

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:**

**CIÊNCIAS MÉDICAS**

**RELAÇÃO ENTRE MORBI-MORTALIDADE DO  
TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE MEDULA ÓSSEA E PERFIL  
ECONÔMICO DOS RECEPTORES.**

**AUTOR: GUSTAVO BRANDÃO FISCHER**

**ORIENTADORA: LÚCIA MARIANO DA ROCHA SILLA**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**2004**

**Fontes de financiamento:** O presente estudo não utilizou qualquer fonte financiadora externa.

**Local de realização:** A coleta das informações acerca dos pacientes e sua posterior análise foram realizadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**Validade ética:** O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus pais por terem me dado todo o apoio e incentivo durante toda a minha vida escolar e faculdade de medicina. Certamente não cheguei aqui sozinho.

Agradeço à Professora Sandra Fuchs pela excelência do ensino em epidemiologia e pela atenção dada à minha fase final de construção da dissertação de mestrado.

Agradeço ao Professor Eli Busnello pelo ensino da formação na arte da prática didática.

Agradeço à Professora Maria Lúcia Scroferneker por ter sido minha professora de imunologia básica na faculdade de medicina e orientadora da minha fase de monitor e bolsista PIBIC-CNPq da disciplina. Acima de tudo, agradeço por ter sido sempre uma grande amiga.

Agradeço à Professora Lúcia Mariano da Rocha Silla por ter sido minha orientadora durante todo o desenvolvimento da minha dissertação de mestrado. Agradeço pelos inúmeros momentos de aprendizado na área do transplante de medula óssea e particularmente na área da pós-graduação e pesquisa.

Agradeço ao Dr. Henrique Bittencourt que sempre me incentivou a aprender cada vez mais na área de transplante de medula, além de ter prestado valiosa ajuda em todo o processo da dissertação do mestrado.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico a minha dissertação de mestrado à minha orientadora, meus professores e amigos.

Dedico essa dissertação também aos pacientes que foram a razão desse empreendimento. Espero que esse estudo sirva para abrir um novo caminho na tentativa de melhorar a sobrevida desses pacientes.

## FICHA CATALOGRÁFICA

## SUMÁRIO

1) Introdução.....	página 07
2) Revisão da literatura.....	página 19
3) Objetivos.....	página 32
4) Referências bibliográficas.....	página 33
5) Artigo em inglês.....	página 46
6) Table 1.....	página 59
7) Table 2 .....	página 60
8) Table 3. ....	página 61
9) Figures.....	página 62
10) Figure 5.....	página 64
11) Artigo em português.....	página 65
12) Figuras.....	página 80
13) Tabela 1.....	página 82
14) Tabela 2 .....	página 84
15) Tabela 3.....	página 85
16) Anexo 1.....	página 85
17) Anexo 2.....	página 88
18) Anexo 3.....	página 92
19) Anexo 4.....	página 93
20) Anexo 5.....	página 94

## INTRODUÇÃO

O Transplante de Medula Óssea (TMO) representa o tratamento de escolha para um grande número de doenças hematológicas, neoplásicas, congênitas e hereditárias. O número de novos centros especializados em TMO e a frequência de tal procedimento apresentou um crescimento exponencial principalmente nas duas últimas décadas (1).

O TMO alogênico envolve a administração de doses mieloablativas de quimioterapia e radioterapia como parte do condicionamento, que visa além da destruição da população celular alterada na medula óssea, a eliminação do sistema imunológico de origem com conseqüente imunossupressão. Este último efeito é importante na pega da medula óssea infundida assim como na prevenção da rejeição. Após o condicionamento, ocorre a infusão das células tronco-hematopoéticas do doador, com o objetivo de restabelecer a imuno-hematopoese normal.

### **Sistema HLA**

O TMO alogênico requer compatibilidade HLA (Antígeno Leucocitário Humano) entre doador e receptor. O sistema HLA representa um grande grupo de glicoproteínas de superfície celular codificadas por genes situados no cromossomo seis. Pode ser dividido em três classes. As moléculas da classe I estão presentes na membrana de todas as células nucleadas e participam da apresentação antigênica aos linfócitos citotóxicos. As moléculas da classe II estão presentes na membrana de linfócitos, monócitos, macrófagos e participam da apresentação antigênica nesse grupo de células. A classe III é constituída por proteínas do sistema do complemento, fator de necrose tumoral e outras proteínas não relacionadas com o sistema imunológico (2). Existem ainda genes que codificam proteínas de histocompatibilidade menor localizados fora do complexo HLA. Diferenças qualitativas das proteínas de classe I e II e particularmente das proteínas de histocompatibilidade menor colaboram para a

existência de reação do enxerto contra o hospedeiro nos transplantes HLA-idênticos. Portanto, com o objetivo de evitar esse tipo de reação, os receptores de medula óssea são submetidos a um regime de imunossupressão farmacológica intensa, que por sua vez causa algumas das complicações relacionadas ao TMO.

### **Célula tronco-hematopoética**

O TMO baseia-se na utilização da célula tronco-hematopoética. Diversos estudos demonstraram a presença dessa célula na medula óssea, constituindo cerca de 1 a 3% da população medular e apresentando como principal identidade o antígeno de superfície CD34. Tais células são capazes de reconstituição duradoura das múltiplas linhagens celulares após quimioterapia mieloablativa (3). O número de células tronco transplantadas constitui importante fator prognóstico do TMO, pois se sabe que as taxas de sobrevida são diretamente proporcionais ao número de células CD34 infundidas no receptor. Segundo Bittencourt, contagens de células CD34 acima de  $3 \times 10^6/\text{Kg}$  reduziram a taxa de infecções fúngicas e a mortalidade relacionada ao transplante, além de aumentar a sobrevida geral do transplante (4).

### **Fontes de células tronco-hematopoéticas**

O TMO ou transplante da célula hematopoética pode ser realizado utilizando-se várias técnicas que variam de acordo com a fonte de células tronco, com o grau de histocompatibilidade e o parentesco entre doador e receptor da medula óssea. As células CD34 podem ser obtidas diretamente através da punção da medula óssea, através da coleta por aférese de sangue periférico após estímulo com fatores de crescimento, ou através de coleta de sangue de cordão umbilical. Cada fonte de células possui características próprias quanto à evolução do TMO. Por exemplo, células CD34 coletadas do sangue periférico causam uma recuperação hematológica mais rápida quando comparadas com as mesmas células coletadas da medula óssea.

Porém, a incidência de doença do enxerto contra o hospedeiro crônica é maior na primeira modalidade. Portanto, a modalidade que envolve coleta de células do sangue periférico normalmente é preferida naqueles doadores que possuem risco de complicação com a anestesia geral necessária para a coleta da medula óssea. Por outro lado, a essa última modalidade é preferida nos doadores com acesso venoso inadequado para a utilização de cateter e doadores com contra-indicação ao uso da Filgrastima como, por exemplo, doença vascular devida aos efeitos do fator de crescimento na hemostasia (5,6). O transplante realizado com células tronco-hematopoéticas originadas do cordão umbilical é a modalidade mais recente de terapia celular e iniciou em 1993 com o objetivo de aumentar a probabilidade de doadores de medula óssea disponíveis (7). Tem como características uma recuperação medular mais lenta que as duas modalidades anteriores, baixa incidência de vírus latentes no enxerto (Citomegalovírus, Epstein-Barr), e pequena quantidade de linfócitos T causadores de doença do enxerto contra o hospedeiro. Portanto, o transplante de cordão umbilical oferece vantagens sobre a modalidade tradicional, principalmente nos transplantes com doadores não-relacionados (8-12).

### **Modalidades de TMO**

Com relação ao grau de histocompatibilidade entre doador e receptor, o TMO apresenta duas modalidades principais: Quando as células tronco-hematopoéticas são coletadas e administradas no mesmo indivíduo, o TMO é dito autólogo. Quando essas células são coletadas do doador e infundidas num indivíduo diferente, o TMO chama-se alogênico. O TMO alogênico pode ser feito utilizando-se um indivíduo da família nuclear mais comumente um irmão, então é chamado de TMO alogênico relacionado. Se o doador é um indivíduo não pertencente à família do receptor, o TMO é chamado de alogênico não-relacionado. Existe ainda uma outra modalidade de TMO chamada de transplante de medula óssea singênico, onde o doador é o gêmeo monozigótico do

receptor. Nesse caso, existe compatibilidade genética HLA total, e então as suas duas principais características são: Ausência de doença de enxerto contra o hospedeiro e uma maior incidência de recidiva da doença neoplásica de base pela ausência do efeito enxerto contra a leucemia (ECL). A compatibilidade genética é um fator de grande importância na evolução e desfecho da terapia, já que esse fator é inversamente proporcional à mortalidade secundária à doença do enxerto contra o hospedeiro, principal complicação do TMO.

Uma modalidade mais recente de transplante alogênico de medula óssea denomina-se transplante alogênico de medula óssea não-mieloablativo. A diferença fundamental desse tipo de modalidade para as outras citadas acima, é que o regime de condicionamento possui fármacos com ação predominantemente imunossupressora e doses relativamente baixas. O seu objetivo é diminuir a toxicidade do condicionamento (reduzindo assim a mortalidade relacionada ao transplante) e proporcionar um grau de imunossupressão concomitante (13-15). Esses efeitos visam proporcionar um ambiente favorável ao surgimento da doença do enxerto contra a leucemia (ECL), ao mesmo tempo em que procura prevenir a doença do enxerto contra o hospedeiro. Como veremos adiante, a doença do enxerto contra a leucemia significa o extermínio das células neoplásicas residuais no receptor pelos linfócitos citotóxicos do doador infundidos na ocasião do transplante, sendo, portanto, uma forma de imunoterapia *in vivo* (16,17). As vantagens de tal modalidade de transplante são um período menor de pancitopenia após o regime de condicionamento e a possibilidade de utilização de quimioterapia menos intensa. Como consequência, existe uma taxa menor de complicações no período imediato ao procedimento.

### **Complicações infecciosas**

As complicações mais freqüentes são as infecções secundárias à imunodeficiência celular e humoral, com incidência estimada em até 75% dos transplantes de medula óssea. A neutropenia e a lesão mucosa que se seguem ao condicionamento, além da terapia imunossupressora, contribuem para a susceptibilidade a infecções que acometem esses pacientes. No período imediato ao transplante que compreende os primeiros trinta dias, as infecções bacterianas por germes gram-negativos (*E. Coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) são comuns (18). A presença de cateteres centrais predispõe a infecções por germes gram-positivos (*Staphylococcus sp*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococci sp*) (19). Infecções fúngicas por *Cândida sp.* ou *Aspergillus sp.* também ocorrem nesse período com uma freqüência de 10% e geralmente são causa de febre prolongada ou recorrente após duas semanas do TMO (20-24). Tais infecções apresentam elevada morbidade e uma mortalidade de 3 a 5%. Com relação às infecções virais, as reativações do *Herpes simplex vírus* (HSV) em indivíduos com sorologia positiva pode causar mucosite semelhante àquela secundária ao condicionamento, causando dificuldade no diagnóstico diferencial. O Herpes vírus-6 (HHV-6) foi associado com quadros de mielossupressão, encefalite e pneumonite no período precoce do TMO (25). A diarreia infecciosa nesse período é causada por diferentes germes, incluindo o *Clostridium difficile*, e pode ser exacerbada pela mucosite do condicionamento e pelo uso de antibióticos de amplo espectro. No período intermediário que compreende o trigésimo ao centésimo dia, a incidência das infecções não-bacterianas aumenta e o local freqüentemente acometido é o pulmão. As pneumonias intersticiais são freqüentemente causadas por agentes virais como o *Citomegalovírus* (CMV) em 50% dos casos (26), *Herpes simplex* (HSV), *Adenovírus* e *Vírus sincicial respiratório*; além de agentes não virais como o *Pneumocystis carinii* (27). As taxas de mortalidade da pneumonia intersticial são altas (30 a 50%) apesar do tratamento (28,29).

No período tardio que inicia além do centésimo dia do transplante, as infecções bacterianas, virais e fúngicas graves deixam de constituir um problema freqüente devido ao processo de reconstituição imunológica progressivo. Porém, a presença de comorbidades como a doença do enxerto contra o hospedeiro crônica favorece o surgimento de quadros infecciosos bacterianos e virais. Nessas situações, as infecções por bactérias encapsuladas como o *Haemophilus influenzae* são secundárias ao hipoesplenismo e deficiência imunológica humoral. Infecções virais pelo vírus *Varicella zoster* e CMV ocorrem nesse período. O CMV, menos freqüente nessa fase, é comumente associado à presença de doença do enxerto contra o hospedeiro crônica (30). Infecções fúngicas causadas por *Aspergillus* estão freqüentemente associadas à corticoterapia crônica e causam morbidade significativa.

#### **Doença do enxerto contra o hospedeiro**

A doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) representa a segunda complicação mais freqüente e também aquela mais grave do TMO alogênico e pode ser dividida em forma aguda e crônica (31).

A forma aguda ocorre dentro dos primeiros cem dias após o transplante em 20 a 50% dos pacientes que recebem medula óssea HLA-idêntica e até 80% nos pacientes que recebem medula óssea sem identidade total do HLA ou HLA-idêntica, porém de doador não-relacionado (32-34).

A fisiopatogenia da DECH envolve os linfócitos T do doador que são infundidos no receptor juntamente com as células tronco hematopoéticas e os antígenos de histocompatibilidade presentes no receptor. A importância da atividade citotóxica dos linfócitos ficou clara quando foram realizados os primeiros transplantes com depleção de células T para diminuir o risco de DECH (35). O regime de condicionamento causa dano tecidual com liberação de citocinas inflamatórias que provocam, por sua vez, aumento da expressão de moléculas de adesão e antígenos de histocompatibilidade

tipo II nas células dendríticas. As moléculas de adesão, os antígenos de classe II e os antígenos menores de histocompatibilidade provocam uma ativação dos linfócitos do doador. Os linfócitos do doador ativados secretam interleucina-2 e interferon-gama que finalmente irão ativar os linfócitos citotóxicos e as células "Natural Killer". Além dessas células, os macrófagos do receptor, ativados por aquelas citocinas também são estimulados pelos lipopolissacarídeos originados da mucosa intestinal lesada pelo condicionamento, e passam a secretar citotoxinas como a interleucina-1 e o Fator de Necrose Tumoral -  $\alpha$ . Portanto, linfócitos citotóxicos, células "Natural Killer" e macrófagos são as células efetoras do dano tecidual que dará origem à DECH aguda (31).

Os fatores de risco para desenvolvimento da DECH aguda são: Incompatibilidade de antígenos do sistema HLA, idade do receptor, doador aloimunizado, doador do sexo feminino com receptor masculino, doador ou receptor com sorologia positiva para CMV, intensidade do regime de condicionamento. Destes, o primeiro é o mais importante e a intensidade da DECH aguda é diretamente proporcional ao grau de incompatibilidade HLA (36-39).

Clinicamente, a DECH aguda costuma acometer a pele, fígado e trato gastrointestinal e é classificada em graus 1 a 4 de acordo com a gravidade (40). O tratamento consiste na imunossupressão com ciclosporina, corticoterapia e o uso de linfoglobulina anti-timócito (41).

A DECH crônica ocorre após cem dias do transplante em aproximadamente 33% dos pacientes que recebem medula óssea HLA-idêntica e 50% dos pacientes que recebem medula óssea com algum grau de incompatibilidade HLA. Portanto, representa a complicação crônica mais freqüente do TMO alogênico. Sua fisiopatologia ainda não é clara, mas sabe-se que envolve re-educação tímica com escape de clones de linfócitos auto-reativos (42,43). Por isso a DECH crônica se assemelha clinicamente às doenças auto-imunes crônicas e incapacitantes. Os fatores

de risco para o desenvolvimento de DECH crônica são: incompatibilidade HLA, idade do receptor e DECH aguda prévia (44,45).

A classificação da DECH crônica considera a extensão das lesões clínicas, e é dividida em limitada e extensa (46).

Algumas de suas manifestações clínicas são: Síndrome sicca, lesões esclerodérmicas de pele, mucosite, hepatite crônica e imunossupressão secundária ao dano do sistema imuno-hematopoético. O tratamento consiste na tentativa de eliminar clones de linfócitos T auto-reativos com imunossupressores como a ciclosporina, por exemplo.

É interessante notar que os pacientes transplantados por neoplasia hematológicas que apresentaram DECH mostraram uma menor taxa de recaída, e aqueles pacientes que receberam medula óssea de doador singênico apresentaram taxas de recaída maiores. Essa observação levou à descoberta do efeito enxerto contra leucemia (ECL). Isso ocorre pois os linfócitos citotóxicos do doador reconhecem diferenças na composição protéica de antígenos da classe I, II e proteínas de histocompatibilidade menor presentes na superfície das células neoplásicas, eliminando-as (47-49).

#### **Doença veno-oclusiva**

A doença veno-oclusiva hepática (VOD) foi vista em 5,3% dos pacientes submetidos à quimioterapia mieloablativa e irradiação corporal total como parte do condicionamento no estudo de Carreras (50). A VOD caracteriza-se por lesão hepática microvascular secundária ao regime de condicionamento. Normalmente ocorre dentro das três primeiras semanas do TMO.

