

Transplante de células-tronco hematopoiéticas como aproximação para a reflexão discente sobre a integralidade em saúde

*Hematopoietic stem cell transplantation as an approach for student
reflection on integrality in health care*

*Trasplante de células madre hematopoyéticas como un enfoque de reflexión
de los estudiantes acerca de la integralidad en salud*

Maria Cristina Silva Montenegro Corrêa¹, Ana Paula Zampieri Lago², Carolina
Silva Pedrollo³, Euripides Ferreira⁴

1 Médica. Faculdades Pequeno Príncipe. Curitiba, Paraná

2 Graduanda de Medicina Faculdades Pequeno Príncipe. Curitiba, Paraná

3 Graduanda de Medicina Faculdades Pequeno Príncipe. Curitiba, Paraná

4 Médico. Hospital Pequeno Príncipe. Curitiba, Paraná

RESUMO

A integralidade que se espera da assistência em saúde deve ser alicerçada na graduação. Objetiva-se relacionar a taxa de sobrevivência global às condições sociodemográficas em uma amostra de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas, oportunizando ao estudante de medicina mais uma forma de aproximação com os determinantes sociais do processo de saúde e doença. Trata-se de um estudo exploratório-descritivo, retrospectivo e com

Autor de Correspondência:

*Maria Cristina Silva Montenegro Corrêa. E-mail: cristinamontenegro29@hotmail.com

abordagem quantitativa baseado em análise de prontuários. Aplicados o teste exato de Fisher, qui-quadrado de Pearson, regressão logística multivariada e análise de sobrevivência (curvas de Kaplan-Meier), considerando nível mínimo de significância de 5% e poder de teste mínimo de 90%. Realizados 103 procedimentos e 22,2% dos pacientes foram a óbito, com diminuição da sobrevida até 21 meses. As discentes puderam analisar várias realidades sociais e as condições adequadas de moradia foram as que proporcionaram um tempo de sobrevida maior, porém sem influenciar a taxa de sobrevida global.

Palavras-chave: Educação Médica. Transplante de Medula Óssea. Determinantes Sociais da Saúde.

ABSTRACT

The integrity expected from health care must be built since undergraduate studies. This study aims at associating the overall survival rate with sociodemographic conditions in a sample of patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation, providing the medical student with yet another way of approaching the social determinants of the health and disease process. This is an exploratory-descriptive, retrospective study with a quantitative approach based on the analysis of medical records. Fisher's exact test, Pearson chi-square, multivariate logistic regression, and survival analysis (Kaplan-Meier curves), considering a minimum significance level of 5% and a minimum test power of 90%. One-hundred and three procedures were performed and 22.2% of the patients died, with a decrease in survival of up to 21 months. Students were able to analyze various social realities and adequate housing conditions were those that allowed a longer survival time without influencing the overall survival rate.

Keywords: Education, Medical. Bone Marrow Transplantation. Social Determinants of Health.

RESUMEN

La integralidad esperada de la atención médica debe basarse en la graduación. El objetivo es vincular la tasa de supervivencia global con las condiciones sociodemográficas en una muestra de pacientes sometidos a un trasplante de células madre hematopoyéticas, lo que permite una mayor aproximación del estudiante de medicina a los factores sociales determinantes del proceso de salud y enfermedad. Es un estudio exploratorio-descriptivo, retrospectivo con enfoque cuantitativo basado en análisis de los registros médicos. Se aplicaron la prueba exacta de Fisher, el chi-cuadrado de Pearson, la regresión logística multi variante y el análisis de supervivencia (curvas de Kaplan-Meier), considerando un nivel de importancia mínimo del 5% y una potencia de prueba mínima del 90%. 22,2% de los 103 pacientes fallecieron, con disminución de la supervivencia de hasta 21 meses. Fue posible analizar cuales condiciones de vivienda adecuadas permitieron un mayor tiempo de supervivencia, pero sin influir en la tasa global.

Palabras clave: Educación Médica. Trasplante de Médula Ósea. Determinantes Sociales de la Salud.

