

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL FACULDADE DE
MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

**PERFIL DO PACIENTE SUBMETIDO A VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO
INVASIVA APÓS O TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA**

Porto Alegre, novembro de 2023.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL FACULDADE
DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

**PERFIL DO PACIENTE SUBMETIDO A VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO
INVASIVA APÓS O TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA**

Marine Rosa de Souza

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestra em Ciências Pneumológicas.

Orientadora: Profa. Dra. Paula Maria Eidt Rovedder

Porto Alegre, 2023

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Rosa de Souza , Marine
Perfil do paciente submetido a ventilação mecânica
não invasiva após o transplante de medula óssea /
Marine Rosa de Souza . -- 2023.
53 f.
Orientadora: Paula Maria Eidt Rovedder.

Coorientador: Daniel Tassinari Felber.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, , Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Transplante de medula óssea. 2. Ventilação não
invasiva . 3. Complicações pulmonares . I. Eidt
Rovedder, Paula Maria, orient. II. Tassinari Felber,
Daniel, coorient. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me conceder saúde e sabedoria para construção deste trabalho. Foram muitos momentos de incerteza durante esse processo, mas em todos eles eu pude recorrer à minha fé e, graças a ela e a presença de Deus, a conclusão desta etapa está sendo possível.

À minha mãe Sandra Maria dos Santos Rosa, por ser o meu porto seguro em todas as fases da minha vida. Só nós duas sabemos o quanto foi difícil chegar até aqui e só eu sei tudo que ela passou e enfrentou para me permitir chegar até o mestrado. Uma vida inteira de agradecimentos e retribuições talvez seja pouco para agradecer por tanto. Minha mãe é melhor pessoa que eu conheço no mundo inteiro, o coração mais lindo que já tive o prazer de conviver e tem uma história de vida que eu respeito e procuro honrar todos os dias. Sou muito grata por isso. Te amo, mãe. Obrigada!

À minha amiga e irmã Mariana da Cunha Aires, por tudo que representa, não só neste processo, mas na minha vida inteira. Obrigada, amiga, por todos os momentos que me vi perdida e pude contar com teu acolhimento. Por todo o ombro oferecido por chamada de vídeo, já que a distância entre Porto Alegre e Pelotas não permitia que isso fosse feito presencialmente. Tu sempre estive aqui e sem o teu apoio, incentivo e torcida a conclusão desta etapa não seria possível. Te amo!

À minha prima e amiga Mariele dos Santos Rosa Xavier, por todo o apoio, por todas as dúvidas sanadas em relação à estatística, metodologia e escrita. Foi muito importante contar com a ajuda de alguém que eu admiro tanto e respeito muito a jornada na construção deste trabalho. Obrigada, prima, de todo meu coração. Te amo!

À minha amiga, colega de trabalho e parceira de jornada Renata Medeiros, que me ouviu, acolheu e encorajou durante todo esse período. Foi

muito importante poder contar com teu abraço, teu apoio e com a tua escuta em tantos momentos. Obrigada, amiga!

Ao meu colega de trabalho, coorientador e amigo Daniel Tassinari Felber, por toda troca, pelos ensinamentos diários e pela disponibilidade na escolha e planejamento deste trabalho. Jamais vou esquecer daquela conversa de poucos minutos, na lomba do Divina, que me abriu um mundo de possibilidades e me permitiu dar o ponta pé inicial no projeto. Quando eu me deparei com a missão de escrever um projeto do zero eu sabia que precisava conversar contigo, e não estava enganada. Obrigada por todo apoio, tu és referência para mim.

Agradeço minha família, meus amigos próximos e meus colegas de trabalho que contribuíram de alguma forma para a conclusão desta etapa. Seja com uma palavra de incentivo, com a torcida para que tudo desse certo ou compreendendo minhas ausências. Tudo isso foi fundamental e me deu forças durante todo o processo. Obrigada a todos, de todo meu coração.

Aos professores do PPG em Ciências Pneumológicas pela dedicação e contribuição na construção de conhecimento de todos os alunos. E a todos os colaboradores que permitem o pelo funcionamento desse programa.

Finalizo meus agradecimentos com um muito importante: à minha orientadora Paula Maria Eidt Rovedder. Se não fosse por ela, certamente eu não teria conseguido. A professora Paula me acolheu, me defendeu, me apoiou, escutou muitos desabafos, me encorajou, puxou minha orelha todas as vezes que foi necessário e, principalmente, não desistiu e não me deixou desistir. Obrigada, professora, por me permitir chegar aqui. Nosso encontro de aluna e orientadora aconteceu de uma maneira nada convencional, mas hoje eu entendo perfeitamente que precisava ser assim. Serei sempre grata por tanto.