### **Falência do enxerto**

Outra complicação do TMO alogênico é a falência do enxerto, que pode ocorrer no período precoce do transplante ou ser tardia após a pega do enxerto. Apresenta incidência de 2 a 10%, que aumenta até 25% nos transplantes sem identidade HLA completa ou naqueles não-relacionados (51). Quando ocorre logo após o TMO, é denominada de falência primária e está relacionada com um pequeno número de células tronco-hematopoéticas infundidas, transfusões prévias, depleção de linfócitos T do enxerto, incompatibilidade HLA, regime de condicionamento, metotrexate, linfoglobulina anti-timócito, ganciclovir, sulfametoxazol-trimetropim, infecção por CMV e infecção fúngica (52). Quando esta ocorre após a recuperação medular, é denominada de falência secundária e pode ser causada por incompatibilidade HLA, depleção de linfócitos T na ocasião do transplante, DECH e infecções virais tardias (CMV, Epstein-Barr vírus, Parvovírus B19, Herpes simplex) (53).

### **Recidiva da doença neoplásica**

A causa mais comum é a persistência do clone neoplásico resistente ao regime de condicionamento. A incidência de recidiva para leucemia aguda em primeira remissão completa ou leucemia mielóide crônica na fase crônica está entre 10 e 30% (54,55). Se o transplante de medula é realizado em doenças mais avançadas, a sua incidência pode chegar a 70%. Os fatores de risco são: anormalidades citogenéticas que conferem uma chance elevada de clones neoplásicos resistentes ao condicionamento, ausência de DECH e enxerto singênico (56).

### **Complicações tardias**

As complicações tardias abrangem alterações endocrinológicas como retardo do crescimento nas crianças (incidência de 40 a 50% nos dois anos que se seguem ao

TMO) (57), hipogonadismo (incidência de 60 a 90%) e infertilidade (58,59), hipotireoidismo (incidência de 30 a 50%) (60). Além dessas, também ocorrem outras complicações como a catarata (incidência de até 30% em 5 anos) (61), ataxia cerebelar, retardo mental (62), leucoencefalopatia (63) e neoplasias secundárias. As neoplasias secundárias são 6 a 8 vezes mais freqüentes nos pacientes submetidos a TMO alogênico, principalmente pelo potencial carcinogênico dos quimioterápicos utilizados nos regimes de condicionamentos (64).

De um modo geral, o prognóstico das doenças neoplásicas também é influenciado por fatores não relacionados à doença ou ao tratamento em si. Como exemplo, podemos citar o estado nutricional e o nível econômico dos pacientes transplantados.

### **Estado nutricional**

A avaliação completa do estado nutricional deve envolver além das medidas antropométricas, a avaliação da composição corporal e a dosagem de marcadores para desordens nutricionais crônicas como a albumina, transferrina e a ferritina. As medidas antropométricas do adulto são baseadas no peso e na altura do indivíduo, medidas de fácil obtenção na prática médica.

O índice que melhor traduz o perfil antropométrico é chamado de índice de massa corporal (IMC) ou índice de Quetelet, e é calculado através da divisão do peso em kilogramas pelo quadrado da altura em metros. Porém, a medida do IMC tem algumas restrições: não é aplicável em crianças, apesar de ser aceito em adolescentes e adultos. Além disso, a correlação do IMC com a massa livre de gordura (principalmente nos homens) e com a proporcionalidade corporal (relação tamanho das pernas/tronco) é baixa (65). Porém, apesar de tais limitações, a medida do IMC permanece como marcador importante do estado nutricional em estudos epidemiológicos e populacionais, pois é baseada em dados de fácil mensuração e

presentes em um grande número de bancos de dados (66). Outras medidas antropométricas que estimam a composição corporal são as pregas cutâneas e a circunferência média do braço. Nas crianças, as medidas antropométricas são baseadas nas classificações de Gomez e Waterlow, que levam em conta as medidas de peso para idade, peso para estatura e estatura para idade. Os resultados são calculados como escore Z em curvas padronizadas pela OMS.

A avaliação da composição corporal é realizada pelos métodos de hidrodensitometria, hidrometria e bioimpedância elétrica (67,68).

### **Perfil econômico**

Sabe-se que populações pobres apresentam maiores taxas de mortalidade por doenças em geral, principalmente aquelas infecto-contagiosas. A explicação para tal fato é complexa e envolve diferentes aspectos. A dificuldade de adquirir medicamentos e de apresentar condições de moradia adequadas, o acesso difícil a serviços de saúde de qualidade, a deficiente compreensão acerca da prevenção, diagnóstico das doenças e seus tratamentos, a falta de adesão às orientações médicas, e talvez a presença de doenças com comportamento biológico mais agressivo são as principais causas envolvidas nessa associação. Portanto, para uma adequada análise de associação entre sobrevida e nível sócio-econômico, faz-se necessário possuir um critério de segmentação econômica objetivo e abrangente.

Existe uma dificuldade de padronização acerca da medida do nível social e econômico em diversos países do mundo. Os Estados Unidos tradicionalmente usam a segmentação do mercado de renda. Na Europa, onde a renda é mais bem distribuída e já não discrimina tanto, usa-se mais comumente o “status” ocupacional e a escolaridade. No Brasil, como nos demais países da América Latina, aspectos conjunturais como a instabilidade econômica e a informalidade do mercado de trabalho obrigam a utilização de metodologias mais complexas para presumir a

capacidade de consumo e segmentar à população. O critério utilizado no Brasil desde 1996, chamado Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB), tomou por base o levantamento econômico realizado pelo IBOPE (Anexo 1). Trata-se de um estudo nacional amplo e de procedimentos rigorosos, cuja amostra probabilística envolve mais de 20 mil domicílios nas áreas urbanas e rurais de municípios com mais de 20 mil habitantes em todo o país. Porém, é preciso que se entenda que classe social não é o mesmo que classe econômica e o CCEB não tem a pretensão de definir classes sociais. No presente estudo, utilizamos o protocolo do IBMTR (*International Bone Marrow Transplantation Registry*) para a coleta das informações acerca do TMO (Anexo 2). Com relação à classificação econômica, utilizamos o protocolo do serviço social utilizado na nossa instituição (Anexo 3). Porém, o nosso protocolo não estratifica os pacientes em classes econômicas. Então, fizemos um estudo comparativo entre o critério Brasil e a nossa classificação econômica (Anexo 3), e achamos uma correlação significativa entre as duas classificações (Anexo 4). Dessa forma, validamos o nosso protocolo econômico com uma classificação padronizada e criamos estratos econômicos na nossa classificação baseados nos critérios da classificação econômica Brasil (Anexo 5).

## REVISÃO DA LITERATURA

### **Estado nutricional**

Pelas facilidades de obtenção já discutidas, vários estudos têm sugerido o uso do IMC em estudos da relação entre sobrepeso e o risco de mortalidade e morbidade das doenças crônicas. A relação entre risco relativo de mortalidade total e o IMC tem sido identificada como uma curva em “U”, sendo que o menor risco (a parte horizontal do “U” fica aproximadamente no intervalo de IMC entre 20 e 30 kg/m<sup>2</sup>. Ou seja, os dois extremos de IMC estão associados com maior risco de mortalidade e morbidade (69).

A morbi-mortalidade no transplante renal tem sido relacionada a fatores próprios da doença de base do receptor que levam à disfunção progressiva do enxerto. Alguns desses fatores são: hipertensão arterial sistêmica, hiperlipidemia e diabetes. Porém, alguns estudos encontraram o IMC dos receptores como um fator prognóstico independente. Existe ainda certo grau de controvérsia nessa área, já que outros estudos falharam em demonstrar qualquer relação deste fator com a disfunção do enxerto ou a morbi-mortalidade dos pacientes transplantados renais.

Halme (70) demonstrou uma piora estatisticamente significativa na sobrevida do enxerto e do pacientes num grupo de 47 indivíduos obesos submetidos a transplante renal no Hospital Universitário de Helsinque.

Moreso (71) correlacionou a massa renal e a demanda metabólica do receptor com a superfície corporal dos pacientes transplantados renais. Sabe-se que disparidades entre doador e receptor no que se refere à massa renal e taxa metabólica influencia no surgimento de nefropatia crônica do transplante e conseqüentemente na mortalidade geral. Portanto, disparidades na superfície corporal entre doador e receptor podem contribuir para uma maior taxa de morbi-mortalidade. No seu estudo realizado com 236 pacientes de uma coorte, disparidades na área de superfície

corporal superiores a 10% foram significativamente relacionadas com disfunção tardia do enxerto.

Meier-Kriesche (72) realizou uma análise retrospectiva de 51.927 transplantes renais do registro norte-americano entre 1988 e 1997. Nesse estudo, também foi demonstrada uma associação entre índice de massa corporal e desfecho desfavorável no que se refere à disfunção do enxerto assim como a sobrevida geral em transplante renal. Nesse trabalho, o índice de massa corporal foi uma variável independente no prognóstico dos pacientes transplantados.

Em outro estudo do mesmo grupo (73), uma análise retrospectiva de 405 casos de transplante renal na universidade do Texas, um índice de massa corporal superior a 25 conferiu um risco relativo dobrado para a perda do enxerto. Mais uma vez, o IMC elevado mostrou ser um fator de mau prognóstico independente na análise multivariada.

Yamamoto (74) analisou 56 pacientes que receberam enxertos renais entre 1992 e 1999 no centro médico da Albânia. Nesse estudo, não houve influência do IMC com a sobrevida do enxerto em curto prazo (1 a 2 anos) , porém, a influência do IMC se fez presente a médio e longo prazo (5 anos). Neste trabalho, assim como nos outros, a influência do IMC foi independente de outros fatores que contribuem para a mortalidade como complicações cardiovasculares, por exemplo.

Por outro lado, o estudo de Howard (75) na Flórida com 1229 pacientes transplantados renais não demonstrou correlação estatisticamente significativa entre o IMC e morbimortalidade ou sobrevida do enxerto.

Da mesma forma que no transplante renal, o transplante hepático também apresenta uma ligação entre IMC dos receptores e morbi-mortalidade.

O estudo de Nair (76) na *The Johns Hopkins School of Medicine* foi realizado com a revisão de 18.172 pacientes transplantados entre 1988 e 1996 e registrados no UNOS (*United Network for Organ Sharing*). O objetivo do estudo foi determinar a

sobrevida do enxerto e dos pacientes submetidos a transplante ortotópico de fígado. A disfunção do enxerto imediata, 1 ano e 2 anos após o transplante foram significativamente maiores nos pacientes obesos. A mortalidade em cinco anos também foi significativamente maior no mesmo grupo de pacientes, e ocorreu sobretudo em consequência de causas cardiovasculares.

Com relação ao transplante de medula óssea, Dickson T. (77) estudou 473 pacientes submetidos a transplante autólogo de medula óssea na Universidade de Stanford, Califórnia. Os receptores foram classificados em cinco grupos de acordo com a relação entre índice de massa corporal calculado e índice de massa corporal ajustado para a idade, apresentado como percentual do índice de massa corporal atual. Como resultados, os pacientes com 70-79% do IMC atual e aqueles com 120-139% do mesmo foram associados a taxas de elevadas de mortalidade não relacionadas à recaída. Da mesma forma, essa associação esteve presente na análise multivariada onde mostrou uma prevalência 3 vezes superior da mortalidade não relacionada à recaída nos pacientes que pertenciam aos extremos de magreza e obesidade na classificação do percentual de IMC atual. Sabe-se que as doses de quimioterapia do condicionamento são calculadas como doses máximas toleradas que têm como objetivo a cura da doença de base, porém os pacientes que se apresentam nos extremos da magreza ou obesidade estão sob risco elevado de apresentar toxicidade ou recaída respectivamente. Portanto, segundo os autores, o ajuste de dose de condicionamento ao IMC ou até ajustes do peso corporal antes do transplante devem ser considerados nesse tipo de terapia.

Outro estudo realizado por Deeg (78) teve como objetivo verificar a associação de aumento de mortalidade do TMO com pacientes em sobrepeso. A análise de 1662 adultos e 576 crianças submetidos a transplante de medula óssea considerou a sobrevida em 150 dias após o transplante. Os adultos com 95% e >145% do peso ideal (obesos) apresentaram sobrevida e mortalidade não relacionada à recidiva

semelhantes. Porém, os adultos com 85-95% e < 85% do índice de massa corporal ideal (baixo peso) apresentaram sobrevida significativamente menor que os pacientes próximos ao peso ideal ( $p=0,0001$ ). No grupo das crianças, os resultados foram semelhantes, porém as diferenças menos proeminentes ( $p=0,22$ ).

Katarina Le Blanc (79) estudou 544 pacientes submetidos a transplante alogênico de medula óssea relacionado e não relacionado. O grupo de pacientes com IMC abaixo de 20 também apresentava um maior número de casos de leucemia linfóide aguda, maior frequência de irradiação corporal total assim como de monoterapia imunossupressora. Com relação à incompatibilidade HLA, os transplantes não-relacionados e os transplantes HLA não-idênticos apresentaram distribuição semelhante entre os diferentes grupos de IMC. Porém, na análise multivariada com correção para o diagnóstico da neoplasia de base, irradiação corporal total e monoterapia imunossupressora, um IMC abaixo de 20 foi associado com uma mortalidade relacionada ao transplante aumentada, e uma diminuição da sobrevida geral e da sobrevida livre de recaída.

O estudo de Donald Fleming (80) envolveu 322 pacientes submetidos a TMO alogênico entre 1983 e 1995 na Universidade de Kentucky. Nesse estudo, 231 pacientes foram considerados não-obesos e 91 obesos. Nos pacientes obesos, as doses da quimioterapia foram determinadas utilizando o peso ideal. As taxas de sobrevida geral para os grupos de obesos e não obesos foram de 20 e 35% respectivamente ( $p=0,0045$ ). Além disso, as taxas de sobrevida foram menores no grupo dos obesos tanto nos transplantes HLA-compatíveis quanto nos transplantes HLA-incompatíveis. Os resultados foram significativos ( $p=0,0007$ ) apenas nos obesos do grupo de transplantes HLA-compatíveis. A maior mortalidade no grupo dos pacientes obesos pode ser explicada por uma dose total de quimioterapia de condicionamento calculada pelo peso ideal insuficiente, levando esses pacientes à

uma maior taxa de recidiva. Porém, as causas de morte nos dois grupos foram distribuídas igualmente entre causas relacionadas à recaída ou não.

### **Perfil econômico**

O estudo epidemiológico de Hahn (81) estimou a proporção de mortalidade associada à pobreza através do cálculo do risco atribuído na população, no período de 1973 a 1991. Como resultados, foi constatado que em 1973, 16% da mortalidade entre norte-americanos, brancos e negros de 25 a 74 anos foi atribuída à pobreza. Na análise de 1991, essa proporção aumentou para 18%.

O estudo de Lynch (82) avaliou a associação entre expectativa de vida, mortalidade e baixo-peso ao nascimento e desigualdade social em diferentes países. Ocorreu associação entre desigualdade social e altas taxas de mortalidade infantil e neonatal ( $p=0,004$ ).

O estudo de Blakely (83) avaliou a associação entre mortalidade infantil e posição sócio-econômica. Foram revisados 480 óbitos de crianças na faixa etária de 0 a 14 anos: Ocorreu um aumento na taxa de mortalidade infantil nos estratos de baixo poder aquisitivo de duas vezes o valor da taxa de mortalidade infantil nos estratos mais privilegiados economicamente. Tais diferenças sócio-econômicas foram mais acentuadas entre as crianças com menos de um ano de idade, enquanto que nos outros grupos etários não se mostraram significativas.

O estudo de Franks (84) utilizou informações acerca da sobrevivência em 5 anos da população americana e sua associação com dados sócio-demográficos e de mortalidade. Como conclusão, um baixo nível sócio-econômico foi associado com pior estado de saúde em geral e maior taxa de mortalidade.

O estudo de Osler (85) realizado com base nos registros populacionais da Dinamarca, avaliou a associação entre nível educacional e taxas de mortalidade. Após análise de 2614 óbitos entre 18344 indivíduos, concluiu que o nível educacional é

inversamente proporcional às taxas de mortalidade (Razão de taxa de incidência =0,76).

O estudo de Long (86) analisou a associação entre classe sócio-econômica e mortalidade na população idosa. Uma coorte de 737 mulheres com 72 ou mais anos de idade foi seguida durante quatro anos. O único marcador de classe social significativamente associado com mortalidade foi a história de trabalho não-domiciliar. Mulheres que nunca trabalharam fora de casa apresentaram 3,5 vezes mais risco de morte quando comparadas com mulheres que tiveram atividades profissionais.

O estudo de Kuh (87) analisou uma coorte de 4454 indivíduos ingleses nascidos em 1946 e seguidos até completarem 55 anos de idade. Os indivíduos que na infância tinham pais que possuíam empregos com baixa remuneração, aqueles que viviam em moradias precárias e aqueles que receberam os piores cuidados durante a infância foram os indivíduos que apresentaram taxas de mortalidade duas vezes maior na vida adulta.

O estudo de Szwarcwald (88) analisou a influência do nível sócio-econômico da vizinhança no estado de saúde dos indivíduos no Rio de Janeiro, Brasil. Tal estudo revelou que as variações de mortalidade neonatal nas diferentes regiões do interior da cidade estavam associadas com padrões geográficos de pobreza. Ou seja, as regiões com maiores taxas de mortalidade neonatal eram também as regiões com maiores taxas de pobreza e desemprego.

O estudo de Kapral (89) analisou a associação de acidente vascular cerebral e nível sócio-econômico no Canadá. O estudo envolveu 38945 indivíduos que apresentaram acidente vascular cerebral entre 1994 e 1997. O nível sócio-econômico foi apresentado como renda média em dólares do setor geográfico de onde o paciente saiu. Como resultados, foi constatado que cada aumento na renda média de 10000 dólares correspondia a uma queda de 9% no risco de morte em 30 dias e 5% no risco de morte em um ano. Nesse estudo, observou-se que os tempos de espera para

cirurgia de carótida foram significativamente maiores para os pacientes com nível sócio-econômico mais baixo.

