesse estudo esteja superestimado devido ao uso do fármaco Anfotericina B Lipossomal e Anfotericina B Lipídica. Esses fármacos foram utilizados por somente dois pacientes que realizaram o TMO alogênico aparentado ao longo do período estudado e, portanto, podem ter aumentado o custo médio, conforme pode ser visto na Tabela 11. Análises mais aprofundadas são necessárias para se confirmar essa hipótese.

TABELA 11 - GASTOS REFERENTES AO USO DOS FÁRMACOS ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL E ANFOTERICINA B LIPÍDICA.

<b>PACIENTE</b>	<b>FÁRMACO</b>	<b>CUSTO DA UNIDADE FARMACOTÉCNICA (R\$)</b>	<b>CUSTO TOTAL POR FÁRMACO (R\$)</b>	<b>CUSTO TOTAL DO TMO (R\$)</b>	<b>% DO CUSTO REFERENTE AO FÁRMACO</b>
Nº 5 de 2012	Anfotericina B Lipossomal	749,15	590.971,67	691.922,66	85,00
Nº 9 de 2012	Anfotericina B Lipídica	751,99	88.735,42	142.470,45	62,30

FONTE: A autora (2017).

Percebe-se que o valor do custo médio encontrado nesse estudo está mais próximo ao valor apresentado no estudo de Sharma et al. (2014). As diferenças de valores podem ser, ao menos em parte, explicadas pelas particularidades dos

sistemas de saúde dos países envolvidos, entre os quais existem sistemas universais, financiados pelo Estado, e sistemas privados, que dependem do lucro.

Segundo Coutinho (2009), 95% de todos os transplantes no Brasil são realizados em instituições públicas e, dessa forma, são financiados pelo SUS. Portanto é importante saber quais são os valores repassados pelo SUS para as instituições públicas que realizam o transplante. Esses valores estão disponíveis na Tabela 12 a seguir.

TABELA 12 - VALORES REPASSADOS PELO SUS ÀS INSTITUIÇÕES PÚBLICAS QUE REALIZAM TMO

<b>Tipo de TMO</b>	<b>Valor repassado</b>
Alogênico aparentado	R\$ 54.939,27
Alogênico não aparentado	R\$ 71.602,25
Autogênico	R\$ 22.968,78

FONTE: Modificado de SIGTAP (2016).

Os valores descritos na Tabela 12 totalizam os gastos com os recursos hospitalares, como materiais médico-hospitalares e medicamentos, e com os recursos humanos, como horas profissionais trabalhadas. No entanto, nesse estudo analisou-se somente os custos dos fármacos. A análise dos custos dos materiais médico-hospitalares e recursos humanos será considerada para complementação futura dos dados deste estudo.

Comparando-se os valores de custo conforme o tipo de TMO encontrados no estudo e os valores repassados pelo SUS (SIGTAP, 2016) percebe-se, que no caso do TMO alogênico aparentado, o custo com fármacos corresponde a 40,3% do valor repassado pelo SUS, e no caso do TMO alogênico não aparentado esse valor corresponde a 18,4%, conforme valores dos fármacos obtidos no atual estudo em discussão.

Portanto, fica evidente que os medicamentos consomem uma parcela considerável dos recursos do país para a saúde, tendo um forte impacto sobre as despesas gerais nos serviços do SUS, justificando a importância dos estudos farmacoepidemiológicos (AREDA; BONIZIO; FREITAS, 2011).

## 5 CONCLUSÕES

O TMO é a possibilidade de cura para diferentes doenças, portanto, o estudo e a compreensão dos fatores determinantes para o sucesso do procedimento são de extrema importância.

Esse estudo identificou as variáveis sexo, idade, cor de pele, ocupação, doença de base e período de internação dos pacientes transplantados no HC/UFPR no período de 2011 a 2015. Além disso, identificou-se a AAA como sendo a doença de base com maior indicação para a realização do TMO no HC/UFPR no período estudado.

Por meio do levantamento do perfil epidemiológico dos pacientes de um serviço de referência (HC/UFPR) pode-se contribuir para o melhor planejamento, estimativa de risco e ainda para a elaboração de políticas públicas de saúde.

Com base nas correlações realizadas nesse estudo entre as variáveis sexo, idade, cor de pele, ocupação, doença de base e período de internação dos pacientes transplantados com o desfecho do tratamento foi possível identificar o subgrupo mais propenso ao óbito. O conhecimento das características capazes de tornar o indivíduo mais predisposto a riscos do procedimento é de extrema importância para que o serviço de saúde identifique o subgrupo que exigem maior cuidado durante o internamento para a realização do TMO.

Quanto à identificação dos fármacos e custo do procedimento do TMO para a AAA, esse estudo pode contribuir para identificação da farmacoterapia que vem sendo utilizada e do impacto financeiro desta para o sistema de saúde brasileiro.

Ao longo da realização desse estudo percebeu-se que a falha de preenchimento de informações de extrema relevância sobre o paciente, como comorbidades e estado nutricional, não é realizada adequadamente no SIH pelos profissionais do HC/UFPR. Essa falha de preenchimento dificulta o levantamento de dados e torna inviável a realização de algumas análises que contribuiriam para o estudo, como por exemplo, correlacionar o desfecho de óbito à gravidade da doença e ao estado nutricional do paciente.