Entrego, confio, aceito e agradeço.

SUMÁRIO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL	1
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	8
LISTA DE TABELAS	10
RESUMO	12
ABSTRACT	15
1 INTRODUÇÃO	16
2 REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1 DOENÇAS ONCO-HEMATOLÓGICAS	18
2.2 TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA	19
2.3 TIPOS DE TRANSPLANTE	20
2.3.1 TRANSPLANTE ALOGÊNICO	21
2.3.2 TRANSPLANTE AUTÓLOGO	21
2.4 COMPLICAÇÕES PULMONARES NO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA	22
2.5 VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO INVASIVA	23
3 JUSTIFICATIVA	25
4 OBJETIVO	26
REFERÊNCIAS	27
5 ARTIGO	29
6 CONCLUSÕES	46
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

DP: Desvio padrão

LH: Linfoma Hodgkin

LLA: Leucemia linfocística aguda

LLC: Leucemia linfocística crônica

LMA: Leucemia mieloide aguda

LMC: Leucemia mieloide crônica

LNH: Linfoma não-Hodgkin

MM: Mieloma múltiplo

MO: Medula óssea

O₂: Oxigênio

SMD: Síndrome mielodisplásica

TMO: Transplante de Medula Óssea

UTI: Unidade de terapia intensiva

VMI: Ventilação mecânica invasiva

VNI: Ventilação mecânica não invasiva

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização da amostra.	39
Tabela 2- Comparação das contagens sanguíneas entre os dois momentos (infusão e início da VNI)	
	39
Tabela 3 - Desfechos.	40
Tabela 4 - Associações com mortalidade hospitalar	41
Tabela 5 - Associações com o tipo de TMO	42

RESUMO

O Transplante de Medula Óssea (TMO) é um método de tratamento utilizado nas doenças hematológicas, oncohematológicas, imunológicas e hereditárias. Consiste na infusão, por via endovenosa, de células progenitoras do tecido hemotopoético com objetivo de reestabelecer a medula óssea doente. O paciente passa por regime de condicionamento com altas doses de quimioterapia e/ ou radioterapia. Na fase de aplasia, o paciente necessita da reposição dos componentes sanguíneos através da infusão de grandes volumes de hemoderivados. Além disso, a hidratação severa para minimizar a toxicidade dos quimioterápicos, a nutrição parenteral total e as terapias medicamentosas administradas por via intravenosa causam uma sobrecarga hídrica no paciente que, ainda, pode estar combinada a disfunção cardíaca e renal. Todos esses fatores contribuem para uma complicação respiratória comum ao receptor de medula óssea: o edema pulmonar. A ventilação mecânica não invasiva (VNI) por pressão positiva, em conjunto com terapias medicamentosas, é amplamente recomendada pela literatura como tratamento para o edema pulmonar cardiogênico e não cardiogênico pelo seu efeito fisiológico positivo no sistema cardiopulmonar. Entretanto, pouco se sabe sobre o uso dessa terapia no tratamento de pacientes que desenvolvem edema pulmonar após o transplante de medula óssea. **Objetivo:** Analisar o perfil dos pacientes que necessitaram de VNI após o transplante de medula óssea e sua associação com os desfechos clínicos, a taxa de internação em UTI, a necessidade de VNI e a mortalidade. **Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo com base em análise de prontuários nos últimos 5 anos. **Resultados:** Foram avaliados os prontuários de 53 pacientes entre os anos de 2018 e 2022. A maioria dos pacientes (52,8%) foram submetidos ao transplante autólogo. O modo de VNI mais utilizado foi o CPAP (67,9 %). A comparação entre as contagens de células sanguíneas no dia da infusão e o dia do início da VNI foi significativamente menor no início do uso da VNI ($p < 0,001$) nas três variáveis sanguíneas analisadas nesses pacientes. Dos 53 pacientes submetidos a VNI, 17 (32,1%) precisaram ser internados na UTI e destes, 14 (26,4%) necessitaram de VMI. A mortalidade hospitalar foi de 24,5%, sendo que, dos 14 pacientes que foram submetidos a VM, 13 foram a

óbito na internação hospitalar. **Conclusão:** A fase do transplante foi diretamente relacionada às complicações pulmonares e a necessidade do uso de VNI. Não houve diferença significativa entre o tipo de transplante e a necessidade da terapia, entretanto o transplante alogênico apresentou maior relação com desfechos desfavoráveis nesses pacientes. O uso de VMI foi significativamente associado com a maior mortalidade. O uso de VNI pode estar relacionado a um melhor prognóstico nestes pacientes pós-TMO.