INTRODUÇÃO

As Diretrizes Curriculares Nacionais (DCNs) estabelecem no seu artigo 3º que o graduado em medicina deverá ter como “transversalidade em sua prática, sempre, a determinação social do processo de saúde e doença”¹. Para alcançar este objetivo, é necessário oferecer ao estudante meios que possibilitem uma maior aproximação a diversas realidades sociais ao longo do curso, em diferentes cenários de ensino e aprendizagem.

Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é um consagrado tratamento de várias doenças oncológicas, hematológicas, imunológicas e genéticas². Por outro lado, é um procedimento agressivo, de alto custo financeiro, que acarreta severos efeitos colaterais com potencial de levar à morte e cujos desfechos variam tanto com fatores biológicos (doença-base, disponibilidade de doadores, modalidade do transplante e comorbidades clínicas), quanto com aqueles advindos das condições sociodemográficas do paciente. A influência do *status* socioeconômico inclui vários fatores como custo de tratamento, nutrição, condições de higiene e aderência ao tratamento³.

Desta forma, explora-se a análise acerca das condições sociodemográficas capazes de influenciar o desfecho do TCTH, constituindo, assim, um contexto propício para a reflexão do estudante sobre as realidades em que o mesmo aplicará competências desenvolvidas durante a graduação.

O presente estudo tem como objetivo relacionar a taxa de sobrevivência global ao perfil sociodemográfico em uma amostra de pacientes submetidos ao TCTH em hospital pediátrico durante um período de 6 anos, oportunizando, desse modo, ao estudante, uma nova forma de aproximação com os determinantes sociais do processo de saúde e doença. A sobrevivência global corresponde ao período durante o qual o paciente permanece vivo após o diagnóstico de uma doença ou instituição de um tratamento⁴.

MÉTODO

Trata-se de um estudo exploratório-descritivo, retrospectivo e com abordagem quantitativa. Os dados deste estudo foram obtidos através da análise de prontuários médicos e fichas de avaliação do serviço social de pacientes submetidos ao TCTH em hospital pediátrico localizado em Curitiba, durante o período de abril de 2011 até dezembro de 2017. Na análise estatística foram aplicados o teste exato de Fisher e o qui-quadrado de Pearson para a estimativa da diferença entre as variáveis categóricas. Curvas de Kaplan-Meier foram construídas para estimar a sobrevivência acumulada, e o modelo de Regressão Logística Multivariada foi aplicado para avaliar a contribuição das variáveis estudadas com a mortalidade. Para todos os testes foram considerados nível mínimo de significância de 5% e poder de teste mínimo de 90% (*Statistica 10.0 - Statsoft*[®]). A pesquisa foi realizada de acordo com as normas éticas vigentes, tendo sido aprovada por Comitê de Ética em Pesquisa, sob o parecer nº 3.186.957.

RESULTADOS

Constituíram a amostra do estudo 99 pacientes submetidos ao TCTH, sendo 38 do sexo feminino (38,4%) e 61 do sexo masculino (61,6%), com mediana de idade de 8 anos, variando de 1 a 17 anos, com a maioria (78,4%) da cor branca, seguida da indígena (13,0%) e parda (4,3%)/preta (4,3%). Metade deles (50,5%) procedente da própria região Sul, 42,4% das regiões Sudeste e Nordeste (21,2% cada) e 4% e 3% das regiões Centro-Oeste e Norte, respectivamente.

Para a maior parte dos pacientes o transplante foi realizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (76,8%), sendo os pais casados (73,6%), com até 4 membros na família (58,6%), com casa própria (65,3%), residentes em área urbana (76,8%), com água encanada, esgoto e luz elétrica (~90%). (Tabela 1)

Tabela 1 – Condições socioeconômicas e de moradia dos pacientes submetidos ao TCTH