## REFERÊNCIAS

ABDALA, E.; COSTA, S. F.; STRABELLI, T. M. V.; et al. Prophylaxis of fungal infections in transplant patients. **CLINICS**, São Paulo, v. 67, n. 6, p. 681–684, 2012.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO). São Paulo: Registro Brasileiro de Transplantes, 2011. Disponível em: <<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2011/RBT-2011-ANUAL-PARCIAL.pdf>>. Acessado em: 03 mar. 2016.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO). São Paulo: Registro Brasileiro de Transplantes, 2012. Disponível em: <<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2012/RBT-dimensionamento2012.pdf>>. Acessado em: 03 mar. 2016.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO). São Paulo: Registro Brasileiro de Transplantes, 2013. Disponível em: <[http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2013/rbt2013-parcial\(1\).pdf](http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2013/rbt2013-parcial(1).pdf)>. Acessado em: 03 mar. 2016.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO). São Paulo: Registro Brasileiro de Transplantes, 2014. Disponível em: <<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2014/rbt2014-lib.pdf>>. Acessado em: 03 mar. 2016.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO). São Paulo: Registro Brasileiro de Transplantes, 2015. Disponível em: <<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2015/anual-n-associado.pdf>>. Acessado em: 25 jun. 2016

ALMEIDA, V. L. de; LEITÃO, A.; REINA, L. DEL C. B. et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, São Paulo, v. 28, n. 1, p. 118–129, 2005.

ANDRADE, A. M.; CASTRO, E. A. B. DE; SOARES, T. C.; SANTOS, K. B. DOS. Vivências de adultos submetidos ao transplante de medula óssea autólogo. **Ciência Cuidado e Saúde**, Maringá, v. 11, n. 2, p. 267–274, 2012.

DE ANDRADE, C. T.; MAGEDANZ, A. M. P. C. B.; ESCOBOSA, D. M. et al. A importância de uma base de dados na gestão de serviços de saúde. **Einsten**, São Paulo, v. 10, n. 3, p. 360–365, 2012.

ANVISA. **Relatório de Avaliação dos Dados de Produção dos Bancos de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário**. Brasília: Agência Nacional de

Vigilância Sanitária, 2016, 18 p. Relatório técnico.

AREDA, C. A.; BONIZIO, R. C.; DE FREITAS, O. Pharmacoeconomy: An indispensable tool for the rationalization of health costs. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, São Paulo, v. 47, n. 2, p. 231–240, abr./jun. 2011.

ARRUEBO, M.; VILABOIA, N.; SÁEZ-GUTIERREZ, B. et al. Assessment of the Evolution of Cancer Treatment Therapies. **Cancers**, Basileia, v. 3, p. 3279–3330, 2011.

AYRES, J. R. DE C. M. Desenvolvimento histórico-epistemológico da Epidemiologia e do conceito de risco. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 7, p. 1301–1311, 2011.

DE AZEVEDO, I. C. **Perfil clínico, epidemiológico e sobrevida dos transplantados com células-tronco hematopoéticas**. Natal, 77 p. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2016.

AZEVEDO, W. Doença enxerto versus hospedeiro aguda A-GVHD. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 32, sup. 1, p. 16–21, 2010.

BARBOSA, A. P.; SZTAJNBOK, J. Distúrbios hidroeletrólíticos. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 75, n. 2, p. 223–233, 1999.

BARBOSA, S. D. S. M.; PEREGRINO, A. A. de F.; TOLENTINO, A. C. D. M. S. et al. Análise de custos do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas: uma revisão integrativa. **Journal of Research Fundamental Care Online**, v. 6, n. 4, p. 1642–1654, out./dez. 2014. Disponível em: <<http://www.seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/article/view/3747>>. Acessado em: 11/11/2016.

BARNES, D. W. H.; CORP, M. J.; LOUITIT, J. F.; NEAL, F. E. Treatment of murine leukaemia with X-rays and homologous bone marrow. **British Medical Journal**, London, v. 2, p. 626–627, 1956.

BASTOS, G. A. N.; DUCA, G. F. D.; HALLAL, P. C.; SANTOS, I. S. Utilização de serviços médicos no sistema público de saúde no Sul do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 45, n. 3, p. 475–484, 2011.

BASTOS, G. A. N.; HARZHEIM, E.; SOUSA, A. I. de. Prevalência e fatores associados à consulta médica entre adultos de uma comunidade de baixa renda do Sul do Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 23, n. 3, p. 409–420, 2014.

BICALHO, M. DA G. HLA e minorias étnicas: quando menos significa muito.

**Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 32, n. 2, p. 101, 2010.

BLOMMESTEIN, H. M.; VERELST, S. G. R.; HUIJGENS, P. C. et al. Real-world costs of autologous and allogeneic stem cell transplantations for haematological diseases: A multicentre study. **Annals of Hematology**, Berlim, v. 91, p. 1945–1952, 2012.

BRASIL. Lei N° 9.434, de 4 de fevereiro de 1997a. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, n. 109, 5 fev. 1997. Seção 1, p. 2191.

BRASIL. Decreto N° 2.268, de 30 de junho de 1997b. Regulamenta a Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fim de transplante e tratamento, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, n. 109, 01 jul. 1997. Seção 1, p. 13739.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n° 3.407, de 5 de agosto de 1998a. Aprova o Regulamento Técnico sobre as atividades de transplantes e dispõe sobre a Coordenação Nacional de Transplantes. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 06 ago. 1998.

BRASIL. Portaria GM N° 3.916, de 30 de outubro de 1998b. Aprovar a Política Nacional de Medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, n. 215, 10 nov. 1998. Seção 1, p. 18.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n° 2.381, de 29 de setembro de 2004. Cria a Rede Nacional de Bancos de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário para Transplantes de Células-Tronco Hematopoiéticas (BrasilCord), e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, n. 209, 29 out. 2004. Seção 1, p. 160.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n° 931, de 02 de maio de 2006. Aprova o Regulamento Técnico para Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 03 mai. 2006

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde/Ministério da Saúde. Portaria n° 1300, de 21 nov. 2013. Estabelece o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Anemia Aplástica Adquirida. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, n. 227, 22 nov. 2013. Seção 1, p. 66.

CABRAL, D. C. P.; SILVA, R. C. P. da; LACERDA, A. C. T. de et al. Análise dos transplantes de medula óssea realizados em Pernambuco no período de 2011 a 2012. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 71, n. 1, p. 2–10, 2014.

CAMPOS, L. G.; PAZ, A. A.; SILLA, L. M. da R.; DAUDT, L. E. Sobrevida de pacientes submetidos a transplante alogênico de medula óssea survival of patients submitted to allogeneic bone marrow transplantation. **Revista HCPA**, Porto Alegre, v. 29, n. 2, p. 127–132, 2009.