O estudo de Bradley (90) analisou a influência do nível sócio-econômico e da raça no tratamento e sobrevida do câncer de mama na cidade de Detroit. Nesse estudo, a raça não apresentou associação com resultados piores em câncer de mama. Porém, o nível sócio econômico baixo mostrou associação positiva com doença avançada ao diagnóstico e sobrevida reduzida nesse grupo de indivíduos.

Uma meta-análise realizada por Cross (91) para avaliar a associação da raça e nível sócio-econômico com o prognóstico do câncer de mama. Nesse estudo, o nível sócio-econômico substitui a raça como fator preditor de pior prognóstico para as pacientes com câncer de mama.

O estudo de Rutledge (92) avaliou a associação entre nível sócio-econômico, fatores de risco para doença coronariana e mortalidade geral numa coorte de 743 mulheres com dor torácica. Após um seguimento de dois anos, os resultados mostraram uma maior prevalência de fatores de risco para doença coronariana (incluindo IMC elevado) na população menos favorecida economicamente. Além disso, a baixa renda esteve associada com uma mortalidade geral elevada (risco relativo=2,7).

Diversos estudos demonstraram uma maior prevalência de complicações e morte em asmáticos de classes econômicas desfavorecidas assim como em regiões e vizinhanças pobres (93,94). Além disso, Chen (95) demonstrou níveis aumentados de interleucina-5 e interferon gama e valores baixos do pico de cortisol nos adolescentes pobres com asma.

O estudo de Wrigley (96) avaliou a associação entre sobrevida e nível sócio-econômico de pacientes com carcinoma de cólon na Inglaterra. Foi realizada uma coorte de 5176 pacientes com diagnóstico de carcinoma de cólon no período de três anos. Os desfechos eram morte por carcinoma de cólon e mortalidade em geral em

cinco anos. Na análise univariada, a mortalidade por carcinoma de cólon foi associada com baixo nível sócio-econômico e apresentou razão de taxa de incidência (RTI) de 1,12. A RTI para mortalidade geral foi de 1,18. Na análise multivariada, o efeito da pobreza sobre a mortalidade foi diminuído, e tornou-se não significativo para mortalidade por carcinoma de cólon. Porém, as taxas elevadas de mortalidade em geral permaneceram significativamente associadas ao baixo nível sócio-econômico.

O estudo de Hole (97) avaliou o impacto da pobreza nos resultados das cirurgias para carcinoma de cólon. Um total de 2269 pacientes foram submetidos à ressecção cirúrgica de carcinoma de cólon na Escócia no período de 1991 a 1994. Não foram detectadas diferenças entre as classes sócio-econômicas no que se refere à extensão da doença no diagnóstico e o tipo de ressecção cirúrgica. A sobrevida em cinco anos após ressecção tumoral foi de 47% no grupo de nível sócio-econômico inferior e 55,4% no grupo privilegiado economicamente ( $p=0,05$ ). A associação entre mortalidade geral elevada e pobreza apresentou razão de taxa de incidência de 1,36. Essas diferenças não ocorreram por influência dos tipos histológicos nem pela extensão da doença ao diagnóstico já que essas características eram semelhantes nos dois grupos de classes econômicas.

O estudo de Dayal demonstrou que mulheres com câncer de mama e homens com carcinoma de próstata provindos de áreas empobrecidas do estado da Virgínia tiveram menor sobrevida do que os controles que vieram de áreas com melhor suporte econômico do mesmo estado (98). Outro estudo com diferentes tipos de neoplasias em Massachusetts (99), também demonstrou sobrevida menor para os pacientes provindos de áreas com baixa renda familiar. Numa análise de pacientes com 39 tipos de câncer que receberam a mesma qualidade de tratamento na Universidade de Iowa, os pacientes indigentes apresentaram também menor sobrevida (100).

Pesquisadores estudando uma população de pacientes oriunda do Harlem (New York), demonstraram haver relação entre sobrevida de pacientes com mieloma

múltiplo e marcadores sócio-econômicos. Nesse estudo, foram analisadas duas populações: pacientes negros que habitavam áreas pobres do Harlem, e pacientes brancos e negros que provinham de um centro médico presbiteriano economicamente mais favorecido; todos eles com diagnóstico de mieloma múltiplo. Foram utilizadas as variáveis biológicas (sintomatologia, albumina, calcemia, massa tumoral, tratamento quimioterápico) e sócio-econômicas (desemprego, baixa escolaridade, renda media familiar e aglomerado familiar). A albumina e o aglomerado familiar foram variáveis independentes e estatisticamente significantes relacionadas com a menor taxa de sobrevida (101).

O estudo de Butkus (102) avaliou o efeito da pobreza na sobrevida do transplante renal. Foram coletadas informações acerca das variáveis econômicas em 128 transplantados renais na Universidade de Mississippi. A perda imunológica do enxerto ocorreu com maior frequência nos indivíduos afro-americanos de baixa renda, e foi associada ainda com um grau maior incompatibilidade HLA, baixos níveis de educação e uma baixa taxa de adesão por parte dos pacientes ao uso dos medicamentos e à frequência nas consultas de acompanhamento médico. Na análise multivariada, apenas o último item permaneceu como fator preditivo mais importante na sobrevida do enxerto renal.

O estudo de Yoo (103) avaliou a influência do nível sócio-econômico nos resultados do transplante hepático. Foi realizado um trabalho retrospectivo de caracterização sócio-econômica de 276 pacientes submetidos a transplante hepático entre 1988 e 2001. Para determinar o nível econômico, foi utilizado o índice de *Hollingshead* para status social, que leva em consideração o nível educacional e a ocupação no momento da entrevista. Nesse estudo, não houve diferença significativa entre a sobrevida do enxerto e do receptor em 1, 2 e 5 anos nos diferentes estratos sócio-econômicos.

A curva de sobrevivência geral para crianças com leucemia linfoblástica aguda que vivem nos países subdesenvolvidos é menor que aquela para crianças que vivem nos países desenvolvidos. Estudos de Borato-Viana (104) demonstram claramente a relação da sobrevivência com o estado nutricional. Após o ajuste para outros fatores prognósticos no modelo de Cox, as crianças com altura-idade abaixo de dois desvios-padrão apresentavam uma taxa de recaída de 8,2 vezes maior que as crianças acima de 2 desvio-padrão, sendo estatisticamente significativos esses resultados.

O mesmo autor (105) estudou o impacto da desnutrição e do nível sócio-econômico nos desfechos de um grupo de crianças com leucemia linfoblástica aguda. Após a correção de todas as variáveis biológicas que pudessem influenciar os resultados, a taxa de remissão em 12 anos de seguimento foi de 59% para o grupo de crianças com nível sócio-econômico elevado e bom estado nutricional, e 27% para aquelas crianças com bom estado nutricional e baixas condições sócio-econômicas, com resultados estatisticamente significativos ( $p=0,0002$ ).

Nesse estudo os autores ainda tentam explicar os possíveis mecanismos envolvidos na influência do nível sócio-econômico nos desfechos relacionados à saúde. O custo dos medicamentos, o difícil acesso ao serviço de saúde de qualidade são possíveis causas de senso comum, mas que nesse estudo estiveram sob controle.

Outra possível causa citada foi: diferenças biológicas das doenças nos diferentes grupos sócio-econômicos. Porém, os autores não encontraram diferenças no nível sócio-econômico das crianças com diferentes perfis imunofenotípicos ou com diferentes alterações de mau prognóstico nos cariógramas.

Outro aspecto a ser considerado é a incapacidade da equipe médica de seguir as doses corretas dos protocolos de tratamento: um estudo com 76 crianças canadenses portadoras de LLA demonstrou que 20 crianças recebiam menos de 60% da dose recomendada de metotrexato e 11 dessas apresentaram recidiva da leucemia. Das 56 crianças restantes que receberam mais de 60% da dose

recomendada, apenas 16 recaíram ( $p < 0,05$ ) (106). Retornando ao estudo de Borato-Viana, foi demonstrado que as crianças que tiveram o tratamento de manutenção interrompido por mais de 10% do total da fase de manutenção, apresentaram a pior curva de sobrevivência, quando comparadas com as crianças que nunca interromperam o tratamento de manutenção ou aquelas que interromperam devido à mielossupressão por um período até 10% do tempo total da fase de manutenção. O efeito dos aspectos raciais e sócio-econômicos dos pacientes na percepção dos médicos certamente tem alguma influência nos prognósticos desses pacientes, como foi demonstrado no estudo de Borato-Viana acima entre outros (107).

Outro fator importante envolvido com a questão causal do efeito do nível econômico nos prognósticos é a adesão do paciente ou de sua família ao tratamento proposto. Provavelmente esse seja o aspecto causal de maior importância na avaliação desse tipo de influência. A concentração plasmática de mercaptopurina em 17 crianças que afirmaram ter recebido a medicação 2 a 4 horas antes da medida, não foi detectada em 9 crianças. Após tomarem a medicação sob supervisão médica, todas as crianças apresentaram concentração plasmática adequada (108). A excreção urinária de mercaptopurina foi avaliada em 39 crianças que afirmaram ter tomado a medicação na noite anterior. Em 18%, a droga não foi detectada (109). No estudo de Borato-Viana descrito acima, 38,2% das crianças admitiram não tomar a medicação pelo menos uma vez num período de 8 semanas. Quase a metade não tomou a medicação 3 ou mais noites.

Existem inúmeros outros estudos que demonstraram a presença da má adesão ao tratamento proposto. O estudo de van der Pal-de Bruin (110) demonstrou que mulheres com nível superior de educação apresentaram maior taxa de adesão ao uso de ácido fólico pré-natal na Holanda, quando comparadas com mulheres de menor nível econômico. Manne (111) demonstrou que crianças oriundas de famílias com baixo poder aquisitivo apresentaram dificuldades em cumprir datas e horários médicos

previamente marcados, além de não informarem de maneira rápida e eficaz as reações da criança ao tratamento. Munoz-Arizpe (112) demonstrou que crianças economicamente desfavorecidas em programa de diálise peritoneal apresentaram maiores taxas de peritonite, sepsis, abandono do tratamento e morte. Nesse estudo, desnutrição e adesão ao tratamento insuficientes foram os principais fatores associados ao prognóstico. Swanson (113) demonstrou frequências de adesão insuficiente ao tratamento de até 43% nos receptores de órgãos sólidos, sendo a principal causa de rejeição nesse grupo de pacientes. Além disso, os pacientes menos privilegiados economicamente apresentaram maiores taxas de adesão insuficiente ao tratamento. Leadtke (114) demonstrou que um grande número de mulheres com nível econômico baixo não retornaram ao consultório médico para tratamento de displasia da cérvix uterina quando encaminhadas. Celano (115) demonstrou que entre o grupo de crianças pobres portadoras de asma, apenas 44% usou a medicação prescrita, com 27% demonstrando entendimento no uso da bomba inalatória e espaçador. Além disso, a metade das famílias tinham um fumante em casa, e 21% esqueceram as recomendações médicas. Tatla (116) demonstrou que mulheres mais pobres retornaram menos ao consultório para rastreamento de câncer de mama quando comparadas às mulheres ricas.

Dana Goldman e James Smith (117) estudaram pacientes com Diabete Mellitus e HIV soropositivos, pois são duas situações crônicas que envolvem tratamentos difíceis do ponto de vista de seguimento por parte dos pacientes. Nesse estudo, foi claramente demonstrado que os pacientes com mais educação (medida através da quantidade de anos de estudo) apresentaram menores taxas de complicações clínicas. A explicação é a de que os indivíduos instruídos têm maior consciência quanto aos aspectos da sua doença e de autocuidado, e isso se reflete numa maior taxa de adesão ao tratamento proposto.

Porém, não devemos esquecer que a adesão em geral pode atingir taxas de 20% na prática clínica. Além disso, os mecanismos envolvidos são inúmeros e, portanto, a sua avaliação é complexa. As variáveis envolvidas com a adesão são a duração e a complexidade do tratamento, o grau de compreensão acerca da necessidade de tratamento e seus aspectos intrínsecos, e finalmente, mas não menos importante, a relação médico-paciente. Essa última variável está relacionada diretamente com a capacidade do médico em fornecer explicações corretas, mostrar a importância de determinado tratamento, revelar empatia e interesse ao paciente como ser-humano.

Portanto, apesar dos estudos que relacionam pobreza com baixas taxas de adesão aos tratamentos, outros trabalhos demonstram que pacientes de diferentes níveis sócio-econômicos podem apresentar taxas baixas de adesão ao tratamento. Citamos a seguir um desses trabalhos que exemplificam o problema da motivação dos pacientes.

Como exemplo, Denson-Lino (118) estudou o grau de motivação das famílias de crianças asmáticas de diferentes classes econômicas em modificar o meio-ambiente caseiro com o intuito de evitar excesso de pó. Nesse estudo, 20/30 familiares pobres removeram brinquedos que acumulam pó do convívio das crianças, enquanto 12/30 familiares economicamente privilegiados fizeram o mesmo. Da mesma forma, 12/30 familiares pobres adquiriram coberturas plásticas enquanto 22/30 ricos fizeram o mesmo. Dos 17 familiares pobres que não seguiram as orientações médicas, 9 alegaram que não tinham dinheiro, 4 que não sabiam onde comprar as coberturas plásticas e 4 que achavam que tais medidas não ajudariam. Dos 8 familiares ricos que não compraram coberturas plásticas, 6 alegaram inconveniência e 2 afirmaram que tais medidas não ajudariam.

## OBJETIVOS

**GERAL:** O objetivo geral do estudo é avaliar a associação entre a classe econômica e as taxas de mortalidade relacionada ao transplante após 100 dias e sobrevida geral após cinco anos do transplante alogênico de medula óssea no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**ESPECÍFICOS:** Os objetivos específicos são:

- 1) Avaliar o perfil econômico dos pacientes submetidos ao transplante alogênico de medula óssea;
- 2) Avaliar a incidência da DECH crônica e sua associação com o perfil econômico;
- 3) Avaliar a incidência de pega das plaquetas e sua associação com o perfil econômico;
- 4) Avaliar a incidência de DECH aguda e sua associação com o perfil econômico;
- 5) Avaliar a incidência de infecções bacterianas nos primeiros 100 dias do TMO e sua associação com o perfil econômico;
- 6) Avaliar a incidência de sorologia positiva para CMV (reativação viral) após o TMO e sua associação com o perfil econômico;
- 7) Avaliar a incidência de recidiva da doença de base e sua associação com o perfil econômico,
- 8) Avaliar a incidência de pega de neutrófilos nos primeiros 100 dias do TMO e sua associação com o perfil econômico,
- 9) Avaliar a associação entre os diferentes estratos de IMC com a sobrevida geral e com a mortalidade relacionada ao transplante de medula óssea.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Schmitz N, Gratwohl A, Goldman J. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders. Current practice in Europe in 1996 and proposals for an operational classification. Accreditation Sub-Committee of the European Group for Blood and Marrow transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant.1996; 17:471.
- 2) Campbell R, Trowsdale J. Map of the human MHC. Immun. Today. 1993; 14:349.
- 3) Sutherland D, Keating A. The CD34 antigen: structure, biology and potential clinical applications. J.Hematother. 1992; 1:115.
- 4) Bittencourt H, Rocha V, Chevret S et al. Association of CD34 cell dose with hematopoietic recovery, infections, and other outcomes after HLA-identical sibling bone marrow Transplantation. Blood. 2002; 99:2726-2733.
- 5) Stroncek D, Clay M, Petzold M et al. Treatment of normal individuals with G-CSF: donor experiences and the effects on peripheral blood CD34+ cell counts and the collection of peripheral blood stem cells. Transf.1996; 36:601-610.
- 6) Anderlini P, Przepiorka D, Champlin R, Korbling M. Biologic and clinical effects of granulocyte colony-stimulating factor in normal individuals. Blood. 1996; 88(8):2819-2825.
- 7) Broxmeyer H, Douglas G, Hangoc G et al. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. Proc. Natl. Acad.Sci USA. 1989; 86:3828-3832.
- 8) Broxmeyer H, Kurtzberg J, Gluckman E et al. Umbilical cord blood hematopoietic stem and repopulating cells in human clinical transplantation. Blood Cel. 1991; 17:313-329.

9) Wagner J, Broxmeyer H, Byrd R et al. Transplantation of umbilical cord blood after myeloablative therapy: analysis of engraftment. *Blood*. 1992; 79:1874-1881.

10) Kutzberg J, Laughlin M, Graham M et al. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *New Engl. J. Med*. 1996; 335:157-166.

11) Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A et al. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. *New Engl. J. Med*. 1997; 337:373-381.

12) Cairo M, Wagner J. Placental and/or umbilical cord blood: an alternative source of hematopoietic stem cells for transplantation. *Blood*. 1997; 90:4665-4678.

13) Storb R, Yu L, Wagner J et al. Stable mixed hematopoietic chimerism in HLA-identical litter given sublethal total body irradiation before and pharmacological immunosuppressives after marrow transplantation. *Blood*. 1997; 89:3048.

14) Rao S, Peters S, Crittendon R et al. Stem cell transplantation in the normal nonmyeloablative host: relationship between cell dose, schedule and engraftment. *Exp. Hematol*. 1997; 25:114.

15) Johnson B, Drobysky W, Truitt R. Delayed infusion of normal donor cells after MHC-matched bone marrow transplants provides an anti-leukemia reaction without graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 1993; 11:329-336.

16) Horowitz M, Gale R, Sondel P et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*. 1990; 75:555.