CONDIÇÕES	N (%)
Plano de Saúde	
SUS	76 (76,8%)
Convênio	22 (22,2%)
Particular	1 (1,0%)
Estado civil dos responsáveis	
Casado	67 (73,6%)
Solteiro	6 (6,6%)
Divorciado	18 (19,8%)
Número de membros familiares	
2	2 (2,0%)
3	15 (15,1%)
4	41 (41,5%)
5	27 (27,3%)
> 5	14 (14,1%)
Casa própria	64 (65,3%)
Área de moradia	
Urbana	76 (76,8%)
Aldeia	3 (3,0%)
Rural	19 (19,2%)
Ilha	1 (1,0%)
Banheiro privativo	29 (29,3%)
Água encanada	92 (93,9%)
Esgoto	79 (80,6%)
Luz elétrica	97 (99,0%)

Fonte: Dados da pesquisa

Em 65,6% dos casos o responsável recebia algum tipo de benefício como benefício de prestação continuada (BPC), bolsa família ou outra forma de auxílio financeiro, tendo 72,0% deles renda familiar de até 4 salários-mínimos.

As principais indicações do transplante foram a leucemia linfóide aguda (21,2%), anemia de Fanconi e anemia aplástica, ambas com 12,1% cada, imunodeficiência combinada grave (9,1%), linfoma de Hodgkin e anemia de Blackfan-Diamond, ambas

com 6,1% cada e causas outras variadas somando os restantes 33,3% dos casos.

Quatro pacientes receberam dois transplantes, totalizando 103 procedimentos, 18,4% autólogos, 54,4% alogênicos aparentados, 7,8% alogênicos não aparentados e 19,4% haploidênticos. Vinte e dois pacientes (22,2%) foram a óbito, um deles no segundo

transplante, realizado 4 anos após o primeiro.

A Tabela 2 apresenta os tempos de sobrevida de acordo com as características sociais dos pacientes. Condições adequadas de moradia constituíram a variável associada ao maior tempo de sobrevida na análise bivariada, ou seja, quando avaliada isoladamente.

Tabela 2 – Tempo de sobrevida de acordo com as características sociais

CARACTERÍSTICAS	MEDIANAS (min-max)	P
Sexo		
Feminino	27,8 (0,6-1381)	0,34 ¹
Masculino	32,4 (0,7-1381)	
Estado civil		
Casado	32,7 (0,6-1381)	0,50 ¹
Solteiro/Divorciado	31,5 (2,2-1381)	
Renda familiar (sal/min)		
< 1,5	20,5 (0,7-1381)	0,50 ²
1,5 a 4,0	28,8 (0,8-1381)	
> 4	34,0 (0,6-71,7)	
Membros família		
Até 4	20,1 (0,6-67,1)	0,42 ¹
> 4	32,1 (0,7-1381)	
Condições de moradia		
Adequada	39,5 (1,6-71,7)	< 0,001 ¹
Inadequada	22,1 (0,6-1381)	

Fonte: Dados da pesquisa

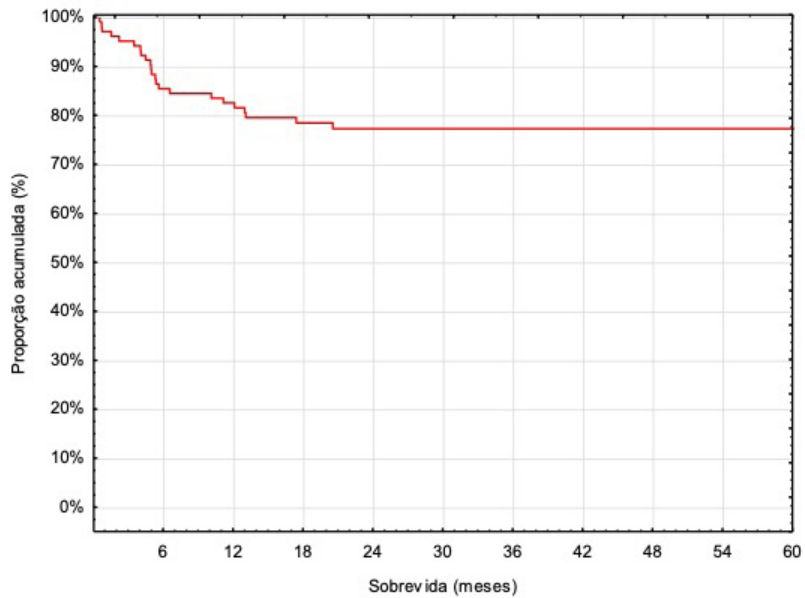
Nota: ¹Teste exato de Fisher ²Teste qui-quadrado de Pearson