CARTA de serviço ao cidadão. [S.l]: Curitiba, 2016. Disponível em: <<http://www.hc.ufpr.br/?q=carta>>. Acesso em: 20 out. 2016.

CASTRO-JR, C. G. de. **Análise Clínica e Epidemiológica do Transplante de Medula Óssea no serviço de oncologia pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**. Porto Alegre, 161 p. Dissertação (Mestrado em Ciência Médicas: Pediatria) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2002.

CASTRO-JR, C. G. de; GREGIANIN, L. J.; BRUNETTO, A. L. Análise clínica e epidemiológica do transplante de medula óssea em um serviço de oncologia pediátrica. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 5, p. 413–422, 2003.

CIUREA, S. O.; ANDERSSON, B. S. . Busulfan in hematopoietic stem cell transplantation. **Biology of blood and marrow transplantation**, Oxford, v. 15, n. 5, p. 523–536, 2009.

COLVIN, M. Alkylating Agents. In: KUFÉ, D. W.; POLLOCK, R. E.; WEICHSELBAUM, R. R.; et al. **Holland-Frei Cancer Medicine**. 6th. ed. Hamilton (ON): BC Decker, 2003. e-book. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12772/>>. Acesso em: 20/04/2017.

CONITEC. **Imunossupressores pós transplante de Médula Óssea**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016, 71 p. Relatório técnico.

CORGOZINHO, M. M.; GOMES, J. R. A. A.; GARRAFA, V. Transplantes de Medula Óssea no Brasil: dimensão bioética. **Revista Latinoamericana de bioética**, Bogotá, v. 12, p. 36–45, 2012.

COUTINHO, A. P. **Avaliação econômica da implantação da unidade de ambiente protetor destinada a pacientes submetidos a transplante de medula óssea**. Porto Alegre, 109 p. Dissertação (Mestrado em Epidemiologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.

CRUZ, K. R. P. da; SANTOS, A. C. L. F. dos. Assistência de Enfermagem ao paciente submetido a Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH). **Revista UNINGÁ**, Maringá, v. 37, p. 135–146, jul./set. 2013

DELARMELINA, J. M. **Avaliação da ação antimutagênica da ipriflavona contra os danos induzidos por ciclofosfamida**. Vitória, 84 p. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2012.

DÓRO, M. P.; PASQUINI, R. Transplante de medula óssea: uma confluência biopsicossocial. **InterAÇÃO**, Curitiba, v. 4, p. 39–60, jan./dez. 2000.

DUDLEY, F. L. Bussulfano e ciclofosfamida no condicionamento do transplante de medula óssea para anemia aplásica grave. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 27, n. 1, p. 3, 2005.

EBSERH. **Infraestrutura**. Disponível em: <<http://www.ebserh.gov.br/web/chc-ufpr/hcnumeros>>. Acesso em: 9/5/2017.

ECKRICH, M.; PASQUINI, M. Hematopoietic cell transplantation in Latin America. **Hematology**, Amsterdam, v. 17, sup. 1, p. 189–192, 2012.

EFFTING, C. **Monitoração terapêutica do Bussulfano oral, após uso de dose teste e durante condicionamento, em pacientes submetidos a transplante alogênico de célula-tronco hematopoiética**. Goiânia, 137 p. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2012.

FEDERMANN, B.; FAUL, C.; MEISNER, C.; VOGEL, W.; KANZ, L.; BETHGE, W. A. Influence of age on outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a single center study in patients aged  $\geq 60$ . **Bone Marrow Transplant**, Londres, v. 50, p. 427–431, 2015.

FONSECA, R. B.; SECOLI, S. R. Terapia Farmacológica em Transplante de Medula Óssea: Contribuição para a Prática da Enfermagem. **Revista Brasileira Oncologia Clínica**, São Paulo, v. 3, n. 8, p. 13–18, 2006.

FONSECA, R. B.; SECOLI, S. R. Medicamentos utilizados em transplante de medula óssea: um estudo sobre combinações dos antimicrobianos potencialmente interativos. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 42, n. 4, p. 706–714, 2008.

FRANÇA JUNIOR, I.; MONTEIRO, C. A. Estudo da tendência secular de indicadores de saúde como estratégia de investigação epidemiológica The analysis of secular trends of health indicators in epidemiology. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 34, n. sup. 6, p. 5–7, 2000.

GLUCKMAN, E.; BROXMEYER, H. E.; AUERBACH, A. D. et al. A. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. **Cellular Therapy and Transplantation**, Massachusetts, v. 2, n. 7, p. 1–6, 2010.

GOLDMAN, J. M.; HOROWITZ, M. M. The international bone marrow transplant registry. **International Journal of Hematology**, Tokio, v. 76, p. 393–97, 2002.

GUIMARÃES, F. A. B.; SANTOS, M. A. dos; OLIVEIRA, E. A. de. Quality of life of

patients with autoimmune diseases submitted to Bone Marrow Transplantation: A longitudinal study. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 16, n. 5, p. 856–863, 2008.

HAMERSCHLAK, N.; BOUZAS, L. F. da S.; SEBER, A.; SILLA, L.; RUIZ, M. A. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea 2012: II Reunião de Diretrizes da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea Angra dos Reis (RJ), 4 a 6 de maio de 2012.** Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, 2012. e-book. Disponível em: <[http://www.sbtmo.org.br/userfiles/fck/Diretrizes\\_da\\_Sociedade\\_Brasileira\\_de\\_Transplante\\_de\\_Medula\\_%C3%93ssea\\_2012\\_ISBN\\_978-85-88902-17-6.pdf](http://www.sbtmo.org.br/userfiles/fck/Diretrizes_da_Sociedade_Brasileira_de_Transplante_de_Medula_%C3%93ssea_2012_ISBN_978-85-88902-17-6.pdf)>. Acesso em: 02/01/2017.