17) Collins R, Rogers Z, Bennet M et al: Hematologic relapse of chronic myelogenous leukemia following allogeneic bone marrow transplantation: apparent graft-versus-leukemia effect following abrupt discontinuation of immunosuppression. *Bone Marrow Transplant*. 1992; 10:391.

18) Winston D, Gale R, Meyer D, Young L. Infectious complications of human bone marrow transplantation. *Medicine (Baltimore)*. 1979; 58(1):1-31.

19) Lowder J, Lazarus H, Herzig R. Bacteremias and fungemias in oncologic patients with central venous catheters: changing spectrum of infection. Arch. Int. Med. 1982; 142(8):1456-1459.

20) Wald A, Leisering W, van Burik J, Bowden J. Epidemiology of *Aspergillus* infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. J. Infec. Dis. 1997; 175(6):1459-1466.

21) Goodrich J, Reed E, Mori M et al. Clinical features and analysis of risk factors for invasive candidal infection after marrow transplantation. J. Infec. Dis. 1991; 164(4):731-740.

22) Verfaillie C, Weisdorf D, Haake R et al. Candida infections in bone marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 1991 ;8 ( 3 ):177-184

23) Morrison V, Haake R, Weisdorf D. The spectrum of non-Candida fungal infections following bone marrow transplantation. Med. (Baltimore).1993; 72:78

24) Jantunen E, Ruutu P, Niskanen L et al. Incidence and risk factors for invasive fungal infections in allogeneic BMT recipients. Bone Marrow Transplant. 1997; 19:801

25) Kadakia M, Rybka W, Stewart J et al. Human herpesvirus 6: infection and disease following autologous and allogeneic bone marrow transplantation. Blood.1996; 87 (12):5341-5354

26) Inoue T, Masaoka T, Shibata H. Difference in onset between cytomegalovirus and idiopathic interstitial pneumonitis following allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. Strahl. Onk. 1990; 166:322.

27) Prentice H, Kho P. Clinical strategies for the management of cytomegalovirus infection and disease in allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1997; 19 (2): 135-142

28) Emanuel D, Cunningham I, Jules-Elysee K et al. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination

of Ganciclovir and high-dose intravenous immune globulin. *An. Int. Med.* 1988; 109(10):777-782.

29) Reed E, Bowden R, Dandliker P et al. Treatment of cytomegalovirus pneumonia with Ganciclovir and intravenous cytomegalovirus immunoglobulin in patients with bone marrow transplants. *An. Int. Med.* 1988; 109(10):783-788.

30) Fielding A. Prophylaxis against late infection following splenectomy and bone marrow transplantation. *Blood Rev.* 1994 ;8 ( 3 ):179-191

31) Ferrara J, Cooke K, Pan L et al. The immunopathophysiology of acute graft-versus-host disease. *Stem Cells.* 1996; 14:473 - 489.

32) Beatty P, Hansen J, Longton G et al. Marrow transplantation from HLA-matched unrelated donors for treatment of hematologic malignancies. *Transplantation.* 1991; 51:443

33) Beatty P, Clift R, Mickelson E et al. Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313:765.

34) Hongeng S, Krance R, Bowman L et al. Outcomes of transplantation with matched-sibling and unrelated-donor bone marrow in children with leukemia. *Lancet.* 1997; 350:767.

35) Reisner Y, Kapoor N, Kirkpatrick D et al. Transplantation for acute leukemia with HLA-A and B non-identical parenteral marrow cells fractionated with soybean agglutinin and sheep red blood cells. *Lancet.* 1981; 2:327-331.

36) Bross D, Tutschka P, Farner E et al. Predictive factors for acute graft-versus-host disease in patients transplanted with HLA-identical bone marrow. *Blood.* 1984; 63:1265-1270.

37) Weisdorf D, Hakke R, Blazar B et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease in histocompatible donor bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1991; 51:1197-1203.

38) Nash R, Pepe M, Storb R et al. Acute graft-versus-host disease: analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. *Blood*.1992; 80:1838-1845.

39) Goulmy E, Schipper R, Pool J et al. Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *N. Eng. J. Med.* 1996; 334:281-285.

40) Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann H, Beatty P, Hows J, Thomas E. Consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant.* 1995; 15:825-828.

41) Ruutu T, Niederwieser D, Gratwohl A et al. A survey of the prophylaxis and treatment of acute GVHD in Europe: a report of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.*1997; 19:759

42) de Witt D, van Mechelen M, Zanin C et al. Preferential activation of Th2 cells in chronic graft-versus-host reaction. *J. Immun.* 1993; 150:361-366.

43) Sullivan K, Agura E, Anasetti C. Chronic graft-versus-host disease in other late complications of bone marrow transplantation. *Sem. Hematol.* 1991; 28:250-259.

44) Ochs L, Miller W, Filipovich A et al. Predictive factors for chronic graft-versus-host disease after histocompatible sibling donor bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1994. 13:455.

45) Atkinson K: Chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 1990; 5:69.

46) Schulman H, Sullivan K, Weiden P et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man: a long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am. J. Med.* 1980; 69:204.

47) Goulmy E: Human minor histocompatibility antigens: new concepts for marrow transplantation and adoptive immunotherapy. *Immunol. Rev.* 1997; 157: 125 - 140.

48) Slavin S, Naparstek E, Nagler A et al. Graft versus leukemia (GVL) effects with controlled GVHD by cell mediated immunotherapy (CMI) following allogeneic bone marrow transplantation (BMT). *Blood.*1993; 82:423a

49) Kolb H, Schattenberg A, Goldman J et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood.*1995; 86:2041.

50) Carreras E, Bertz H, Arcese W et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood and marrow transplantation (SCT): a prospective cohort study of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation Chronic Leukaemia Working Party. *Blood.* 1998, 92: 3599-3604.

51) Torok-Storb B, Simmons P, Przepiorka D. Impairment of hematopoiesis in human allografts. *Transplant. Proc.* 1987; 19 (suppl 7):33.

52) Martin P. Determinants of engraftment after allogeneic marrow transplantation. *Blood* .1992; 79:1647-1650.

53) Bentley S, Brecher M, Powell E et al. Long-term engraftment failure after marrow ablation and autologous hematopoietic reconstitution: differences between peripheral blood stem cell and bone marrow recipients. *Bone Marrow Transplant.* 1997; 19:557.

54) Sullivan K, Weiden P, Storb R et al. Influence of acute and chronic graft-versus-host disease on relapse and survival after bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment of acute and chronic leukemia. *Blood.*1989; 73:1720-1728.

55) Barret A, Horowitz M, Gale R et al. Bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia: factors influencing relapse and survival. *Blood.* 1989; 74:862-869.

56) Gale R, Horowitz M, Weiner R et al. Impact of cytogenetic abnormalities on outcome of bone marrow transplantation in acute leukemia in first remission. *Bone Marrow Transplant.* 1995; 16:203.

57) Sanders J, Seattle Marrow Transplant team: The impact of marrow transplant preparative regimens on subsequent growth and development. *Sem. Hematol.* 1991; 28:244

58) Marmor D, Elefant E, Dauchez C. Semen analysis in Hodgkin's disease before the onset of treatment. *Cancer.* 1986; 57:1986.

59) Lipton J, Derzko C, Fyles G et al. Pregnancy after BMT: three case reports. *Bone Marrow Transplant.* 1993; 11:415

60) Serafino L, Arcese W, Papa G et al. Thyroid and pituitary function following allogeneic bone marrow transplantation. *Arch. Int. Med.* 1988; 148:1066.

61) Deeg H, Flournoy N, Sullivan K et al. Cataracts after total body irradiation and marrow transplantation: a sparing effect of dose fractionation. *Int. J. Radiat. Oncol Biol. Phys.* 1984; 10:957

62) Pavodan C, Tarek A, Schleuning M et al. Neurological and neuro-radiologic findings in long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation. *An. Neurol.* 1998; 42:627-633.

63) Atkinson K, Clink H, Lawler S et al. Encephalopathy following bone marrow transplantation. *E. J. Cancer.* 1977; 13:623-625

64) Bhatia S, Ramsay N, Steinbuch M et al. Malignant neoplasms following bone marrow transplantation. *Blood.* 1996; 87:3633.

65) Garn S, Leonard W, Hawthorne V. Three limitations of the body mass index. *Am. J. Clin. Nutr.* 1986; 44:996-997.

66) Garrow J. Three limitations of the body mass index. *Am. J. Clin. Nutr.* 1988; 47:553.

- 67) Eisenstein E, Coelho K, Coelho S, Coelho M. Nutrição na adolescência. J. Ped. 2000; 76 (supl.3) : S263 – S274.
- 68) Sigulem D, Devincenzi M, Lessa A. Diagnóstico do estado nutricional da criança e do adolescente. J. Ped. 2000; 76 (Supl.3) : S275 – S284.
- 69) Burton B, Foster W, Hirsch J, Vanitalije T. Health implications of obesity: an NIH consensus development conference. Int. J. Obes. 1985; 9:155-169.
- 70) Halme L, Eklund B, Salmela K. Obesity and Renal Transplantation. Transplant. Proc. 1995; 27 (6): 3444 – 3445.
- 71) Moreso F, Serón D et al. Recipient Body Surface as a Predictor of Post transplantation Renal Allograft Evolution. Transplantation. 1998; 65(5) : 671 – 676.
- 72) Meier-Kriesche H, Arndorfer J, Kaplan B. The Impact of Body Mass Index on Renal Transplant Outcomes: A Significant Independent Risk Factor for Graft Failure and Patient Death. Transplantation. 2002; 73 (1): 70 – 74.
- 73) Meier-Kriesche H, Vaghela M et al. The Effect of Body Mass Index on Long-Term Renal Allograft Survival. Transplantation. 1999; 68 (9): 1294 – 1297.
- 74) Yamamoto S, Hanley E et al. The Impact of Obesity in Renal Transplantation: an Analysis of Paired Cadaver Kidneys. Clin. Transplant. 2002; 16: 252 – 256.
- 75) Howard R, Thai V et al. Obesity Does Not Portend a Bad Outcome for Kidney Transplant Recipients. Transplantation. 2002; 73 (1): 53 – 55.
- 76) Nair S, Verma S, Thuluvath P. Obesity and its Effect on Survival in Patients Undergoing Orthotopic Liver Transplantation in the United States. Hepatology. 2002; 35 (1): 105 – 109.
- 77) Dickson T, Kusnier-Glaz C, Blume K et al. Impact of admission body weight and chemotherapy dose adjustment on the outcome of autologous bone marrow transplantation. Am. Soc. Blood MarrowTransplant. 1998; 299-305.

78) Deeg H, Seidel K, Bruemmer B, Pepe M, Appelbaum F. Impact of patient weight on non-relapse mortality after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1995; 15(3):461-468.

79) Le Blanc K, Ringdén O, Remberger M. A low body mass index is correlated with poor survival after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2003; 88:1044-1052.

80) Fleeming D, Rayens M, Garrison J. Impact of obesity on allogeneic stem cell transplant patients: a matched case-controlled study. *Am. J. Med.* 1997; 102(3):265-268.

81) Hahn R, Eaker E, Barker N et al. Poverty and death in the United States: 1973 and 1991. *Epidemiology.* 1995; 6:490-497

82) Lynch J, Smith G, Hillemeier M, Shaw M, Raghunathan T, Kaplan G. Income inequality, the psychosocial environment, and health: comparisons of wealthy nations. *Lancet.* 2001; 358(9277):194-200.

83) Blakely T, Atkinson J, Kiro C et al. Child mortality, socioeconomic position, and one-parent families: independent association and variation by age and cause of death. *Int. J. Epidemiol.* 2003; 32 (3):410-418.

84) Franks P, Gold M, Fiscella K. Sociodemographics, self-rated health, and mortality in the US. *Soc. Sci. Med.* 2003; 56 (12):2505-2514.

85) Osler M, Prescott E. Educational level as a contextual and proximate determinant of all cause mortality in Danish adults. *J. Epidemiol.Com. Health.* 2003; 57 (4):266-269.

86) Long J, Ickovics J, Gill T, Horwitz R. Social class and mortality in older women. *J. Clin. Epidemiol.* 2002; 55 (10):952-958

87) Kuh D, Hardy R, Langenberg C et al. Mortality in adults aged 26-54 years related to socioeconomic conditions in childhood and adulthood: post war birth cohort study. *Br. Med. J.* 2002; 325 (7372):1076-1080

88) Szwarcwald C, Andrade C, Bastos F. Income inequality, residential poverty clustering and infant mortality: a study in Rio de Janeiro, Brazil. *Soc. Sci. Med.* 2002; 55 (12):2083-2092.

89) Kapral M, Wang H, Mamdani M. Effect of socioeconomic status on treatment and mortality after stroke. *Stroke.*2002; 33 (1): 274-275

90) Bradley C, Given C, Roberts C. Race, socioeconomic status, and breast cancer treatment and survival. *J. Nat. Cancer Inst.* 2002; 94 (7):471-473.

91) Cross C, Harris J, Recht A. Race, socioeconomic status and breast carcinoma in the US: what have we learned from clinical studies. *Cancer* 2002; 95 (9):1988-1999

92) Rutledge T, Reis SE, Olson M et al. Socioeconomic status variables predict cardiovascular disease risk factors and prospective mortality risk among women with chest pain. The WISE study. *Beh. Mod.* 2003; 27 (1): 54-67

93) Volmer T. The socio-economics of asthma. *Pulm. Pharm. Ther.* 2001; 14 (1): 55-60.

94) Cesaroni G, Farchi S, Davoli M et al. Individual and area-based indicators of socioeconomic status in childhood asthma. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (4): 619-624.

95) Chen E, Fisher E, Bacharier L et al. Socioeconomic status, stress, and immune markers in adolescents with asthma. *Psychosom. Med.* 2003; 65 (3): 984-992.

96) Wrigley H, Roderick P, George S et al. Inequalities in survival from colorectal cancer: a comparison of the impact of deprivation, treatment, and host factors on observed and cause specific survival. *J. Epidemiol. Com. Health.*2003; 57 (4):301-309.

97) Hole D, McArdle C. Impact of socioeconomic deprivation on outcome after surgery for colorectal cancer. *Brit. J. Surgery.* 2002; 89 (5): 586-590.

98) Dayal H, Power R, Chiu C. Race and socioeconomic status in survival from breast cancer. *J Chronic Diseases* .1982; 35:675-683.

- 99) Lipworth L, Abelin T, Connelly R. Socioeconomic factors in the prognosis of cancer patients. *J Chronic Dis.* 1970; 23:105-116.
- 100) Berg J, Ross R, Latourette H. Economic status and survival of cancer patients. *Cancer.* 1977; 39:467-477.
- 101) Savage D, Lindenbaum J, Ryzin J, Struening E, Garret T. Race, Poverty, and Survival in Multiple Myeloma. *Cancer.* 1984; 54:3085-3094.
- 102) Butkus D, Dottes A, Meydrech E et al. Effect of poverty and other socio-economic variables on renal allograft survival. *Transplantation.* 2001; 72:261-266.
- 103) Yoo H, Galabova V, Edwin D, Thuluvath P. Socioeconomic status does not affect the outcome of liver transplantation. *Liver Transplantation.* 2002; 8 (12):1133-1137.
- 104) Viana M, Murao M, Ramos G, Oliveira H, Carvalho R, Bastos M et al. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukemia: a multivariate analysis. *Arch. Dis. Childhood.* 1994; 71:304-10.
- 105) Viana M, Fernandes R, Oliveira B, Murao M, Paes C, Duarte A. Nutritional and socio-economic status in the prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2001; 86:113-120.
- 106) Peeters M, Koren G, Jakubovicz D, Zipurski A. Physician compliance and relapse rates of acute lymphoblastic leukemia in children. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1988; 43:228-232.
- 107) van Ryn M, Burke J. The effect of patient race and socio-economic status on physicians' perceptions of patients. *Soc. Sci. Med.* 2000; 50 (6):813-828.
- 108) Snodgrass W, Smith S, Trueworthy R, Vats T et al. Pediatric clinical pharmacology of 6-mercaptopurine: lack of compliance as a factor in leukemia relapse (abstract). *Proc. ASCO* 1984; 3:204.

109) Macdougall L., McElligott S, Ross E et al. Pattern of 6-mercaptopurine urinary excretion in children with acute lymphoblastic leukemia: urinary assays as a measure of drug compliance. *Ther. Drug Monit.* 1992; 14:371-375.

110) van der Pal-de Bruin K, de Walle H, de Rover C et al. Influence of educational level on determinants of folic acid use. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2003; 17 (3):256-263.

111) Manne S, Jacobsen P, Gorfinkle K et al. Treatment adherence difficulties among children with cancer: the role of parenting style. *Pediatr. Psychol.* 1993; 18 (1):47-62.

112) Munoz-Arizpe R, Salazar-Gutierrez M, Gordillo-Paniagua G. Adequacy of chronic peritoneal dialysis in low socioeconomic class uremic children. *Int. J. Ped. Nephrol.* 1986; 7 (2):81-84.

113) Swanson M, Palmeri D, Vossler E et al. Noncompliance in organ transplant recipients. *Pharmacotherapy.* 1991; 11 (6) : 173S-174S.

114) Leadtke T, Dignan M. Compliance with therapy for cervical dysplasia among women with low socioeconomic status. *South Med. J.* 1992; 85 (7): 783-784.

115) Celano M, Geller R, Phillips K et al. Treatment adherence among low-income children with asthma. *J. Ped. Psychology.* 1998; 23 (6): 345-349.