No modelo de Regressão Logística Multivariada, a variável selecionada como associada a menor tempo de sobrevida foi a modalidade do transplante de célula tronco hematopoiética, que quando não autólogo esteve associado com risco de óbito 3 vezes

maior (OR = 3,37, IC 95% = 1,06-10,64; p = 0,03).

A sobrevida geral está representada na Figura 1. Observou-se diminuição da sobrevida até 21 meses, quando a taxa acumulada se manteve em 78%.

Figura 1 – Curva de sobrevida geral

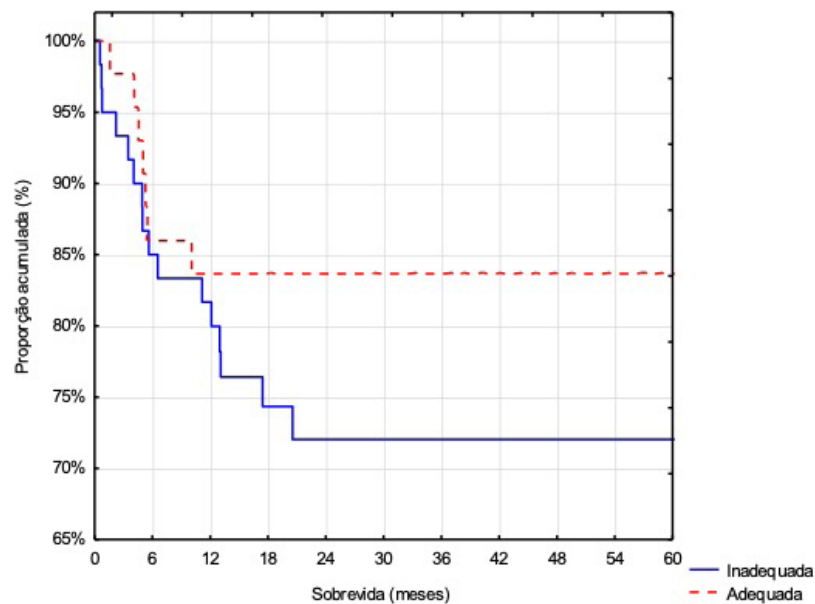


Fonte: Dados da pesquisa | Nota: Curva de Kaplan-Meier

Não se observou diferença significativa na taxa de sobrevida global entre os pacientes cujo transplante foi realizado por convênio ou SUS ($p = 0,20$), do sexo

masculino ou feminino ($p = 0,36$), de acordo com o estado civil dos responsáveis ($p = 0,31$) ou com as condições de moradia ($p = 0,24$). (Figura 2)