IBGE. **Censo demográfico 2010** Disponível em: <<http://censo2010.ibge.gov.br/resultados.html>>. Acesso em: 10/7/2017.

INCA. **Estatística do Câncer.** Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/index.asp>>. Acesso em: 26/5/2017.

JACOBSON, L. O.; MARKS, E. K.; ROBSON, M. J.; GASTON, E. O.; ZIRKLE, R. E. Effect of spleen protection on mortality following X-irradiation. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, Nova Iorque, v. 34, p. 1538–1543, 1949.

JAGASIA, M.; ARORA, M.; FLOWERS, M. E. D.; et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. **Blood Journal**, Washington, v. 119, n.1, p. 296–307, 2012.

JOSHUA, T. V.; RIZZO, D. J.; ZHANG, M.-J. et al. Access to Hematopoietic Stem Cell Transplantation Effect of Race and Gender. **Cancer**, Nova Iorque, v. 116, n. 14, p. 3469–3476, 2010.

KERBAUY, F. R.; MORELLI, L. R.; DE ANDRADE, C. T. et al. Preditores de mortalidade e custo de transplante de célula-tronco hematopoéticas. **Einstein**, São Paulo, v. 10, n. 1, p. 82–85, 2012.

KHERA, N.; ZELIADT, S.; LEE, S. Economics of hematopoietic cell transplantation. **Blood Journal**, Washington, DC, v. 120, n. 8, p. 1545–1552, 2012.

KLINE, R.; MEIMAN, S.; TARANTINO, M.; et al. A detailed analysis of charges for hematopoietic stem cell transplantation at a children's hospital. **Bone Marrow Transplantation**, Londres, v. 21, p. 195–203, 1998.

KUHNEN, A. E. **A Unidade de Transplante de Medula Óssea em Santa Catarina: A Contribuição das Enfermeiras (1997-2009).** Florianópolis, 177 p. Dissertação (Mestrado em enfermagem) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2014.

LITTLE, M.; STORB, R. History of haematopoietic stem-cell transplantation. **Nature reviews. Cancer**, Stuttgart, v. 2, p. 231–238, mar. 2002.

LOPES, L. M. Células-tronco (Parte I). **Femina**, Riberão Preto, v. 34, n. 05, p. 311–313, mai. 2006.

LORENZ, E.; UPHOFF, D.; REID, T. R.; SHELTON, E. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. **Journal of the National Cancer Institute**, Oxford, v. 12, p. 197–201, 1951.

MAIA, V. da R. **Protocolos de Enfermagem - Assistência de enfermagem no transplante autólogo de células tronco hematopoéticas de sangue periférico**. 1 ed. Rio de Janeiro: HEMORIO, 2010.

MAJHAIL, N. S.; MAU, L.-W.; DENZEN, E. M.; ARNESON, J. T. Costs of Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in the United States: A Study Using a Large National Private Claims Database. **Bone Marrow Transplantation**, Londres, v. 48, n. 2, p. 294–300, 2013.

MALUF, E. M. C. P. **Epidemiologia da anemia aplástica adquirida severa: em estudo caso-controle realizado no Brasil**. Curitiba, 190 p. Tese (Doutorado em Medicina Interna) - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2000.

MEDEIROS, L. A.; PASQUINI, R. Anemia aplástica adquirida e anemia de Fanconi - Diretrizes Brasileiras em Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia Hemoterapia**, São Paulo, v. 32, sup. 1, p. 40–45, 2010.

NETO, D. P. **Fatores clínicos, econômicos e infecções em pacientes onco hematológicos submetidos a quimioterapia e/ou transplante de células tronco hematopoéticas**. Porto Alegre, 105 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

NIEDERWIESER, D.; BALDOMERO, H.; SZER, J. et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. **Bone Marrow Transplantation**, Londres, v. 51, p. 778-785, 2016.

NUCCI, M.; MAIOLINO, A. Infecções em transplante de medula óssea. **Medicina**, Riberão Preto, v. 33, p. 278–293, jul./set. 2000.

OLIVEIRA-CARDOSO, É. A. de; MASTROPIETRO, A. P.; VOLTARELLI, J. C.; SANTOS, M. A. dos. Qualidade de Vida de Sobreviventes do Transplante de Medula Óssea (TMO): Um Estudo Prospectivo. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, Brasília, v. 25, n. 4, p. 621–628, out./dez. 2009.

OMS. **Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2017**. Oslo: 2016.

ORTEGA, E. T. T.; KOJO, T. K.; LIMA, D. H.; et al. **Compêndio de enfermagem em transplante de células tronco hematopoéticas: rotinas e procedimentos em cuidados essenciais e em complicações**. Curitiba: Maio, 2004.

OWENS, A. H. J.; SANTOS, G. W. The Effect of Cyclophosphamide and Allogeneic and Parental Spleen Cells on the Course of L1210 leukemia. **Experimental Hematology**, Chicago, v. 8, p. 15–17, 1965.

PASQUINI, R. Transplante de medula óssea em anemias aplásticas. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 33, n. jul./set., p. 219–231, 2000.

PASQUINI, R.; COUTINHO, E. Fundamentos e biologia do transplante de células hematopoiéticas. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Tratado de Hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 711–729.

PEINEMANN, F.; GROUVEN, U.; KROGER, N.; et al. First-Line Matched Related Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation Compared to Immunosuppressive Therapy in Acquired Severe Aplastic Anemia. **PloS one**, v. 6, n. 4, p. 1-16 2011. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0018572&type=printable>>. Acesso em: 03/07/2017.

PITTET, D. Infection control and quality health care in the new millenium. **American Journal of Infection Control**, Nova Iorque, v. 33, n. 5, p. 258–267, 2005.

REDOME. **Quantos hospitais fazem o transplante no Brasil?**. Disponível em: <<http://redome.inca.gov.br/faqs/quantos-hospitais-fazem-o-transplante-no-brasil-2/>>. Acesso em: 5/11/2016.