116) Tatla R, Paszat L, Bondy S et al. Socioeconomic status and returning for a second screen in the Ontario breast screening program. *Breast.* 2003; 12 (4): 237-246.

117) Dana P, James P. Can patient self-management help explain the SES health gradient? *PNAS.* 2002; 99 (16): 10929-10934.

118) Denson-Lino J, Willies-Jacobo L, Rosas A et al. Effect of economic status on the use of house dust mite avoidance measures in asthmatic children. *Ann. Allergy.* 1993; 71 (2): 130-132.

119) Sullivan K, Shulman H, Storb R et al. Chronic graft versus host disease in 52 patients: adverse natural course and successful treatment with combination immunosuppression. *Blood*. 1981; 57:267-276.

120) Mavroudis D, Read E, Cottler-Fox M et al. CD34+ cell dose predicts survival, posttransplant morbidity, and rate of hematologic recovery after allogeneic marrow transplants for hematologic malignancies. *Blood*. 1996; 88:3223-3229.

121) Ljungman P, Griffiths P. Definitions of cytomegalovirus infection and disease. In: Michelson S, Plotkin SA. *Proceedings of the Fourth International Cytomegalovirus Workshop: Multidisciplinary Approach to Understanding Cytomegalovirus Disease*. Paris, France: Elsevier Science Publishers BV. 1993:233-237.

122) American Society of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Comitee. Definitions of Sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med*. 1992; 20:864-874.

123) Lossos I, Beuer R, Or R et al. Bacterial pneumonia in recipients of bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1995; 60:672-678.

124) Alexanian R, Balcerzak S, Bonnet J et al. Prognostic factors in Multiple Myeloma. *Cancer*. 1975; 36:1192-1201.

125) Barr R, Viana M, Carvalho R. Factores nutricionales en leucemia aguda. In Ruiz-Arguelles GJ, San-Miguel JF. *Actualización en leucemias*. México. Ed. Me. Pan. 1996; 139-144.

# **RELATIONSHIP BETWEEN MORBIMORTALITY OF THE BONE MARROW TRANSPLANTATION AND ECONOMIC STATUS OF THE PATIENTS**

Fischer GB, Bittencourt H, Grossini MG, Jochims A, Fogliatto L, Bittencourt R,  
Astigarraga C, Fernandes F, Bittar C, Friedrisch JR, Onsten T, Silla LMR

**Hematology and BoneMarrow Transplantation division – Hospital de  
Clínicas de porto Alegre**

Correspondence to:

Gustavo Brandão Fischer

Rua Luzitana, 586 / ap 103 zip code 90520-080

Bairro Higienópolis, Rio Grande do Sul

Brazil

## ABSTRACT

The prognosis of bone marrow transplantation (BMT) is affected by multiple variables. The commonly known variables are: patient's age, disease's stage at the time of BMT, dose of progenitor cells infused, compatibility HLA, acute and chronic graft-versus-host disease (GVHD). However, economic and nutritional variables are also important in our country but they are not really valorized in the prognosis of BMT. With the aim to study the influence of the economic status in outcome of allogeneic BMT, we studied 120 patients submitted to BMT HLA-identical with sibling donors in our medical institution. The median age was 33 years old and 80% of the patients had neoplastic hematological diseases. The economic classification was represented by A,B,C,D,E economic levels (with A as richest and E as poorest) according NARE (*National Association of Research Enterprises*) classification criteria. The results were the following: class A+B with 43 patients (35, 8%), class C with 40 patients (33, 3%) and class D+E with 37 patients (30, 8%). The 100-day transplant-related mortality (TRM) was 22, 5%, the 5-year overall survival (OS) was 53, 2%. The economic group D+E was associated with higher TRM (Hazard Ratio=4, 91; p=0,016), decreased OS (HR=4, 49; p=0,001), higher incidence of acute GVHD (HR=4, 50; p=0,002), higher levels of infections (HR=2, 0; p=0,039) and late platelet engraftment (HR=0, 54; p=0,022). The economic group A+B was associated with less relapse rates (HR=0, 19; p=0,009). We conclude that class D+E patients show decreased OS and increased TRM, and they show also a higher incidence of acute GVHD, bacterial infections and late platelet engraftment.

**Keywords:** allogeneic BMT, socioeconomic status, transplant-related mortality, overall survival.

## INTRODUCTION

Bone Marrow Transplantation (BMT) represents the treatment of choice for a great number of hematological diseases, neoplastic, congenital and hereditary (1). However, BMT still shows a great transplant related mortality (TRM) rates and small overall survival (OS) rates due to different types of complications.

The commonest complications are bacterial infections, viral and fungal due to cellular and humoral immunodeficiency. These infections occur in peaks of incidence related to different periods of time after BMT (2).

The graft-versus-host disease (GVHD) is the second more common complication and is a severe complication of the BMT. It may occur before 100 days of BMT or after that, and can be classified respectively in acute or chronic forms (3). The main risk factor for development of GVHD is the incompatibility HLA (4-7).

Other complications of allogeneic BMT are: Hepatic veno-occlusive disease, graft failure (8), and relapse of original disease (9, 10).

Commonly, prognosis of neoplastic diseases also is affected by factors not related to disease or treatment. Socioeconomic status is the main example.

Borato-Viana (11, 12) studied the impact of malnutrition and socioeconomic status in the outcome in a group of children with acute lymphoblastic leukemia. In this study, 12-year disease free survival rate was 59% for richer children with good nutrition status and 27% for poorer children with good nutrition status ( $p=0,0002$ ). Besides this study, others authors evaluated the influence of economic status in the prognosis of diseases in general and solid organ transplantation (13-18).

With the aim to show if there is an influence of economic status in the outcome of allogeneic SCT, we tested the degree of association between economic status, TRM and overall survival.

## MATERIALS AND METHODS

### Study Design:

Historical cohort who analyses the influence of economic factors in prognosis of allogeneic BMT between march/1994 and june/2002 in our medical institution (Hospital de Clínicas de Porto Alegre-HCPA).

Each patient's data was included in an protocol of *International Bone Marrow Transplantation Registry* (IBMTR) that included data concerning personal characteristics of each patient, diagnosis and status of original disease, serology before BMT, type of conditioning regimen, number of progenitor cells infused, prophylaxis and treatment of GVHD, incidence of infections and outcomes. Information regarding economic variables was collected in the HCPA social service's protocol. With the aim to validate our economic classification, we tested and found a significant correlation of our classification with a standard economic classification in our country called Brazil economic criteria created by NARE (*National Association of Research Enterprises*).

### Definition of outcomes variables:

*Five-year overall survival*: Probability of death by any cause in five years. *Transplant related mortality*: Death related to BMT and not to relapse until the day 100. Transplant related death is secondary to toxicity of the conditioning regimen in the lungs, liver and other organs; infection or bleeding related to pancytopenia; acute GVHD and infections related to immunological reconstitution delay. *Low-risk*: Chronic myeloid leukemia in the first phase, acute myeloblastic and lymphblastic leukemias in first remission and myelodysplastic syndromes (refractory anemia and refractory anemia with ring sideroblasts). *Conditioning regimens*: TBI= Total body irradiation, BUCY= Bussulfan plus Cyclophosphamide. *Body mass index (BMI)* : calculated utilizing weight and height, following established criteria (20, 21).

*Economic status:* Economic classification was represented by A,B,C,D and E economic levels (with A as richest and E as poorest) according Brazil economic classification criteria.

**Statistical analysis:**

We utilized median and standard deviation for descriptive statistics. The survival curves of Kaplan-Meier were utilized for the estimative of BMT survival. We utilized the Cox model for the multivariate analysis. Statistical analysis was done in the SPSS10.0 statistical program.

**RESULTS**

Variables included in multivariate analysis of each outcome are showed in Table 1. We show the results of multivariate analyses for each outcome (Table 2).

**General characteristics of patients:**

We analyzed 120 patients that received stem cells of related donor HLA-identical. There was 70 (58, 3%) males and 50 (41, 7%) females, with a median age of 33, 2 years old (0, 72-57, 12). With respect to diagnosis, 15 (12, 5%) had acute lymphoblastic leukemia, 18 (15%) had acute myeloblastic leukemia, 5 (4,2%) had myelodysplastic syndrome, 51 (42,5%) has chronic myelogenous leukemia, 1 (0,8%) had chronic lymphocytic leukemia, 5 (4,2%) had non-Hodgkin lymphoma, 1 (0,8%) had multiple myeloma, 23 (19,2%) had aplastic anemia and 1 (0,8%) had a mucopolysacaridose.

GVHD's prophylaxys was cyclosporin plus methotrexate in 108 (90%) patients. Conditioning regimens were: Bussulfan+cyclophosphamide in 79 (65, 8%) patients, Total body irradiation in 10 (8, 3%), non-myeloablative regimen in 8 (6, 5%), others in 23 (19, 1%) patients. The total chemotherapy based conditioning regimens was 110 (91, 7%) patients.

Regarding the source of CD34 cells, 99 patients (82, 5%) received bone marrow, 20 (16, 6%) received peripheral blood CD34 cells and 1 (0, 8%) received umbilical CD34 cells (Table 3).

The economic distribution of our study was the following: 8 (6, 6%) patients of D economic level, 35 (29, 1%) patients B level, 40 (33, 3%) of C level, 27 (22, 5%) of D level and finally 10 (8, 3%) of E level. Because there were a low number of patients in the economic stratus A and E, we divided economic strata in three groups: A+B, C and D+E.

### **Transplant related mortality**

Twenty seven patients (22, 5%) died of transplant related complications in the first 100 days. Concerning this deaths, 12 (44, 4%) were secondary to GVHD, 4 (14, 8%) to graft failure, 7 (25, 9%) to bacterial infections, 2 (7, 4%) to viral infections, and 2 (7, 4%) to fungal infections. Deaths caused by bacterial infections were due to: *staphylococcus sp.* in 2 patients, *staphylococcus aureus* in 1 patient, *E. coli* in 1 patient, *Pseudomonas aeruginosa* in 2 patients and *Klebsiella pneumoniae* in 1 patient. Deaths caused by viral infections were due to: *Herpes Simplex* in one patient and *Cytomegalovirus* in the other. Deaths caused by fungal infections were due to *Aspergillus* in two patients. The group D+E patients showed HR =4, 91, confidence interval (CI) 95% = 1, 34-17, 90 and p=0,016. Figure 1 shows association between transplant related mortality (TRM) and economic status.

When we divide BMT into three periods of time until day 60, day 60-180 and after day 180, we conclude that the number of deaths do not differ in groups 1 and 3, but appear difference statistically significant between groups D+E and C in the second period (HR=2, 3; p=0,003)(Figure 5).

### **Overall survival**

With a 4-year follow-up (1-7 years), 68 (56, 6%) patients were alive at the end of follow-up. The estimate 5-year overall survival was 53,20% (Figure 2). Fifty two patients (43,3%) died. There was 7 (5,83%) deaths secondary to relapse and 45 (37, 5%) deaths related to transplant. After the day 100, 18 patients died (6 of them due to chronic GVHD, 9 secondary to infectious causes, 2 secondary to relapse and 1 secondary to unknown cause). Cox multivariate analysis showed that group D+E patients had association with the death rate by any cause in 5 years (HR=4,49; CI 95%=1,89-10,68; p=0,001). Age showed association with survival, and the younger had higher survival rates (HR=1, 02; CI 95%=1, 00-1, 04; p=0,026). Figure 3 shows association between economic status and 5-year overall survival.

### **Nutritional status**

Body mass index in Cox model had HR=1, 8, CI 95%=0,95-3,74; p=0,06. Figure 4 shows association between BMI and economic status.

### **Relapse**

The estimated rate of relapse in the first 5 years after BMT was 17, 64%. The aplastic anemia patients were excluded from analysis. Patients in the group D+E showed HR=0,65; CI 95%=0, 21-1, 97; p=0,45. With respect to the group A+B, the results were: HR=0,19; CI 95%=0,05 - 0,66; p=0,009. Also, low risk as variable had HR=0, 23; CI 95%=0,079 - 0,675; p=0,007.

### **Acute GVHD**

The incidence of 100-day acute GVHD II-IV was 29,41%. With respect to GVHD staging, 51, 7% had grade 0, 19, 2% had grade 1, 15% had grade 2; 2,5% had grade 3 and 9,2% had grade 4. Variables that showed significant association with acute GVHD were age of receptor (HR= 1, 00 CI 95%= 1, 01 to 1, 07; p=0,006) and economic group D+E (HR= 4, 50 CI 95%= 1, 70 to 11, 91; p=0,002). Association between BMI and acute GVHD II-IV in multivariate analysis showed p= 0, 06.

### **Chronic GVHD**

The estimated 5-year incidence of chronic GVHD was 41, 75%. With respect to staging, 65,8% had grade 0; 12,5% had grade1; 16,7% had grade 2 and 5% had grade 3. None of them showed significant association with chronic GVHD.

### **Bacterial infections**

The estimated incidence of 100-day bacterial infections was 55,5%. Patients in the group D+E showed significant association with bacterial infections (HR=2.0, CI 95%=1, 03-3, 89; p=0,039).

### **Platelet recovery**

The estimated incidence of 100-day platelet engraftment was 90, 43%. In Cox model, only the group D+E showed significant association with platelet engraftment (HR=0, 54; CI 95%=0, 32-0, 91; p=0,022).

### **Neutrophil recovery**

The median of neutrophil recovery was 19 days (CI=9-25). In Cox model, the variable age showed association with neutrophil recovery (HR=1, 08; CI 95%=1,002-1,034; p=0,027). However, the association between neutrophil recovery and non-myeloablative transplant was higher (HR=3, 13; CI 95%=1, 3-7, 5; p=0,011).

### **CMV serology (viral reactivation)**

The patients showed CMV-positive serology in 89,2%. The number of viral reactivation was 32, 5% in the first 100 days of BMT. In Cox model, age showed light association with CMV serology (HR=1,025; CI 95%=1, 00-1, 05; p=0,049).

## **DISCUSSION**

Allogeneic bone marrow transplantation covers several clinical indications, and it has been used increasingly worldwide. Nevertheless, allogeneic BMT still presents a great deal of clinical complications associated to the therapy itself and that narrows its universal application in hematology.

Besides organic variables, there are economic variables frequently noticed in underdeveloped countries which are related to the outcome of several infectious and neoplastic diseases. So, it can not be forgotten in the context of allogeneic BMT. In a multivariate analysis, the influence of economic variables validated by Brazil criteria in allogeneic BMT outcome was clearly shown in our study.

The economic group C had the best results in OS and TRM. This fact may be explained because the size of population studied allow significant results between economic group C and D+E, but the size was not enough to show significant results between economic group C and A+B.

The economic group D+E showed 4,5 times more chances of death caused by any cause in five years of BMT when compared to economic group C (which showed the highest survival rate in five years). Regarding TRM, the economic group D+E showed almost five times more chances of death than the economic group C, mainly in the second period after BMT (between 60 and 180 days), when most of patients is under ambulatory regimen.

The increase in mortality rate could be due to racial differences, for example. However, Alexanian (22) studied the outcome of neoplastic diseases in people of different racial and economic status. In this study, they showed that poorer patients treated in a Harlem hospital had worst overall survival when compared to richer patients black and caucasian treated in the presbyterian hospital with the same chemotherapeutic regimens. Borato-Viana (12) did not find immunophenotypic or cariotypic differences in children with acute lymphoblastic leukemia in different economic levels.

Increased TRM (by increase of acute GVHD II-IV and bacterial infections) and a slow platelet engraftment could be explained by the fact that poorer patients arrive to BMT after several therapeutic regimens necessary to treat more advanced diseases. Our group showed that more than 60% of patients with Hodgkin's disease arrived to

diagnosis presenting B symptoms. In this study, this fact clearly represented a retard in diagnosis (not yet published). Advanced diseases need intensive treatments, vigorous hemotherapeutic support and have increased risk of infections, acute GVHD and relapse. However, we did not find a significant association between the variable low risk and OS in multivariate analysis (Table 2). So, we could not say that patients with advanced diseases had increased mortality in our study.

It is important to know that a slow rate of platelet engraftment in these patients could be explained by an increased rate of bacterial infections before the day 100.

Other problems that could explain the association between poverty and a decreased overall survival are: difficult access to medical institutions (16), comprehension and adherence to medical treatments, nutritional care, acquisition of costly medications used to treat infection complications and the difficult psychological management that they need to have. These problems are not close to the medical team, but they are conditioned to a ground of psychological, economical and social characteristics that make part of each individual.

With respect to relapse rate, we found a protection for relapse in groups A+B and D+E, but statistically significant only in group A+B. We did not find an increased relapse rate in group D+E in our study, as we expected (Table 2). This result may be explained by the fact that increased mortality in group D+E was related to acute GVHD II-IV and bacterial infections, and not to relapse.

With respect to nutritional status, we found a trend of association between BMI greater than 25 and a worst 5-year overall survival ( $p=0,06$ ). Studies with increased number of patients (23,24) showed clearly significant correlation between elevated BMI and mortality.

Age of receptors had association with 5-year overall survival. Age as a prognostic factor was demonstrated in previous studies of IBMTR (25).

Economic variables are a heterogenic group of situations that exist in the same time and they are of difficult detection and measurement. It is important to define these variables in a prospective study to create strategies for decrease this association.

## REFERENCES

1) Schmitz N, Gratwohl A, Goldman J. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders. Current practice in Europe in 1996 and proposals for an operational classification. Accreditation Sub-Committee of the European Group for Blood and Marrow transplantation (EBMT). Bone Marrow transplant. 1996; 17:471.

2) Walter A, Bowden R. Infection in the bone marrow transplant recipient. Infect. Dis. Clin. North Am. 1995, 9 (4): 823-847.