Figura 2 – Distribuição de frequência das condições de moradia

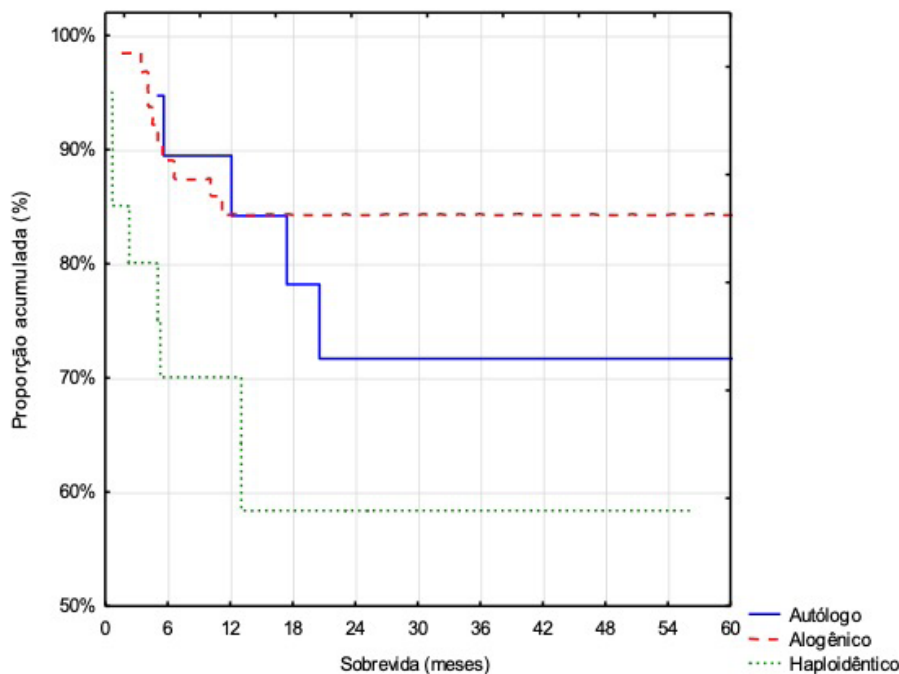


Fonte: Dados da pesquisa | Nota: Curva de Kaplan-Meier; Teste de Gehan: $p = 0,24$

Também não se observou diferença significativa na taxa de sobrevida global entre os pacientes submetidos ao transplante autólogo ou alogênico,

mas foi significativamente inferior nos transplantes haploidênticos ($p = 0,01$). (Figura 3)

Figura 3 – Distribuição de frequência da modalidade do transplante de célula tronco hematopoiética



Fonte: Dados da pesquisa | Nota: Curva de Kaplan-Meier; Teste de Gehan: $p = 0,01$

DISCUSSÃO

Sobre as principais indicações de TCTH encontradas neste estudo, a liderança da leucemia linfóide aguda coincide com a literatura⁵. A mortalidade no procedimento encontrada (22,2%) também está de acordo com a literatura⁶⁻⁷, assim como o período de tempo transcorrido para a ocorrência do último óbito (21 meses)⁸⁻⁹.

Vários estudos têm associado o *status* socioeconômico com a mortalidade no transplante ou na qualidade de vida¹⁰⁻¹³. Patel et al. (2018), ao pesquisar quais fatores

prognósticos durante os primeiros 100 dias após transplante influenciam a sobrevida dos pacientes, constataram, após análise de 413 pacientes submetidos ao primeiro transplante alogênico, um índice de mortalidade geral, ou seja, incluindo causas relacionadas à doença base, transplante e/ou comorbidades, de 29% no primeiro ano. Dentre as variáveis associadas ao aumento desse índice estavam presentes doença de alto risco, mais dias hospitalizados, recaída e infecção. Ademais, um

importante risco adicional de pior prognóstico observado foi o baixo *status* socioeconômico, o qual esteve relacionado a um menor tempo de sobrevida e maior risco de mortalidade geral. Com base nesses achados, ficou clara a importância de observar atentamente, além dos 100 primeiros dias, pacientes em possíveis situações de vulnerabilidade para obtenção de melhores desfechos, melhorando a coordenação/condução dos cuidados.

A influência socioeconômica inclui vários fatores como condições sanitárias e de higiene pós-alta hospitalar, nutrição, aderência ao tratamento, dificuldade de acesso a um hospital de qualidade, dentre outros. No presente estudo, as pesquisadoras puderam analisar várias realidades sociais e, dentre elas, separadamente, as condições adequadas de moradia foram as que proporcionaram um tempo de sobrevida maior, porém sem influenciar a taxa de sobrevida global. Apesar de não ter sido o escopo do trabalho e exigir investigações posteriores, algumas possibilidades aventadas para tal seriam as ações em educação em saúde realizadas pela equipe multidisciplinar envolvida com o TCTH e o papel das instituições de apoio aos pacientes oriundos de regiões distantes do centro tratador, como a Associação Paranaense de Atenção à Criança com Neoplasia (APACN)¹⁴ que oferece estadia, transporte e alimentação aos pacientes pediátricos e seus familiares no curso do tratamento, minimizando, assim, os efeitos negativos de estar longe de casa, tanto sobre o paciente quanto sobre seu cuidador.