REVISTA do hospital: Edição Especial. [S.l.]: Curitiba, 2011. Disponível em: <[http://www.hc.ufpr.br/sites/all/arquivos/HC50ANOS\\_1\\_20.pdf](http://www.hc.ufpr.br/sites/all/arquivos/HC50ANOS_1_20.pdf)>. Acesso em: 17/04/2016.

RODRIGUES, R.; SLOMP, A. M.; CARNEIRO, M. B.; BERNARDI, É. A. T. Perfil de utilização de medicamentos anti-infecciosos sistêmicos em um hospital oncológico. **Revista Espaço para a Saúde**, Londrina, v. 15, n. 4, p. 42–52, 2014.

RUIZ, T. M.; COSTA, S. M. C. M. da; RIBAS, F.; et al. Human Leukocyte Antigen Allelic Groups and Haplotypes in a Brazilian Sample of Volunteer Donors for Bone Marrow Transplant in Curitiba, Paraná, Brazil. **Transplantation Proceedings**, Houston, v. 37, p. 2293–2296, 2005.

RUUTU, T.; BIEZEN, A. VAN; HERTENSTEIN, B.; et al. Prophylaxis and treatment of GVHD after allogeneic haematopoietic SCT : a survey of centre strategies by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, Londres, v. 47, n. 11, p. 1459–1464, 2012.

SAITO, A. M.; CUTLER, C.; ZAHRIEH, D. et al. Costs of allogeneic hematopoietic cell transplantation with high-dose regimens. **Biology of blood and marrow transplantation**, Oxford, v. 14, n. 2, p. 197–207, 2008.

SANTOS, G. W.; TUTSCHKA, P. J.; BROOKMEYER, R. et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. **New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 309, p. 1347–1353, 1983.

SANTOS, K. B. D. O. S. **Infecções no transplante de medula óssea no hospital universitário da UFJF: a incidência dos principais microrganismos e os fatores de risco associados**. Juíz de Fora, 123 p. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juíz de Fora , Juíz de Fora, 2010.

SANTOS, L. DOS; TORRIANE, M. S.; BARROS, E. **Medicamentos na prática da farmácia clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2013.

SHARMA, S. K.; CHOUDHARY, D.; GUPTA, N.; et al. Cost of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in India. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, Roma, v. 6, n. 1, 2014.

SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br>>. Acesso em: 24 nov. 2016.

SILVA, L. C. L.; PASQUINI, R. Análise da rejeição nos pacientes transplantados por anemia aplástica severa condicionados com ciclofosfamida ou a associação desta ao bussulfano. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 27, n. 1, p. 5–11, 2005.

SOUZA, A. M. de. **Fatores prognósticos para sobrevivência após transplante de medula óssea em portadores de anemia aplástica**. Rio de Janeiro, 113 p. Dissertação (Mestrado em Ciências na área de Epidemiologia) - Saúde Pública, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2012.

SOUZA, M. P. de. **Impacto da introdução do regime de condicionamento Fludarabina e Bussulfano, no transplante alogênico de células progenitoras hematopoiéticas para portadores de Leucemia Mielóide Crônica, em Fase Crônica. A experiência de um centro brasiliro**. São Paulo, 133 p. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia Médica) - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, São Paulo, 2010.

STRANGES, E.; RUSSO, C. A.; FRIEDMAN, B. Procedure with the Most Rapidly Increasing Hospital Costs, 2004-2007. **Healthcare Cost and Utilization Project**, Rockville, Statistical Brief #82, p. 1–9, dec. 2009. Disponível em: < <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb82.pdf>>. Acesso em: 15 out. 2016.

SVAHN, B.; ALVIN, O.; RINGDE, O.; GARDULF, A.; REMBERGER, M. Costs of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell. **Transplantation**, Londres, v. 82, n. 2, p. 147–153, 2006.

SWITZER, G. E.; BRUCE, J. G.; MYASKOVSKY, L. et al. Race and ethnicity in decisions about unrelated hematopoietic stem cell donation. **Blood**, Washington, DC, v. 121, n. 8, p. 1469–1476, 2013.

TABAK, D. G. Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea: Falando alto e em bom tom. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 22, n. 1, p. 1–2, 2000.

TABAK, D. G.; PEREIRA, S. C. M.; NOGUEIRA, M. C. Transplante de célula-tronco hematopoética para síndrome mielodisplásica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 32, sup. 1, p. 66–70, 2010.

THOMAS, E. D. Historical Review - A History of Haemopoietic Cell Transplantation. **British Journal of Haematology**, London, v. 105, p. 330–339, 1999.

VERAS, G. L. DE R. R.; ARAGÃO, V. M. de F.; SANTOS, A. M. dos. Leucemia linfoblástica aguda em São Luís. Aspectos clínicos e terapêuticos. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 69, n. 7, 2012.

VERONEZE, I.; BURGARDT, C. I.; STOCCO, J. G. D.; MORALES, H. M. P. **Guia de antimicrobianos: Diretrizes de uso e prevenção de infecções, 2016-2018**. 1ª ed. Curitiba: Complexo Hospital de Clínicas da UFPR, 2016. 159p

VIEL, A. M.; RIBEIRO-PAES, J. T.; STESSUK, T.; SANTOS, L. dos. Interações medicamentosas potenciais com benzodiazepínicos em prescrições médicas de pacientes hospitalizados. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 35, n. 4, p. 589–596, 2014.

VOLOCHKO, A.; VIDAL, N. D. P. Desigualdades raciais na saúde: mortalidade nas regiões de saúde paulistas, 2005. **Boletim do Instituto de Saúde**, São Paulo, v. 12, n. 2, p. 143–153, 2010.

WATANABE, A. M.; OMOTTO, C. A.; COLLI, L. DI; HAYASHI, V. M. H. Percepção da comunidade nipo-brasileira residente em Curitiba sobre o cadastro de medula óssea. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia Hemoterapia**, São

Paulo, v. 32, n. 2, p. 136-140, 2010.

WILDES, T. M.; STIREWALT, D. L.; MEDEIROS, B.; HURRIA, A. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Hematologic Malignancies in Older Adults : Geriatric Principles in the Transplant Clinic. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, Nova Iorque v. 12, n. 1, p. 128–136, 2014.