3) Ferrara JL, Cooke KR, Pan L et al. The immunopathophysiology of acute graft-versus-host disease. Stem Cells. 1996; 14:473 - 489.

4) Bross DS, Tutschka PJ, Farner ER et al. Predictive factors for acute graft-versus-host disease in patients transplanted with HLA-identical bone marrow. Blood.1984; 63:1265-1270.

5) Weisdorf D, Hakke R, Blazar B et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease in histocompatible donor bone marrow transplantation. Transplantation.1991; 51:1197-1203.

6) Nash R, Pepe M, Storb R et al. Acute graft-versus-host disease: analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. Blood.1992; 80:1838-1845.

7) Goulmy E, Schipper R, Pool J et al. Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. N. Eng. J. Med. 1996; 334:281-285.

8) Torok-Storb B, Simmons PJ, Przepiorka D. Impairment of hematopoiesis in human allografts. *Transplant. Proc.* 1987; 19 (suppl 7):33.

9) Sullivan KM, Weiden PL, Storb R et al. Influence of acute and chronic graft-versus-host disease on relapse and survival after bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment of acute and chronic leukaemia. *Blood.* 1989; 73:1720-1728.

10) Barret AJ, Horowitz MM, Gale RP et al. Bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia: factors influencing relapse and survival. *Blood.* 1989; 74:862-869.

11) Viana MB, Murao M, Ramos G, Oliveira HM, Carvalho RI, Bastos M, et al. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukaemia: a multivariate analysis. *Arch Dis Child.* 1994; 71:304-10.

12) Viana MB, Fernandes RAF, Oliveira BMA, Murao M, Paes CA, Duarte AA. Nutritional and sócio-economic status in the prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2001 ; 86:113-120.

Hahn RA, Eaker E, Barker ND , et al. Poverty and death in the United States: 1973 and 1991. *Epidemiology.*1995 ;6:490-497

13) Hahn RA, Eaker E, Barker ND , et al. Poverty and death in the United States: 1973 and 1991. *Epidemiology.*1995 ;6:490-497

14) Long JA, Ickovics JR, Gill TM, Horwitz RI. Social class and mortality in older women. *J. Clin. Epidemiol.* 2002 ;55 ( 10 ):952-958

15) Szwarcwald CL, Andrade CL, Bastos FI. Income inequality, residential poverty clustering and infant mortality: a study in Rio de Janeiro, Brazil. *Soc. Sci. Med.* 2002 ;55 ( 12 ):2083-2092.

16) Lipworth L, Abelin T, Connelly RR. Socioeconomic factors in the prognosis of cancer patients. *J. Chronic Dis.* 1970; 23:105-116.

17) Berg JW, Ross R, Latourette HB. Economic status and survival of cancer patients. *Cancer*. 1977; 39:467-477.

18) Butkus DE, Dottes AL, Meydrech EF, et al. Effect of poverty and other socio-economic variables on renal allograft survival. *Transplantation*. 2001;72:261-266.

29)

19) Bittencourt H, Rocha V, Chevret S et al. Association of CD34 cell dose with hematopoietic recovery, infections, and other outcomes after HLA-identical sibling bone marrow transplant. 2002; 99:2726-2733.

20) Eisenstein E, Coelho K, Coelho S, Coelho M. Nutrição na adolescência. *J. Ped.* 2000; 76 (supl.3) : S263 – S274.

21) Sigulem D, Devincenzi M, Lessa A. Diagnóstico do estado nutricional da criança e do adolescente. *J. Ped.* 2000; 76 (Supl.3) : S275 – S284.

22) Alexanian R, Balcerzak S, Bonnet JD, et al. Prognostic factors in Multiple Myeloma. *Cancer*. 1975; 36:1192-1201.

23) Dickson T, Kusnier-Glaz C, Blume K et al. Impact of admission body weight and chemotherapy dose adjustment on the outcome of autologous bone marrow transplantation. *Am. Soc. Blood Marrow Transplant*. 1998; 299-305.

24) Fleeming D, Rayens M, Garrison J. Impact of obesity on allogeneic stem cell transplant patients: a matched case-controlled study. *Am. J. Med.* 1997; 102(3):265-268.

25) <http://www.IBMTR.org/>.

**TABLE 1**

**Variables included in multivariate analysis for each outcome**

**Table 1:** Variables included in multivariate Cox model for each outcome. Variables selected with prognosis value at a level of 20% in univariate analysis.

Outcomes	Variables
TRM	GVHD II-IV, BUCY, TBI, economic status.
OS	CMV, age, GVHD II-IV, CMV serology, bacterial infections, chronic GVHD, low risk, BMI, economic status.
Relapse	Receptor's gender, chronic GVHD, low risk, economic status.
Acute GVHD II-IV	Age, CD34 source, CMV serology, acute leukemia, children, NMA, AML, BMI, economic status.
Chronic GVHD	Age, CD34 source, GVHD II-IV, CMV serology, bacterial infections, acute leukemia, CML, BUCY, ALL, BMI, economic status.
Bacterial infections	GVHD II-IV, BUCY, low risk, NMA, economic status.
Platelet engraftment	Age, CD34 source, donor's gender, CMV serology, GVHD II-IV, children, low risk, NMA, AML, BMI, economic status.
Neutrophil engraftment	Age, CD34 source, donor's gender, CMV, GVHD II-IV, CMV serology, bacterial infections, children, low risk, NMA, ALL, AML.
CMV reactivation	Age, receptor's gender, donor's gender, GVHD II-IV, acute leukemia, children, CML.

BUCY=Bussulfan plus Cyclophosphamide

TBI= Total body irradiation

Acute leukemias: AML and ALL

Children: age under 18 years

CMV serology: Serology for CMV

CMV: Viral reactivation of CMV

Cell's source: source of CD34 cells: bone marrow, peripheral blood and umbilical cord.

NMA: Conditioning non-myeloablative regimen

Low risk: CML in first chronic phase, AML and ALL in first remission, myelodysplastic syndromes (refractory anemia and refractory anemia with ring sideroblasts).



**TABLE 2**  
**SIGNIFICANT RESULTS IN COX MODEL**

**Table 2:** This table shows the statistically significant results of multivariate analysis. All results of group A+B and D+E are compared with economic group C. CMV=Cytomegalovirus.

		Hazard Ratio ( CI 95%)	p
<b>Transplant related mortality</b>			
Economic group	D+E	4,91 (1,34 to 17,90)	0,016 *
Economic group	A+B	3,29 (0,90 to 11,98)	0,07
BUCY		0,61 (0,26 to 1,42)	0,25
TBI		2,10 (0,58 to 7,52)	0,25
<b>Overall Survival</b>			
Economic group	D+E	4,49 (1,89 to 10,68)	0,001 *
Economic group	A+B	1,91 (0,84 to 4,34)	0,12
Low risk		0,57 (0,32 to 1,02)	0,06
CMV		2,35 (0,72 to 7,68)	0,15
Age		1,02 (1,00 to 1,04)	0,02 *
<b>Acute GVHD II-IV</b>			
Economic group	D+E	4,50 (1,7 to 11,9 )	0,002 *
Economic group	A+B	2,23 (0,86 to 5,78)	0,09
Age		1,0 (1,01 to 1,07 )	0,006 *
Cells source		1,48 (69 to 3,15)	0,30
Acute leukemias		0,39 (0,13 to 1.19)	0,09
Non-myeloablative conditioning regimen		1,03 (0,35 to 3,00)	0,94
<b>Chronic GVHD</b>			
Economic group	A+B	1,91 ( 0,86 to 4,22)	0,10
Economic group	D+E	2,08 (0,79 to 5,49)	0,13
BUCY		1,28 (0,40 to 4,08)	0,66
Age		1,02 (0,99 to 1,05)	0,12
Cells source		1,25 (0,63 to 2,48)	0,51
Acute leukemias		0,52 (0,13 to 2,07)	0,35
<b>Relapse</b>			
Economic group	A+B	0,19 (0,05 to 0,66)	0,009 *
Economic group	D+E	0,65 (0,21 to 1,97)	0,45
Low risk		0,23 ( 0,079 to 0,675)	0,007 *
Receptor gender		0,74 (0,28 to 1,92)	0,53
<b>Platelet engraftment</b>			
Economic group	D+E	0,54 (0,32 to 0,91)	0,022 *
Economic group	A+B	0,85 (0,52 to 1,39)	0,52
Donor gender		0,70 (0,45 to 1,10)	0,12
Age		1,00 (0,99 to 1,02)	0,38
Cells source		0,84 (0,55 to 1,28)	0,41
<b>Neutrophil engraftment</b>			
Age		1,08 ( 1,002 to 1,034 )	0,027 *
Non-myeloablative conditioning regimen		3,13 ( 1,3 to 7,5 )	0,011 *
Economic group A+B		0,97 (0,60 to 1,56)	0,90
Economic group D+E		0,96 (0,59 to 1,58)	0,90
Low risk		1,37 (0,87 to 2,15)	0,17
<b>CMV serology (viral reactivation)</b>			
Age		1,025 (1,00 to 1,05)	0,049 *
<b>Bacterial infections</b>			
Economic group D+E		2,0 (1,03 to 3,89)	0,039 *

**TABLE 3**  
**GENERAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS**

**Table 3:** This table shows the patient's global characteristics, original diseases and BMT characteristics in this study.

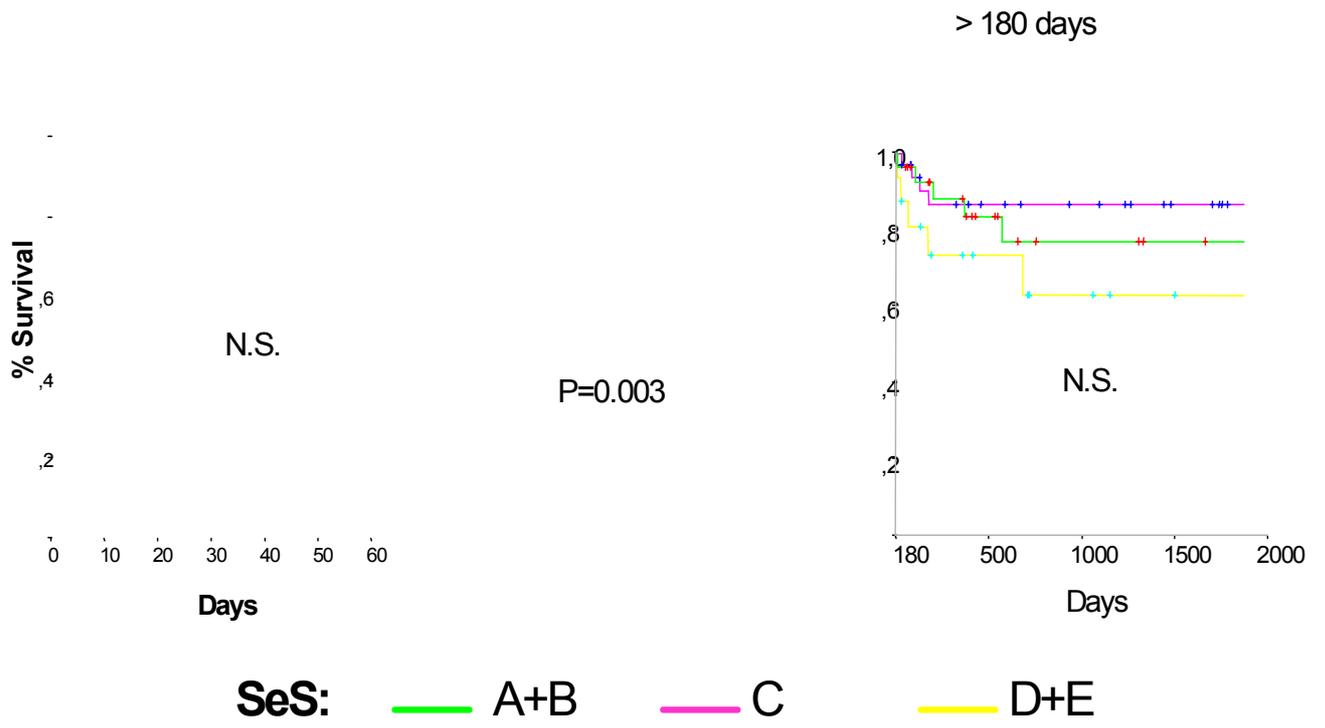
Characteristics	Median (range) N (%)	
age (years)	33,3	(0,7-57,1)
male	70	(58,3%)
female	50	(41,7%)
CMV positive serology	107	(89,2%)
<b>Original disease's diagnosis</b>		
acute leukemias (ALL and AML)	33	(27,5%)
chronic myeloid leukemia (CML)	51	(42,5%)
aplastic anemia	23	(19,2%)
Myelodysplasias	05	(4,2%)
Others	08	(6,6%)
<b>Stem cell transplantation</b>		
GVHD's prophylaxys		
Cyclosporin + Methotrexate	108	(90%)
Others	12	(10%)
Conditioning regimens		
BUCY	79	(65,8%)
TBI	10	(8,3%)
Non-myeloablative	08	(6,6%)
Others	23	(19,1%)
CD34 source		
bone marrow	99	(82,5%)
peripheral blood	20	(16,6%)
umbilical cord	01	(0,8%)

## FIGURES

## FIGURES

FIGURE 5

# transplant



**RELAÇÃO ENTRE MORBIMORTALIDADE DO  
TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE MEDULA ÓSSEA E CLASSE  
ECONÔMICA DOS RECEPTORES.**

Gustavo Fischer, Henrique Bittencourt, Maria da Graça Grossini, Ana Jochims,  
Laura Fogliatto, Rosane Bittencourt, Cláudia Astigarraga, Flavo Fernandes, Cristina  
Bittar, João Ricardo Friedrisch, Tor Onsten, Lúcia MR Silla

**Serviço de Hematologia Clínica e Transplante de medula óssea do HCPA  
Programa de pós-graduação em medicina UFRGS**

**Correspondência para:**

Gustavo Brandão Fischer

Rua Luzitana, 586 / ap 103 CEP 90520-080

Bairro Higienópolis, Rio Grande do Sul

Brasil

## RESUMO

O prognóstico do transplante alogênico de medula óssea (TMO) é influenciado por diferentes variáveis. As mais conhecidas são as variáveis orgânicas e os principais exemplos são a idade do receptor, o estado da doença de base na ocasião do transplante, a dose de células tronco-hematopoéticas, histocompatibilidade HLA, doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda e crônica. Porém, as variáveis econômicas e nutricionais são importantes no nosso meio e pouco valorizadas no prognóstico do TMO. Com o objetivo de estudar a influência do nível econômico no desfecho do TMO alogênico, estudamos retrospectivamente 120 pacientes submetidos ao TMO alogênico relacionado HLA-idêntico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A média de idade foi de 33 anos e 80% dos pacientes eram portadores de neoplasias hematológicas. A classificação econômica dos pacientes foi a seguinte: grupo de classe A+B com 43 (35,8%), grupo de classe C com 40 (33,3%) e grupo de classe D+E com 37 (30,8%). A mortalidade relacionada ao transplante (MRT) em 100 dias foi 22,5% e a sobrevida geral (SG) em cinco anos foi 53,20%. O grupo de classe econômica D+E foi associado com maior MRT (razão de taxa de incidência (RTI)= 4,91; p=0,016), menor SG (RTI= 4,49; p=0,001), maior incidência de DECH aguda II-IV (RTI= 4,50; p=0,002), maior taxa de infecções bacterianas (RTI= 2,0; p=0,039) e pega tardia de plaquetas (RTI= 0,54; p=0,022). O grupo de classe A+B foi associado com menor taxa de recidiva (RTI= 0,19; p=0,009). Concluímos que receptores de medula óssea de classes econômicas D e E apresentam menor sobrevida geral e maior mortalidade relacionada ao TMO, além de estarem associados com maior taxa de DECH aguda, infecções bacterianas, e pega tardia de plaquetas.

**Palavras-chave:** TMO alogênico, nível econômico, mortalidade relacionada ao transplante, sobrevida geral.

## INTRODUÇÃO

O Transplante de Medula Óssea (TMO) representa o tratamento de escolha para um grande número de doenças hematológicas, neoplásicas, congênitas e hereditárias (1). Apesar disso, o TMO ainda apresenta elevados índices de mortalidade originados de diferentes tipos de complicações.

As complicações mais freqüentes são as infecções bacterianas, virais e fúngicas secundárias à imunodeficiência celular e humoral. Tais infecções apresentam picos de incidência que estão relacionados com diferentes períodos de tempo após o TMO (2).

A doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) representa a segunda complicação mais freqüente e também aquela mais grave do TMO alogênico e pode ocorrer antes de 100 dias após o TMO ou depois, sendo então classificada respectivamente em aguda ou crônica (3). O principal fator de risco para desenvolvimento da DECH é a incompatibilidade de antígenos do sistema HLA (4-7).

Outras complicações do TMO alogênico são: doença veno-oclusiva hepática, falência do enxerto (8) e recidiva da doença neoplásica original (9,10).

De um modo geral, o prognóstico das doenças em geral também é influenciado por fatores não relacionados à doença ou ao tratamento em si. Como exemplo, podemos citar o nível econômico dos pacientes.

Borato-Viana (11,12) estudou o impacto da desnutrição e do nível sócio-econômico nos desfechos de um grupo de crianças com leucemia linfoblástica aguda. Nesse estudo, a taxa de remissão em 12 anos de seguimento foi de 59% para o grupo de crianças com nível sócio-econômico elevado e bom estado nutricional, e 27% para aquelas crianças com bom estado nutricional e baixas condições sócio-econômicas, com resultados estatisticamente significativos ( $p=0,0002$ ). Além desse estudo, outros trabalhos avaliaram a influência do nível econômico no prognóstico de doenças em geral e transplante de órgãos sólidos (13-18).