Sobre esta última condição – distância do centro cuidador – estudo epidemiológico realizado na Califórnia com 8.654 crianças portadoras de doenças crônicas (não exclusivamente hematológicas), a distância do centro cuidador esteve entre as condições mais fortemente associadas à necessidade de intervenções médicas intensivas¹⁵.

Importa ainda comentar sobre a percepção das pesquisadoras, que o interesse pela análise das

condições sociodemográficas envolvidas no TCTH tenha sido suscitado pelas múltiplas oportunidades de aproximação com temas sociais dentro de um currículo baseado em metodologias ativas, incluindo a Aprendizagem Baseada em Problemas, enquanto um processo que oferece recursos para a reflexão social, de forma interativa e com abordagem humanística da aprendizagem¹⁶. Gonzáles e Almeida (2010) afirmam que “a construção coletiva no ensino facilita e treina o futuro profissional na observação do indivíduo como um todo, integralmente”¹⁷.

A integralidade, princípio do SUS, precisa ser construída no ambiente acadêmico¹⁷, acolhendo as DCNs e incluindo o ensino da humanização¹⁸.

A complexidade e as complicações do transplante autólogo são menores quando comparadas às do transplante alogênico, o que não dispensa a *expertise* das equipes, que, ao longo dos anos, vem promovendo a redução da mortalidade pós-transplante tanto precoce quanto tardiamente¹⁹⁻²⁰. Estudo que analisou a evolução de 229 pacientes pediátricos constatou um menor risco de complicações pós-transplante autólogo quando comparado ao alogênico (56,3% vs. 88,9%, respectivamente). Houve também uma menor taxa de readmissão entre esses pacientes (44,7% vs. 58,7%), especialmente quando se tratava de infecções ou complicações pulmonares, assim como menor taxa de mortalidade relacionada ao transplante nos primeiros 100 dias (1,6% vs. 6,8%)²¹.

Quanto à taxa de sobrevida global significativamente inferior nos transplantes haploidênticos, ou seja, aqueles em que o doador é selecionado entre um dos membros da família que compartilha um haplótipo HLA com o paciente, a limitação do sucesso é atribuída à intensa alorreatividade bidirecional em moléculas de HLA incompatíveis, aumentando a incidência de doença do enxerto contra o hospedeiro²² e a um maior risco de infecções devido a um atraso da reconstituição imunológica após essa modalidade²³.

CONCLUSÕES

As condições adequadas de moradia, isoladamente, constituíram a variável social associada ao maior tempo de sobrevida, porém sem influência na taxa de sobrevida global dos pacientes submetidos ao TCTH. Também não se observou diferença significativa na sobrevida de pacientes em relação ao sexo, estado civil dos responsáveis e tipo de plano de saúde (convênio ou SUS).