WINGARD, J. R.; VOGELSANG, G. B.; DEEG, H. J. Stem cell transplantation: supportive care and long-term complications. **American Society of Hematology**, p. 422–444, 2002.

WORLDWIDE NETWORK FOR BLOOD & MARROW TRANSPLANTATION. 1 Millionth Blood Stem Cell Transplant Marks Major Medical Milestone. Bern, 2013. Disponível em:  
<[http://www.bhs.be/frontend/files/userfiles/files/News\\_section/WBMT\\_Press\\_release\\_final.pdf](http://www.bhs.be/frontend/files/userfiles/files/News_section/WBMT_Press_release_final.pdf)>. Acesso em: 4 de out. 2016

XIAO, N. Application of Bone Marrow Stem Cell Based Therapy in Bone Loss Diseases. **Current Pharmaceutical Design**, Seattle, v. 23, 2017.

YANAGI, Y.; DE ASSUNÇÃO, J. V.; BARROZO, L. V. The impact of atmospheric particulate matter on cancer incidence and mortality in the city of São Paulo , Brazil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 9, p. 1737–1748, 2012.

**APÊNDICE 1 – CLASSIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS UTILIZADOS PELOS  
PACIENTES SUBMETIDOS AO TMO NO HC/UFPR DE 2011 A 2015  
CONFORME CLASSIFICAÇÃO ATC.**

Continua

<b>Classe Terapêutica</b>	<b>Nome do Fármaco</b>	<b>Classificação ATC</b>	
<b>TRATO ALIMENTAR E METABOLISMO</b>	Hidróxido de Alumínio	A02AB01	
	Fármacos para distúrbios ácido-base	Hidróxido de Alumínio + Magnésio	A02AD01
		Omeprazol	A02BC01
		Ranitidina	A02BA02
	Fármacos para distúrbios gastrointestinais	Alizaprida	A03FA05
		Atropina	A03BA01
		Bromoprida	A03FA04
		Domperidona	A03FA03
		Hioscina	A03BB01
		Metoclopramida	A03FA01
		Simeticona	A03AX13
	Antieméticos e antinauseantes	Ondansetrona	A04AA01
	Terapia biliar e hepática	Ácido Ursodesoxicólico	A05AA02
	Fármacos para constipação	Bisacodil	A06AB02
		Lactulose	A06AD11
		Óleo Mineral	A06AA01
	Antidiarreicos, agentes anti-inflamatório e anti-infecciosos intestinal	Loperamida	A07DA03
		Nistatina	A07AA02
	Fármacos usados na diabetes	Insulina NPH humana	A10AC01
		Insulina Regular humana	A10AB01
Vitaminas	Ácido Ascórbico	A11GA01	
	Tiamina	A11DA01	
Suplementos Minerais	Carbonato de cálcio	A12AA04	
	Cloreto de Potássio	A12BA01	
	Gluconato de cálcio	A12AA03	
Agentes Antitrombóticos	Ácido Acetilsalicílico	B01AC06	
	Enoxaparina	B01AB05	
	Heparina	B01AB01	
Anti-hemorrágicos	Ácido Aminocapróico	B02AA01	
	Ácido Tranexâmico	B02AA02	
	Fitomenadiona	B02BA02	
Antianemicos	Ácido Fólico	B03BB01	
	Cianocobalamina	B03BA01	
Substitutos do sangue e soluções de perfusão	Bicarbonato de sódio	B05XA02	
	Fosfato de potássio	B05XA06	
	Glicose	B05CX01	
	Glicerofosfato de sódio	B05XA14	
<b>SANGUE E ÓRGÃOS DE FORMAÇÃO DE SANGUE</b>			

		Continuação			
Classe Terapêutica	Nome do Fármaco	Classificação ATC			
<b>SISTEMA CARDIOVASCULAR</b>		Polivitaminas	B05XC		
		Cloreto de potássio	B05XA01		
		Cloreto de sódio	B05XA03		
		Sulfato de magnésio	B05XA05		
	Terapia cardíaca		Amiodarona	C01BD01	
			Deslanosideo	C01AA07	
			Dobutamina	C01CA07	
			Dopamina	C01CA04	
			Epinefrina	C01CA24	
			Isossorbida	C01DA08	
			Milrinona lactate	C01CE02	
			Norepinefrina	C01CA03	
	Anti-hipertensivos		Clonidina	C02AC01	
			Nitroprusseto	C02DD01	
	Diuréticos		Espironolactona	C03DA01	
			Furosemida	C03CA01	
	Vasoprotetores		Polissulfato de mucopolissacarídeo	C05BA04	
	Agentes beta bloqueadores		Atenolol	C07AB03	
			Emolol	C07AB09	
			Metoprolol	C07AB02	
			Propanolol	C07AA05	
	Bloqueadores de canal de cálcio		Anlodipino	C08CA01	
	Bloqueadores do sistema renina-angiotensina		Captopril	C09AA01	
			Enalapril	C09AA02	
	<b>DERMATOLÓGICO</b>	Antifúngicos para uso dermatológico		Miconazol	D01AC02
				Nistatina	D01AA01
		Emolientes e protetores		Óleo hidratante	D02AC
			Óxido de Zinco	D02AB	
Antibióticos e quimioterápicos para uso dermatológico			Bacitracina	D06AX05	
			Mupirocina	D06AX09	
Corticosteróides e preparações dermatológicas			Dexametasona	D07XB05	
<b>SISTEMA GENITO URINÁRIO E HORMÔNIOS SEXUAIS</b>		Hormônios sexuais e moduladores do sistema genital	Estrógenos conjugados	G03CA57	
<b>PREPARAÇÕES HORMONAISSISTÊMICAS, EXCETO HORMÔNIOS SEXUAIS E INSULINAS</b>	Corticosteroides para uso sistêmico		Dexametasona	H02AB02	
			Hidrocortisona	H02AB09	
			Metilprednisolona	H02AB04	
			Prednisolona	H02AB06	
			Prednisona	H02AB07	