Com o objetivo de demonstrar se existe influência do perfil econômico no desfecho do TMO alogênico, testamos o grau de associação entre classes econômicas, mortalidade relacionada ao transplante alogênico de medula óssea (MRT) e sobrevida geral (SG).

## MATERIAL E MÉTODOS

### **Delineamento do estudo:**

Coorte histórica que analisa a influência da classe econômica no prognóstico dos pacientes após transplante alogênico de medula óssea entre março de 1994 a junho de 2002 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Após a coleta, os dados de cada paciente foram incluídos no protocolo do *International Bone Marrow Transplantation Registry* (IBMTR). As informações acerca das variáveis econômicas foram coletadas nas fichas do protocolo do serviço social do HCPA. Com o objetivo de validar a nossa classificação econômica, testamos e constatamos uma correlação significativa desta com os critérios de estratificação econômica empregados pelo Critério Brasil (desenvolvido pela Associação Nacional de Empresas de pesquisa – ANEP).

### **Definição das variáveis e desfechos**

*Sobrevida geral em cinco anos*: Probabilidade de óbito por qualquer causa em cinco anos. *Mortalidade relacionada ao transplante* (MRT): Óbito relacionado ao transplante e não à recidiva até o dia 100. O óbito relacionado ao transplante pode secundário à toxicidade do regime de condicionamento no pulmão, fígado e outros órgãos; infecção ou sangramento relativo à pancitopenia; DECH aguda e infecções relacionadas ao atraso da reconstituição imunológica. *Baixo risco*: Leucemia mielóide crônica em primeira fase, leucemia mieloblástica aguda e leucemia linfoblástica aguda em primeira remissão clínica completa e síndromes mielodisplásicas (anemia refratária e anemia refratária com sideroblastos em anel) (19). O *índice de massa corporal* foi calculado utilizando-se as variáveis de peso e altura, segundo critérios já

estabelecidos na literatura (20,21). *Classes econômicas*: Estratificadas conforme o grau de instrução do chefe de família e posse de bens materiais domésticos. Foram divididas em A, B, C, D e E, segundo a classificação do critério Brasil (23).

### **Análise estatística**

Para a análise da estatística descritiva, foram utilizados os valores de mediana e desvio-padrão. As curvas de Kaplan-Meier foram utilizadas para o cálculo da sobrevida após o transplante de medula óssea. Para o estudo da influência combinada das variáveis prognósticas na sobrevida, foi utilizada a regressão múltipla pelo modelo de Cox. A análise estatística foi realizada no programa SPSS 10.0.

## **RESULTADOS**

As variáveis incluídas na análise multivariada de cada desfecho estão representadas na Tabela 1 e na Tabela 2 os resultados da análise multivariada para cada desfecho.

### **Características gerais da amostra**

A população analisada incluiu 120 pacientes que receberam medula de doador relacionado HLA-idêntica. A amostra estudada foi composta de 70 (58,3%) indivíduos do sexo masculino e 50 (41,7%) do sexo feminino, com mediana de idade de 33,29 anos (0,72-57,12). Com relação ao diagnóstico, 15 (12,5%) pacientes eram portadores de leucemia linfoblástica aguda, 18 (15%) de leucemia mieloblástica aguda, 5 (4,2%) de síndrome mielodisplásica, 51 (42,5%) de leucemia mielóide crônica, 1 (0,8%) de leucemia linfóide crônica, 5 (4,2%) de linfoma não-Hodgkin, 1 (0,8%) de mieloma múltiplo, 23 (19,2%) de anemia aplástica e 1 (0,8%) de mucopolissacaridose.

A profilaxia para DECH utilizada em 108 pacientes (90%) foi ciclosporina associada a metotrexate.

Os regimes de condicionamento foram: BUCY em 79 pacientes (65,8%), irradiação corporal total em 10 pacientes (8,3%), regime não-mieloablativo em 8

pacientes (6,5%), outros em 23 pacientes (19,1%). O total de regimes de condicionamento baseados em agentes quimioterápicos foi de 110 (91,7%).

Com relação à fonte de células CD34, 99 pacientes (82,5%) receberam medula óssea, 20 (16,6%) receberam células tronco periféricas e 1 (0,8%) recebeu células tronco de cordão umbilical (Tabela 3).

A distribuição das classes econômicas da amostra estudada foi a seguinte: 8 pacientes (6,6%) da classe A, 35 pacientes (29,1%) da classe B, 40 pacientes (33,3%) da classe C, 27 pacientes (22,5%) da classe D e 10 pacientes (8,3%) da classe E. Devido ao pequeno número de pacientes nas classes econômicas A e E, foi realizada a divisão de classes econômicas em três grandes grupos: classe A+B, classe C, e classe D+E.

#### **Mortalidade relacionada ao transplante:**

Vinte e sete pacientes (22,5%) morreram de complicações relacionadas ao transplante durante os primeiros 100 dias. Destes óbitos, 12 (44,4%) foram secundários a DECH, 4 (14,8%) à rejeição, 7 (25,9%) a infecções bacterianas, 2 (7,4%) a infecções virais, e 2 (7,4%) a infecções fúngicas. Os óbitos por infecções bacterianas ocorreram por: *Staphylococcus sp.* em 2 pacientes, *Staphylococcus aureus* em 1 paciente, *E. coli* em 1 paciente, *Pseudomonas aeruginosa* em 2 pacientes e *Klebsiella pneumoniae* em 1 paciente. Os óbitos por infecções virais ocorreram por: *Citomegalovirus* em 1 paciente e *Herpes Simplex* no outro. Os óbitos por infecções fúngicas ocorreram por *Aspergillus* nos dois casos. Na análise multivariada, o grupo de classe econômica D+E apresentou razão de taxa de incidência (RTI)= 4,91 intervalo de confiança 95%=1,34 a 17,90 e p=0,016. A MRT para cada grupo de classe econômica foi: 26,2% para o grupo A+B; 7,5% para o grupo C e 35,7% para o grupo D+E. A Figura 1 mostra a associação da mortalidade relacionada ao transplante com os grupos de classes econômicas.

Quando dividimos o período após o transplante de medula óssea em precoce (60 dias), intermediário (60 a 180 dias) e tardio (após 180 dias), observamos que o número de óbitos não difere entre as classes econômicas nos períodos precoce e tardio, porém apresenta diferença estatisticamente significativa entre as classes econômicas C e D+E no período intermediário (RTI= 2,3; p=0,003).

### **Sobrevida geral**

Com um seguimento médio de 4 anos (1 a 7 anos), 68 (56,6%) pacientes estavam vivos ao final do seguimento. A estimativa de sobrevida em cinco anos para toda a população foi de 53,20% (Figura 2). Cinquenta e dois pacientes morreram (43,3%). Ocorreram 7 (5,83%) óbitos por recidiva da doença de base e 45 óbitos por causas relacionadas ao transplante (37,5%). Após o dia 100 do TMO, 18 pacientes morreram ( 6 pacientes devido a DECH crônica, 9 devido a causas infecciosas, 2 devido a recidiva da doença de base e 1 por causa desconhecida). O modelo de Cox mostrou que os pacientes do grupo de classe econômica D+E (RTI= 4,49 intervalo de confiança 95%=1,89 a 10,68; p=0,001) apresentaram associação com a taxa de óbitos por qualquer causa em cinco anos. A sobrevida geral em cinco anos para cada grupo de classe econômica foi: 53% para o grupo de classe econômica A+B, 76% para o grupo C e 29% para o grupo D+E. A idade mostrou associação com a sobrevida, sendo que pacientes mais novos apresentaram uma maior sobrevida (RTI= 1,02 intervalo de confiança 95%= 1,00 a 1,04 ; p=0,026). A Figura 3 demonstra a associação entre os grupos de classificação econômica e a sobrevida geral em 5 anos.

### **Estado Nutricional**

O IMC no modelo de Cox apresentou RTI= 1,8 intervalo de confiança 95%= 0,95 a 3,74; p= 0,06. A Figura 4 mostra a associação entre IMC e sobrevida geral.

### **Recidiva**

A estimativa de incidência geral das recidivas nos primeiros cinco anos após o transplante nos pacientes portadores de hemopatias malignas desta população foi de 17,64%. Os pacientes portadores de aplasia medular foram excluídos desta análise. Com relação ao grupo D+E, os resultados foram: RTI= 0,65 intervalo de confiança 95%= 0,21 a 1,97; p= 0,45. Com relação à classe A+B, RTI= 0,19 intervalo de confiança 95%= 0,05 a 0,66; p= 0,009. Além disso, a variável baixo risco apresentou RTI= 0,23 intervalo confiança 95%= 0,079 a 0,675; p= 0,007.

### **DECH aguda**

A incidência estimada de DECH aguda graus II-IV nos primeiros 100 dias após o transplante de medula foi de 29,41%. Com relação ao estadiamento da DECH aguda, 51,7% dos pacientes apresentaram doença em grau 0, 19,2% em grau 1, 15% em grau 2, 5% em grau 3 e 9,2% em grau 4. As variáveis que mostraram associação significativa com a presença de DECH aguda foram idade (RTI= 1,00 intervalo de confiança 95%= 1,01 a 1,07; p=0,006) e classe econômica D+E (RTI= 4,50 intervalo de confiança 95%= 1,70 a 11,91; p= 0,002). A associação entre IMC e DECH aguda II-IV na análise multivariada apresentou p=0,06.

### **DECH crônica**

A incidência estimada de DECH crônica nos primeiros 5 anos após o transplante foi de 41,75%. Com relação ao estadiamento, 65,8% dos pacientes apresentaram doença em grau 0, 12,5% em grau 1, 16,7% em grau 2 e 5% em grau 3. Na análise da DECH crônica, 25 (20,8%) dos pacientes foram excluídos devido à insuficiência de informações. Nenhuma das variáveis analisadas apresentou associação estatisticamente significativa com a presença de DECH crônica.

### **Infecções bacterianas**

A incidência estimada de infecções bacterianas foi de 55,5% nos primeiros 100 dias após o transplante de medula óssea. Nessa análise, os pacientes da classe

econômica D+E apresentaram associação significativa com o desfecho em questão (RTI= 2,0 intervalo confiança 95%= 1,03 a 3,89; p= 0,039). Os pacientes da classe econômica A+B e as outras variáveis analisadas em conjunto não apresentaram associação significativa com o desfecho.

#### **Pega de plaquetas**

A incidência de pega de plaquetas nos primeiros 100 dias após o transplante de medula foi de 90,43%. No modelo de Cox, somente o grupo de classe econômica D+E apresentou associação significativa e inversa com o desfecho em questão (RTI= 0,54 intervalo de confiança 95% = 0,32 a 0,91; p=0,022).

#### **Pega de neutrófilos**

A mediana da pega de neutrófilos foi de 19 dias (intervalo de confiança 9-25).

No modelo multivariado de Cox, a variável idade jovem teve associação positiva com a pega de neutrófilos (RTI= 1,08 intervalo confiança 95%= 1,002 a 1,034; p= 0,027). Porém, mais significativa foi a associação entre a variável transplante não-mieloablativo e pega de neutrófilos (RTI= 3,13 intervalo confiança 95%= 1,3 a 7,5; p= 0,011).

#### **Antigenemia para CMV (reativação CMV )**

A população estudada apresentou sorologia IgG para CMV positiva no período pré-transplante em 89,2% dos casos. O número de casos de reativação viral incidentes foi de 32,5% nos primeiros 100 dias após o transplante de medula.

No modelo de Cox, a variável idade mostrou tênue associação com o desfecho em questão (RTI= 1,025 intervalo confiança 95%=1,00 a 1,05; p=0,049).

### **DISCUSSÃO**

O transplante alogênico de medula óssea (TMO) abrange várias indicações clínicas e vem sendo utilizado com frequência crescente no mundo todo. Porém, essa modalidade terapêutica ainda apresenta elevados índices de mortalidade devido às complicações inerentes ao procedimento.

Além das complicações orgânicas, existem variáveis sócio-econômicas comuns nos países em desenvolvimento que estão associadas ao desfecho de inúmeras doenças e portanto não podem ser esquecidas no TMO. Em uma análise multivariada, a influência das variáveis econômicas validadas pelo critério Brasil no desfecho do TMO alogênico relacionado foi claramente demonstrada no nosso estudo.

O grupo de classe econômica C apresentou as maiores taxas de sobrevivência geral e as menores taxas de mortalidade relacionada ao TMO, inclusive quando comparado com o grupo A+B. Isso pode ser explicado pelo fato de que o tamanho da amostra estudada permitiu que as diferenças entre o grupo C e o grupo D+E fossem estatisticamente significativas, mas por outro lado, não foi suficiente para tornar significativa a diferença entre o grupo C e o grupo A+B.

O grupo de pacientes da classe econômica D+E, apresentou cerca de 4 vezes e meia mais chance de morte por qualquer causa em cinco anos de TMO quando comparado com o grupo de pacientes da classe econômica C (grupo que apresentou maior taxa de sobrevivência em 5 anos). Com relação a MRT, o grupo de classe econômica D+E apresentou quase 5 vezes mais chance de óbito do que o grupo de classe C, sobretudo no período de 60 a 180 dias quando a maioria dos pacientes já está em regime ambulatorial.

O aumento da mortalidade poderia ser atribuído a fatores raciais, por exemplo. Porém, Alexanian (22) estudou o desfecho do tratamento das doenças neoplásicas em indivíduos com diferenças raciais e econômicas. Nesse estudo, demonstrou que indivíduos pobres tratados no hospital de Harlem apresentaram uma sobrevivência significativamente menor quando comparados aos indivíduos das raças negra e caucasiana mais privilegiados economicamente tratados no hospital presbiteriano da mesma cidade, com regimes quimioterápicos semelhantes. Borato-Viana (12) também não encontrou diferenças imunofenotípicas ou cariotípicas de mau prognóstico nas crianças com LLA de diferentes classes econômicas.

A maior MRT (por aumento da DECH II a IV aguda e das infecções bacterianas) e retardo na pega das plaquetas poderiam ser explicadas pelo fato de que pacientes de classes sociais baixas chegam ao transplante após inúmeros esquemas terapêuticos necessários para o tratamento de doenças mais avançadas. Nosso grupo demonstrou que mais de 60% dos pacientes portadores de Linfoma de Hodgkin chegam ao diagnóstico apresentando sintomas B o que no nosso estudo foi nitidamente explicado como retardo no diagnóstico (ainda não publicado). Doenças avançadas requerem tratamentos mais intensos, suporte hemoterápico mais vigoroso e se acompanham de maior risco de infecções, DECH aguda e recidiva. Porém, não encontramos uma associação significativa entre a variável baixo risco e a sobrevida geral na análise multivariada (Tabela 2). Portanto, não podemos afirmar que os pacientes portadores de doenças avançadas apresentaram mortalidade elevada no nosso estudo.

É importante ressaltar que o atraso na pega de plaquetas nesses pacientes poderia também se explicado pela maior incidência de infecções bacterianas no período de 100 dias do TMO.

Outros problemas que poderiam explicar a associação entre pobreza e aumento de mortalidade no TMO são: dificuldade de acesso ao pronto-atendimento hospitalar de qualidade (16), a compreensão e a adesão aos esquemas terapêuticos propostos, os cuidados nutricionais e higiênicos que devem manter em suas casas e a aquisição de medicamentos principalmente antibióticos de amplo espectro que necessitam utilizar por intercorrências infecciosas. Tais problemas não estão ao alcance direto da equipe multidisciplinar hospitalar, mas sim condicionados a todo um conjunto de características econômicas e sociais de cada indivíduo.

Com relação à taxa de recidiva, encontramos uma proteção para a recidiva nos grupos A+B e D+E, porém estatisticamente significativa apenas no grupo A+B. Não encontramos no nosso estudo uma incidência aumentada de recidiva nos pacientes do

grupo D+E, como poderíamos esperar considerando a doença avançada como principal causa de recidiva no TMO (Tabela 2). Tal resultado pode ser explicado pelo fato de que o aumento da mortalidade no grupo D+E ocorreu devido à DECH aguda e às infecções bacterianas, e não à recidiva da doença de base.

Com relação ao estado nutricional, o presente estudo encontrou apenas uma tendência de associação entre IMC elevado e uma piora da sobrevida geral em cinco anos ( $p=0,06$ ). Estudos com amostras maiores (24,25) mostraram uma correlação significativa entre IMC elevado e mortalidade.

A idade dos receptores teve associação inversa e significativa com a sobrevida geral. A idade como fator prognóstico já foi demonstrada nos estudos realizados com informações do IBMTR. De um modo geral, o presente estudo apresentou taxas de MRT e SG semelhantes às aquelas apresentadas pelo IBMTR (26).

As variáveis sócio-econômicas constituem um grupo heterogêneo de situações concomitantes de difícil detecção e mensuração. A importância da caracterização de tais variáveis no sentido de traçar estratégias para reduzir este gera a necessidade de um estudo prospectivo que possa avaliar de forma objetiva e completa essas variáveis.

#### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1) Schmitz N, Gratwohl A, Goldman JM. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders. Current practice in Europe in 1996 and proposals for an operational classification. Accreditation Sub-Committee of the European Group for Blood and Marrow transplantation (EBMT). Bone Marrow transplant. 1996; 17:471.

2) Walter A, Bowden R. Infection in the bone marrow transplant recipient. Infect. Dis. Clin. North Am. 1995, 9 (4): 823-847.