O presente estudo efetivamente possibilitou a aproximação discente com determinantes sociais do processo de saúde e doença, por meio desta investigação.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Educação (Brasil). Resolução nº. 3, de 20 de junho de 2014. Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Medicina. Diário Oficial da União 23 jun 2014;Seção 1.
2. Finotti ACF, Silva CR, Bariani C, Silva AMTC, Silva CC da, Cruz AD da. Epidemiologia do transplante de medula óssea no Hospital Araújo Jorge de 2000 a 2004 em Goiânia, Goiás, Brasil. *Estud Biol.* 2006;28(65):77-85.
3. Janicksák H, Masszi T, Reményi P, Ungvari GS, Gazdag G. Quality of life and its socio-demographic and psychological determinants after bone marrow transplantation. *Eur J Haematol.* 2013;91(2):135-40.
4. Marotti M. Quais são os objetivos clínicos que determinam a eficácia dos tratamentos em oncologia? *Rev Assoc Med Bras.* 2007;53(6):477-8.
5. Castagna A, Mcmonagle L, Eeltink C, Liptrott S. Transplantation through the generations. In: Kenyon M, Babic A, editors. *The european blood and marrow transplantation textbook for nurses.* New York: Springer International Publishing; 2018. p. 135-61.
6. Polomeni A, Rio B. Greffe de moelle osseuse: prendre soin du donneur. *Hématologie.* 2011;17(1):93-8.
7. Thakar MS, Broglie L, Logan B, Artz A, Bunin N, Burroughs LM, et al. The hematopoietic cell transplant comorbidity index predicts survival after allogeneic transplant for nonmalignant diseases. *Blood.* 2019;133(7):754-62.
8. Bejanyan N, Brunstein CG, Cao Q, Lazaryan A, Ustun C, Warlick ED, et al. Predictive value of disease risk comorbidity index for overall survival after allogeneic hematopoietic transplantation. *Blood Adv.* 2019;3(3):230-6.
9. Fernandes J F, Nichele S, Daudt L, Tavares, R B, Seber, A, Kerbauy, F R et al. Transplantation of hematopoietic stem cells for primary immunodeficiencies in Brazil: challenges in treating rare diseases in developing countries. *J Clin Immunol.* 2018 Nov;38(8):917-26.
10. Patel SS, Rybicki LA, Corrigan D, Bolwell B, Dean R, Liu H, et al. Prognostic factors for mortality among day +100 survivors after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018 May;24(5):1029-34.
11. Pidala J, Anasetti, C, Jim, H. Health-related quality of life following haematopoietic cell transplantation: patient education, evaluation and intervention. *Br J Haematol.* 2010 Feb;148(3):373-385.
12. Silla L, Fischer GB, Paz A, Daudt LE, Mitto I, Katz B, et al. Patient socioeconomic status as a prognostic factor for allo-SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2009 Apr;43(7):571-7.
13. Tanzi EM. Health-related quality of life of hematopoietic stem cell transplant childhood survivors. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2011 Jul-Aug;28(4):191-202.
14. APACN [Internet]. Associação Paranaense de Atenção à Criança com Neoplasia. [cited 2020 Jun 02]. Available from: <http://apacn.com.br>
15. Johnston E E, Bogetz J, Saynina O, Chamberlain L J, Bhatia S, Sanders L. Disparities in inpatient intensity of end-of-life care for complex chronic conditions. *Pediatrics.* 2019 May;143(5):e20182228.
16. Mennin S. Introduction: sustainability of PBL and innovation in medical education at Maastricht University. *Lessons from Problem-Based Learning.* 2010 Aug DOI: 10.1093/acprof:oso/9780199583447.003.0001.

17. Gonzáles AD, Almeida MJ. Integralidade da saúde: norteando mudanças na graduação dos novos profissionais. *Cien Saude Colet*. 2010;15(3):757-62.
18. Casate JC, Corrêa AK. A humanização do cuidado na formação dos profissionais de saúde nos cursos de graduação. *Rev Esc Enferm USP*. 2012;46(1):219-26.
19. Castro Jr, CG de, Gregianin LJ, Brunetto AL. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. *J Pediatr*. 2001;77(5):345-60.
20. Styczynski J, Tridello G, Koster L, Iacobelli S, van Biezen A, van der Werf S, et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone Marrow Transplant*. 2020 Jan; 55(1):126-36.
21. Hierlmeier S, Eyrich M, Wöfl M, Schlegel PG, Wiegering V. Early and late complications following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients – a retrospective analysis over 11 years. *PLoS One*. 2018 Oct;13(10):e0204914.
22. Gokgoz Z, Arslan O. Haploidentical stem cell transplantation: T cell depleted and repleted. *Transfus Apher Sci*. 2018 Apr;57(2):171-3.
23. Chang J, Hsiao M, Blodget E, Akhtari M. Increased risk of 100-day and 1-year infection-related mortality and complications in haploidentical stem cell transplantation. *J Blood Med*. 2019 May;10:135-43.

DATA DE SUBMISSÃO: 17/06/20 | DATA DE ACEITE: 15/09/21