Classe Terapêutica	Nome do Fármaco	Continuação	
		Classificação ATC	
<b>ANTIINFECIOSOS PARA USO SISTÊMICO</b>	Terapia da tireoide	Levotiroxina sódica	H03AA01
	Antibacteriano para uso sistêmico	Amicacina	J01GB06
		Ampicilina	J01CA01
		Azitromicina	J01FA10
		Cefepima	J01DE01
		Ceftriaxona	J01DD04
		Ciprofloxacino	J01MA02
		Daptomicina	J01XX09
		Ertapenem	J01DH03
		Gentamicina	J01GB03
		Levofloxacino	J01MA12
		Linozolida	J01XX08
		Meropenem	J01DH02
		Metronidazol	J01XD01
		Piperacilina + Tazobactam	J01CR05
		Sulfametoxazol + Trimetoprima	J01EE01
		Sulfato de Polimixina B	J01XB02
		Teicoplanina	J01XA02
		Vancomicina	J01XA01
		Antimicóticos para uso sistêmico	Anfotericina B
Fluconazol	J02AC01		
Micafungina sódica	J02AX05		
Voriconazol	J02AC03		
Antivirais para uso sistêmico	Aciclovir	J05AB01	
	Ganciclovir	J05AB06	
	Lamivudina	J05AF05	
	Osetamivir	J05AH02	
	Ribaverina	J05AB04	
Imunoglobulinas	IG humana	J06BA02	
Agentes antineoplásicos	Bussulfano	L01AB01	
	Ciclofosfamida	L01AA01	
	Fludarabina	L01BB05	
	Metotrexato	L01BA01	
	Rituximabe	L01XC02	
Terapia endócrina	Gosserrelina	L02AE03	
Imunoestimulantes	Filgrastim	L03AA02	
<b>ANTINEOPLÁSICOS E AGENTES IMUNOMODULADORES</b>	Imunossupressor	Basiliximabe	L04AC02
		Ciclosporina	L04AD01
		IG anti-timocítica (coelho)	L04AA03
		IG anti-timocítica (equina)	L04AA04
		Ácido micofenólico	L04AA06

		Continuação	
Classe Terapêutica		Nome do Fármaco	Classificação ATC
<b>SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO</b>	Agentes anti-inflamatórios e antirreumáticos	Benzidamina	M01AX07
		Cetoprofeno	M01AE03
	Relaxantes musculares	Brometo de vecurônio	M03AC03
		Pancuronio	M03AC01
		Suxametonio	M03AB01
	Anestésicos	Cetamina	N01AX03
Dextrocetamina		N01AX03	
Fentanila		N01AH01	
Propofol		N01AX10	
Analgésicos		Ácido Acetilsalicílico	N02BA01
	Codeína + Paracetamol	N02AJ06	
	Dipirona	N02BB02	
	Morfina	N02AA01	
	Paracetamol	N02BE01	
	Petidina	N02AB02	
	Tramadol	N02AX02	
<b>SISTEMA NERVOSO</b>	Antiepiléticos	Ácido valpróico	N03AG01
		Carbamazepina	N03AF01
		Clonazepam	N03AE01
		Fenitonina	N03AB02
		Fenobarbital	N03AA02
		Gabapentina	N03AX12
Psicolépticos	Clorpromazina	N05AA01	
	Diazepam	N05BA01	
	Haloperidol	N05AD01	
	Hidrato de Cloral	N05CC01	
	Levomepromazina	N05AA02	
	Lorazepam	N05BA06	
	Midazolam	N05CD08	
	Risperidona	N05AX08	
Psicoanaléticos	Amitriptilina	N06AA09	
	Fluoxetina	N06AB03	
Outros fármacos do sistema nervoso	Metadona	N07BC02	
<b>ANTIPARASITÁRIOS, INSECTICIDAS E REPELENTES</b>	Anti-helmínticos	Albendazol	P02CA03
		Ivermectina	P02CF01
		Mebendazol	P02CA01
		Tiabendazol	P02CA02
<b>SISTEMA RESPIRATÓRIO</b>	Fármacos para doença obstrutiva das vias aéreas	Fenoterol	R03CC04
		Ipatrópio	R03BB01
		Salbutamol	R03AC02
		Terbutalina	R03CC03
	Preparações para tosse	Acetilcisteína	R05CB01

			Conclusão
Classe Terapêutica		Nome do Fármaco	Classificação ATC
Anti-histamínicos para uso sistêmico		Dexclorfeniramina	R06AB02
		Difenidramina	R06AA02
		Prometazina	R06AD02
<b>ÓRGÃOS SENSORIAIS</b>	Oftalmológicos	Dextrano + Hirpomelose	S01XA20
		Retinol	S01XA02
		Tobramicina	S01AA12
<b>VÁRIOS</b>	Todos os outros produtos terapêuticos	Ácido Folínico	V03AF03
		Flumazenil	V03AB25
		MESNA	V03AF01
		Naloxona	V03AB15
		Poliestirenosulfonato de cálcio	V03AE01

Fonte: A autora (2017).