3) Ferrara JL, Cooke KR, Pan L et al. The immunopathophysiology of acute graft-versus-host disease. Stem Cells. 1996; 14:473 - 489.

4) Bross DS, Tutschka PJ, Farner ER et al. Predictive factors for acute graft-versus-host disease in patients transplanted with HLA-identical bone marrow. *Blood*.1984; 63:1265-1270.

5) Weisdorf D, Hakke R, Blazar B et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease in histocompatible donor bone marrow transplantation. *Transplantation*.1991; 51:1197-1203.

6) Nash RA, Pepe MS, Storb R et al. Acute graft-versus-host disease: analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. *Blood*. 1992; 80:1838-1845.

7) Goulmy E, Schipper R, Pool J et al. Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *N. Eng. J. Med.* 1996; 334:281-285.

8) Torok-Storb B, Simmons PJ, Przepiorka D. Impairment of hematopoiesis in human allografts. *Transplant. Proc.* 1987; 19 (suppl 7):33.

9) Sullivan KM, Weiden PL, Storb R et al. Influence of acute and chronic graft-versus-host disease on relapse and survival after bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment of acute and chronic leukaemia. *Blood*. 1989; 73:1720-1728.

10) Barret AJ, Horowitz MM, Gale RP et al. Bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia: factors influencing relapse and survival. *Blood*. 1989; 74:862-869.

11) Viana MB, Murao M, Ramos G, Oliveira HM, Carvalho RI, Bastos M, et al. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukaemia: a multivariate analysis. *Arch. Dis Child*. 1994; 71:304-10.

- 12) Viana MB, Fernandes RAF, Oliveira BMA, Murao M, Paes CA, Duarte AA. Nutritional and socio-economic status in the prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2001 ; 86:113-120.
- 13) Hahn RA, Eaker E, Barker ND , et al. Poverty and death in the United States: 1973 and 1991. *Epidemiology*. 1995 ;6:490-497
- 14) Long JA, Ickovics JR, Gill TM, Horwitz RI. Social class and mortality in older women. *J. Clin. Epidemiol*. 2002 ;55 ( 10 ):952-958
- 15) Szwarcwald CL, Andrade CL, Bastos FI. Income inequality, residential poverty clustering and infant mortality: a study in Rio de Janeiro, Brazil. *Soc. Sci. Med*. 2002 ;55 ( 12 ):2083-2092.
- 16) Lipworth L, Abelin T, Connelly RR. Socioeconomic factors in the prognosis of cancer patients. *J. Chronic Dis*. 1970; 23:105-116.
- 17) Berg JW, Ross R, Latourette HB. Economic status and survival of cancer patients. *Cancer* .1977; 39:467-477.
- 18) Butkus DE, Dottes AL, Meydrech EF, et al. Effect of poverty and other socio-economic variables on renal allograft survival. *Transplantation*. 2001;72:261-266.
- 19) Bittencourt H, Rocha V, Chevret S et al. Association of CD34 cell dose with hematopoietic recovery, infections, and other outcomes after HLA-identical sibling bone marrow transplant. 2002; 99:2726-2733.
- 20) Eisenstein E, Coelho K, Coelho S, Coelho M. Nutrição na adolescência. *J. Ped*. 2000; 76 (supl.3) : S263 – S274.
- 21) Sigulem D, Devincenzi M, Lessa A. Diagnóstico do estado nutricional da criança e do adolescente. *J. Ped*. 2000; 76 (Supl.3) : S275 – S284.
- 22) Alexanian R, Balcerzak S, Bonnet JD, et al. Prognostic factors in Multiple Myeloma. *Cancer*. 1975; 36:1192-1201.
- 23) [www.ANEP.org.br / pesquisaemfoco/dez2002/cceb.htm](http://www.ANEP.org.br/pesquisaemfoco/dez2002/cceb.htm).

24) Dickson T, Kusnier-Glaz C, Blume K et al. Impact of admission body weight and chemotherapy dose adjustment on the outcome of autologous bone marrow transplantation. American Society for blood and marrow transplant. 1998; 299-305.

25) Fleeming D, Rayens M, Garrison J. Impact of obesity on allogeneic stem cell transplant patients: a matched case-controlled study. Am. J. Med. 1997; 102(3):265-268.

26) [www.IBMTR.org/](http://www.IBMTR.org/)

## FIGURAS

## FIGURAS

## TABELA 1

**Tabela 1:** Variáveis incluídas na análise multivariável para cada desfecho.  
Variáveis selecionadas com valor prognóstico a um nível de 20% na análise univariada.

Desfechos	Variáveis
<b>MRT</b>	DECH II-IV, BUCY, TBI, classe econômica.
<b>SG</b>	CMV, idade, DECH II-IV, Ag CMV, infecções bacterianas, DECH crônico, baixo risco, IMC, classe econômica.
<b>Recidiva</b>	Sexo receptor, DECH crônico, baixo risco, classe econômica.
<b>DECH aguda II-IV</b>	Idade, fonte de células, Ag CMV, leucemia aguda, criança, TNMA, LMA, IMC, classe econômica
<b>DECH crônica</b>	Idade, fonte de células, DECH II-IV, Ag CMV, infecções bacterianas, leucemia aguda, LMC, BUCY, LLA, IMC, classe econômica.
<b>Infecções bacterianas</b>	DECH II-IV, BUCY, baixo risco, TNMA, classe econômica.
<b>Pega plaquetas</b>	Idade, fonte de células, sexo doador, DECH II-IV, Ag CMV, criança, baixo risco, TNMA, LMA, IMC, classe econômica.
<b>Pega neutrófilos</b>	Idade, fonte de células, sexo doador, CMV, DECH II-IV, Ag CMV, infecções bacterianas, criança, baixo risco, TNMA, LLA, LMA.
<b>Reativação CMV</b>	Idade, sexo receptor, sexo doador, DECH II-IV, leucemia aguda, criança, LMC.

BUCY= Bussulfan + Ciclofosfamida

TBI= Irradiação corporal total

Leucemias agudas: LMA e LLA

Criança: idade < 18 anos

Ag CMV: Antigenemia para CMV

CMV: reativação viral do CMV

Fonte de células: Fonte de células CD34: medula óssea, sangue periférico e cordão umbilical

TNMA: Transplante de medula com condicionamento não-mieloablativo

Baixo risco: LMC em primeira fase crônica, LMA e LLA em primeira remissão completa, mielodisplasias (anemia refratária e anemia refratária com sideroblastos em anel).

**TABELA 2**

**Tabela 2:** Resultados da análise multivariada.. Todos os resultados do grupo de classe econômica D+E e D+E são comparados com aqueles da classe C. Os resultados significantes apresentam \*ao lado. BUCY=Bussulfan +Ciclofosfamida. CMV=Citomegalovirus. TBI=Irradiação corporal

	Razão de taxa de incidência ( IC 95%)	p
<b>Mortalidade relacionada ao transplante</b>		
Classe econômica D+E	4,91 (1,34 a 17,90)	0,016 *
Classe econômica A+B	3,29 (0,90 a 11,98)	0,07
BUCY	0,61 (0,26 a 1,42)	0,25
TBI	2,10 (0,58 A 7,52)	0,25
<b>Sobrevida geral</b>		
Classe econômica D+E	4,49 (1,89 a 10,68)	0,001 *
Classe econômica A+B	1,91 (0,84 a 4,34)	0,12
Baixo risco	0,57 (0,32 a 1,02)	0,06
CMV	2,35 (0,72 a 7,68)	0,15
idade	1,02 (1,00 a 1,04)	0,02 *
<b>DECH aguda II-IV</b>		
Classe econômica D+E	4,50 (1,7 a 11,9 )	0,002 *
Classe econômica A+B	2,23 (0,86 a 5,78)	0,09
Idade	1,0 (1,01 a 1,07 )	0,006 *
Fonte de células	1,48 (69 a 3,15)	0,30
Leuemias Agudas	0,39 (0,13 a 1.19)	0,09
Condicionamento não-mieloablativo	1,03 (0,35 a 3,00)	0,94
<b>DECH crônica</b>		
Classe econômica A+B	1,91 ( 0,86 a 4,22)	0,10
Classe econômica D+E	2,08 (0,79 a 5,49)	0,13
BUCY	1,28 (0,40 a 4,08)	0,66
Idade	1,02 (0,99 a 1,05)	0,12
Fonte de células	1,25 (0,63 a 2,48)	0,51
Leucemia Aguda	0,52 (0,13 a 2,07)	0,35
<b>Recidiva</b>		
Classe econômica A+B	0,19 (0,05 a 0,66)	0,009 *
Classe econômica D+E	0,65 (0,21 a 1,97)	0,45
Baixo risco	0,23 ( 0,079 a 0,675)	0,007 *
Sexo receptor	0,74 (0,28 a 1,92)	0,53
<b>Pega de plaquetas</b>		
Classe econômica D+E	0,54 (0,32 a 0,91)	0,022 *
Classe econômica A+B	0,85 (0,52 a 1,39)	0,52
Sexo doador	0,70 (0,45 a 1,10)	0,12
Idade	1,00 (0,99 a 1,02)	0,38
Fonte de células	0,84 (0,55 a 1,28)	0,41
<b>Pega de neutrófilos</b>		
Idade	1,08 ( 1,002 a 1,034 )	0,027 *
Transplante não-mieloablativo	3,13 ( 1,3 a 7,5 )	0,011 *
Classe econômica A+B	0,97 (0,60 a 1,56)	0,90
Classe econômica D+E	0,96 (0,59 a 1,58)	0,90
Baixo risco	1,37 (0,87 a 2,15)	0,17
<b>Antigenemia CMV</b>		
Idade	1,025 ( 1,00 a 1,05 )	0,049 *
Sexo doador	0,61 (0,31 a 1,19)	0,15
LMC	1,38 (0,64 a 2,99)	0,40
<b>Infecções Bacterianas</b>		
Grupo de classe econômica D+E	2,0 ( 1,03 a 3,89)	0,039 *

### TABELA 3

**Tabela 3:** Características gerais dos pacientes, doenças de base e transplante dos 120 pacientes envolvidos no estudo.

Características	Mediana (intervalo) N (%)
<b>Paciente</b>	
Idade (anos)	33,3 (0,7-57,1)
Sexo masculino	70 (58,3%)
Sexo feminino	50 (41,7%)
Sorologia positiva para citomegalovirus	107 (89,2%)
<b>Diagnóstico da doença de base</b>	
Leucemias agudas (LLA e LMA)	33 (27,5%)
Leucemia mielóide crônica	51 (42,5%)
Anemia aplástica	23 (19,2%)
Mielodisplasias	05 (4,2%)
Outros	08 (6,6%)
<b>Transplante de medula óssea</b>	
Profilaxia DECH	
Ciclosporina + Metotrexate	108 (90%)
Outros	12 (10%)
Regime de condicionamento	
BUCY	79 (65,8%)
TBI	10 (8,3%)
Não-mieloablativo	08 (6,6%)
Outros	23 (19,1%)
Fonte de células CD34	
Medula óssea	99 (82,5%)
Sangue periférico	20 (16,6%)
Cordão umbilical	01 (0,8%)

**ANEXO 1**  
**CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA BRASIL**

## ANEXO 1

## ANEXO 1

**ANEXO 2**  
**PROTOCOLO IBMTR**

## ANEXO 2

## ANEXO 2

## ANEXO 2

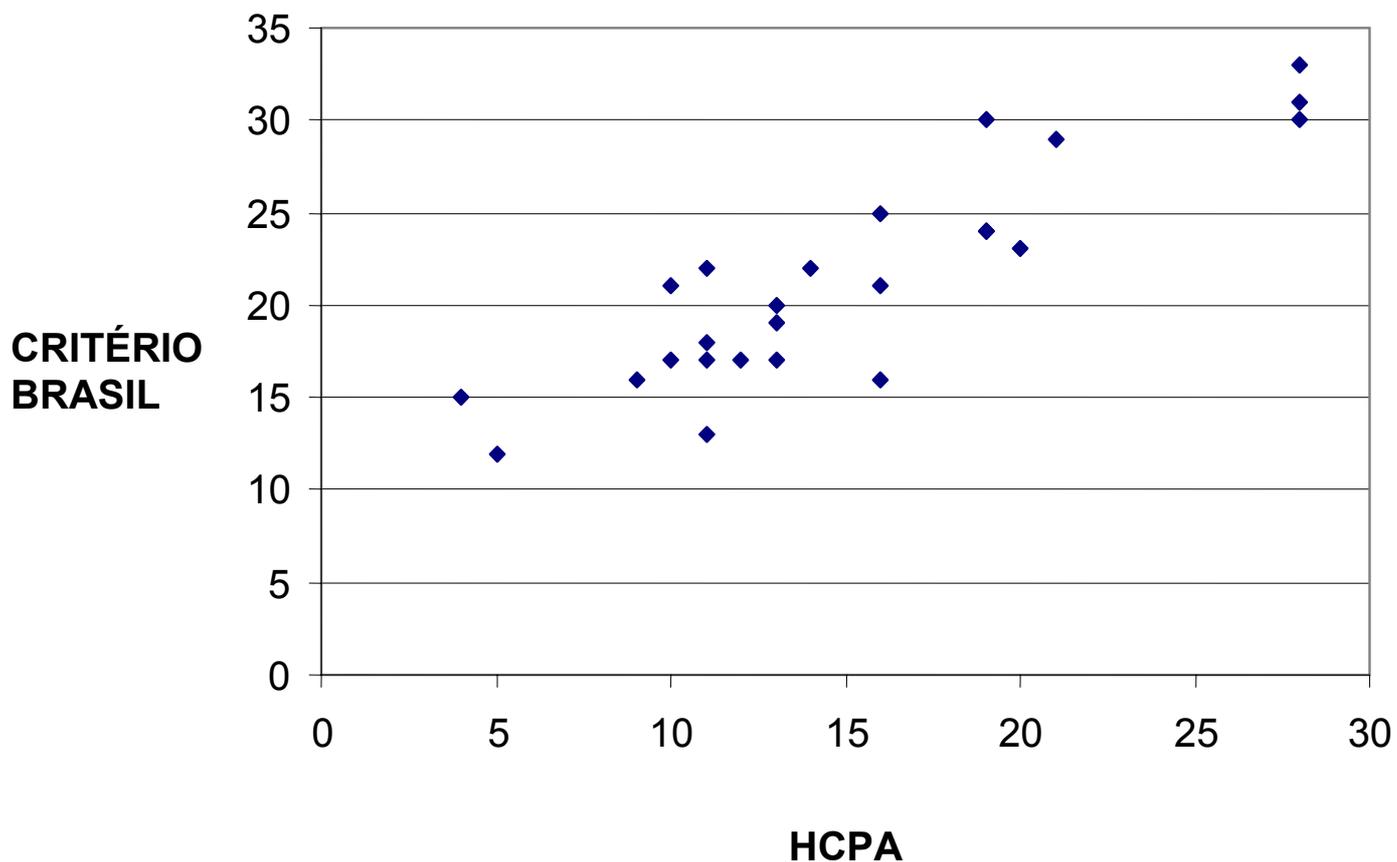
### **ANEXO 3**

## **VARIÁVEIS DA CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA) E DO CRITÉRIO BRASIL**

#### ANEXO 4

CORRELAÇÃO ENTRE A CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA DO CRITÉRIO  
BRASIL (ANEP) E A CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA DO HCPA.

### CORRELAÇÃO ENTRE ESCALAS CRITÉRIO BRASIL E HCPA



**ANEXO 5**  
**ESTRATIFICAÇÃO ECONÔMICA DO CRITÉRIO BRASIL,**

<b>ESTRATO SOCIAL - CRITÉRIO BRASIL</b>	<b>SOMA DOS ESCORES</b>
A1	30 -34
A2	25 - 29
B1	21 - 24
B2	17 - 20
C	11 - 16
D	6 - 10
E	0 - 5

**ESTRATIFICAÇÃO ECONÔMICA ADAPTADA DO HCPA**

<b>ESTRATO SOCIAL - HCPA</b>	<b>SOMA DOS ESCORES</b>
A1	>= 17 - 18
A2	>= 16 - 17
B1	>= 14 - 15
B2	>= 13 - 14
C	>= 11 - 13
D	>= 10 - 11
E	8 - 9

**ANEXO 5**

**ESCORES ATRIBUÍDOS DA CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA ADAPTADA**

**DO HCPA.**

<b>RENDA MENSAL FAMILIAR EM REAIS</b>	<b>ESCORE ATRIBUÍDO</b>
0 - 499,00	1
500,00 - 999,00	2
1000,00 - 1999,00	3
2000,00 - 3999,00	4
4000,00 - 5999,00	5
6000,00 - 7999,00	6
>= 8000,00	7

<b>INSTALAÇÃO SANITÁRIA</b>	<b>ESCORE ATRIBUÍDO</b>
ausência	0
Casinha	1
Vaso	2

<b>FORNECIMENTO DE ÁGUA</b>	<b>ESCORE ATRIBUÍDO</b>
Poço	0
Coletiva	1
encanada	2

<b>TIPO DE MORADIA</b>	<b>ESCORE ATRIBUÍDO</b>
Casa alugada	0
Casa própria	1

<b>BENS MATERIAIS</b>	<b>ESCORE ATRIBUÍDO</b>
Não possui automóvel	0
possui automóvel	1

<b>MATERIAL DA MORADIA</b>	<b>ESCORE ATRIBUÍDO</b>
madeira	0
mista	1
alvenaria	2

<b>ILUMINAÇÃO</b>	<b>ESCORE ATRIBUÍDO</b>
vela	0
liquinho	1
luz elétrica	2