**APÊNDICE 2 – NÚMERO DE UNIDADES FARMACOTÉCNICAS UTILIZADAS PELOS PACIENTES  
SUBMETIDOS AO TMO NO HC/UFPR DE 2011 A 2015 CONFORME CLASSE ATC.**

Continua

CLASSE ATC	Número de unidades farmacotécnicas utilizadas por ano					TOTAL
	2011	2012	2013	2014	2015	
A02 FÁRMACOS PARA DISTÚRBIOS ÁCIDO-BASE	476	548	759	725	494	<b>3002</b>
A03 FÁRMACOS PARA DISTÚRBIOS GASTROINTESTINAIS	725	903	958	1169	617	<b>4372</b>
A04 ANTIEMÉTICOS E ANTINAUSEANTES	1147	1205	1911	1558	1399	<b>7220</b>
A05 TERAPIA BILIAR E HEPÁTICA	1714	1229	2707	3267	1690	<b>10607</b>
A06 FÁRMACOS PARA CONSTIPAÇÃO	5	27	5	4	3	<b>44</b>
A07 ANTIDIARREICOS, AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIO E ANTI-INFECCIOSOS INTESTINAL	2	44	4	15	0	<b>65</b>
A10 FÁRMACOS USADOS NA DIABETES	0	9	2	0	0	<b>11</b>
A11 VITAMINAS	1279	894	1441	1464	1425	<b>6503</b>
A12 SUPLEMENTOS MINERAIS	1724	1792	1533	1312	870	<b>7231</b>
<b>B SANGUE E ÓRGÃOS DE FORMAÇÃO DE SANGUE</b>						
B01 AGENTES ANTITROMBÓTICOS	44	53	3	0	0	<b>100</b>
B02 ANTI-HEMORRÁGICOS	180	179	231	301	169	<b>1060</b>
B03 ANTIANEMICOS	899	910	911	637	52	<b>3409</b>
B05 SUBSTITUTOS DO SANGUE E SOLUÇÕES DE PERFUSÃO	2709	3349	4746	4262	3114	<b>18180</b>
<b>C SISTEMA CARDIOVASCULAR</b>						
C01 TERAPIA CARDÍACA	162	68	130	110	109	<b>579</b>
C02 ANTI-HIPERTENSIVOS	3	0	3	0	1	<b>7</b>
C03 DIURÉTICOS	321	479	429	421	229	<b>1879</b>
C05 VASOPROTETORES	0	0	0	1	0	<b>1</b>
C07 AGENTES BETA BLOQUEADORES	16	11	53	101	2	<b>183</b>
C08 BLOQUEADORES DE CANAL DE CÁLCIO	438	582	623	572	268	<b>2483</b>
C09 BLOQUEADORES DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA	924	164	149	501	62	<b>1800</b>
<b>D DERMATOLÓGICO</b>						
D01 ANTIFÚNGICOS PARA USO DERMATOLÓGICO	0	1	10	6	1	<b>18</b>
D02 EMOLIENTES E PROTETORES	11	20	24	7	6	<b>68</b>
D06 ANTIBIÓTICOS E QUIMIOTERÁPICOS PARA USO DERMATOLÓGICO	0	4	5	1	0	<b>10</b>

Continuação

CLASSE ATC	Número de unidades farmacotécnicas utilizadas por ano					TOTAL
	2011	2012	2013	2014	2015	
	D07 CORTICOSTERÓIDES E PREPARAÇÕES DERMATOLÓGICAS	2	0	0	0	
<b>G SISTEMA GENITO URINÁRIO E HORMÔNIOS SEXUAIS</b>						
G03 HORMÔNIOS SEXUAIS E MODULADORES DO SISTEMA GENITAL	0	54	0	0	39	93
<b>H PREPARAÇÕES HORMONAIIS SISTÊMICAS, EXCETO HORMÔNIOS SEXUAIS E INSULINAS</b>						
H02 CORTICOSTERÓIDES PARA USO SISTÊMICO	287	266	433	409	204	1599
H03 TERAPIA DA TIREOIDE	0	0	0	0	93	93
<b>J ANTIINFECIOSOS PARA USO SISTÊMICO</b>						
J01 ANTIBACTERIANO PARA USO SISTÊMICO	5539	463	6868	5939	3908	26891
J02 ANTIMICÓTICOS PARA USO SISTÊMICO	1976	2082	1918	1999	1394	9370
J05 ANTIVIRAIS PARA USO SISTÊMICO	5474	465	6175	6238	5098	27638
J06 IMUNOGLOBULINAS	4	0	1	4	0	9
<b>L ANTINEOPLÁSICOS E AGENTES IMUNOMODULADORES</b>						
L01 AGENTES ANTINEOPLÁSICOS	1791	2588	6738	4959	3311	19389
L02 TERAPIA ENDÓCRINA	0	2	0	0	0	2
L03 IMUNOESTIMULANTES	103	83	161	232	239	820
L04 IMUNOSSUPRESSORES	2689	2295	3239	3629	3138	14990
<b>M SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO</b>						
M01 AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS E ANTIRREUMÁTICOS	29	19	12	30	0	90
M03 RELAXANTES MUSCULARES	13	9	15	1	1	39
<b>N SISTEMA NERVOSO</b>						
N01 ANESTÉSICOS	100	382	274	40	6	802
N02 ANALGÉSICOS	1469	1686	2755	1512	1417	8839
N03 ANTIEPILÉTICOS	525	509	663	259	189	2145
N05 PSICOLÉPTICOS	357	756	697	412	63	2285
N06 PSICOANALÉPTICOS	0	14	38	40	0	92
N07 OUTROS FÁRMACOS DO SISTEMA NERVOSO	0	0	8	29	0	37

Conclusão

CLASSE ATC	Número de unidades farmacotécnicas utilizadas por ano				TOTAL	
	2011	2012	2013	2014		
<b>P ANTIPARASITÁRIOS, INSECTICIDAS E REPELENTES</b>						
ANTI-HELMÍNTICOS	163	82	158	97	96	<b>596</b>
<b>R SISTEMA RESPIRATÓRIO</b>						
R03 FÁRMACOS PARA DOENÇA OBSTRUTIVA DAS VIAS AÉREAS	15	43	1	5	5	<b>69</b>
R05 PREPARAÇÕES PARA TOSSE	0	196	0	0	0	<b>196</b>
R06 ANTI-HISTAMÍNICOS PARA USO SISTÊMICO	450	594	731	768	525	<b>3068</b>
<b>S ÓRGÃOS SENSORIAIS</b>						
S01 OFTALMOLÓGICOS	5	11	9	7	0	<b>32</b>
<b>V VÁRIOS</b>						
V03 TODOS OS OUTROS PRODUTOS TERAPÊUTICOS	587	889	1376	1393	908	<b>5155</b>

Fonte: A autora (2017).