ABSTRACT

Bone Marrow Transplant (BMT) is a treatment method used for hematological, oncohematological, immunological, and hereditary diseases. It consists of the infusion, through intravenous route, of progenitor cells from the hematopoietic tissue with the aim of restoring the diseased bone marrow. The patient undergoes a conditioning regimen with high doses of chemotherapy and/or radiotherapy. During the aplasia phase, the patient requires replacement of blood components through the infusion of large volumes of blood derivatives. In addition, severe hydration to minimize the toxicity of chemotherapy, total parenteral nutrition, and intravenous drug therapies cause fluid overload in the patient, which may also be combined with cardiac and renal dysfunction. All these factors contribute to a common respiratory complication in bone marrow recipients: pulmonary edema. Non-invasive positive pressure ventilation (NPPV), in conjunction with drug therapies, is widely recommended in the literature as a treatment for both cardiogenic and non-cardiogenic pulmonary edema due to its positive physiological effect on the cardiopulmonary system. However, little is known about the use of this therapy in the treatment of patients who develop pulmonary edema after bone marrow transplantation. **Objective:** To analyze the profile of patients who required NPPV after bone marrow transplantation and its association with clinical outcomes, ICU admission rate, need for NPPV, and mortality. **Materials and methods:** This is a retrospective cohort study based on medical record analysis over the past four years. **Results:** The medical records of 53 patients between the years 2018 and 2022 were evaluated. The majority of patients (52.8%) underwent autologous transplantation. The most commonly used mode of NPPV was CPAP (67.9%). The comparison between blood cell counts on the day of infusion and the day of NPPV initiation was significantly lower at the start of NPPV use ($p < 0.001$) for the three blood variables analyzed in these patients. Of the 53 patients undergoing NPPV, 17 (32.1%) needed to be admitted to the ICU, and of these, 14 (26.4%) required invasive mechanical ventilation (IMV). Hospital mortality was 24.5%, with 13 out of the 14 patients who underwent IMV dying during hospitalization. **Conclusion:** The transplant phase was directly related to

pulmonary complications and the need for NPPV use. There was no significant difference between the type of transplant and the need for therapy, however, allogeneic transplantation showed a higher association with unfavorable outcomes in these patients. The use of IMV was significantly associated with higher mortality. The use of NPPV may be related to a better prognosis.

1 INTRODUÇÃO

O Transplante de Medula Óssea (TMO) é um método de tratamento utilizado nas doenças hematológicas, oncohematológicas, imunológicas e hereditárias. Consiste na infusão, por via endovenosa, de células progenitoras do tecido hematopoiético com objetivo de reestabelecer a medula óssea doente, de um doador previamente selecionado, em um receptor devidamente condicionado. O transplante pode ser autólogo (o paciente doa para ele mesmo) ou alogênico (o paciente recebe a medula de um doador compatível) (1).

Antes da infusão, o receptor passa por um regime de condicionamento com altas doses de quimioterapia e/ ou radioterapia, com objetivo de destruir a medula óssea doente e abrir espaço para uma nova sem rejeitá-la. Logo após a infusão, o paciente passa por uma fase crítica denominada aplasia medular (2).

A aplasia medular é caracterizada pela queda de todas as contagens sanguíneas (leucócitos, hemácias e plaquetas) (3), fazendo com que o paciente necessite da reposição desses componentes através da infusão de grandes volumes de hemoderivados com o intuito de manter as contagens em valores minimamente seguros (4).

Além disso, a hidratação severa para minimizar a toxicidade dos quimioterápicos, a nutrição parenteral total devido à dificuldade de alimentação oral na presença de mucosite grave e as terapias medicamentosas administradas por via intravenosa, causam uma sobre carga hídrica no paciente que, ainda, pode estar combinada as disfunções cardíaca e renal, secundárias a quimioterapia e imunossupressão prévia (5).

Todos esses fatores contribuem para uma complicação respiratória comum ao receptor de medula óssea: o edema pulmonar. Esse extravasamento de líquido para o alvéolo pode ser resultado do aumento da pressão hidrostática capilar, aumento da permeabilidade capilar ou a combinação de ambos (6).

A ventilação mecânica não invasiva (VNI) por pressão positiva, em conjunto com terapias medicamentosas, é amplamente recomendada pela literatura como tratamento para o edema pulmonar cardiogênico e não

cardiogênico pelo seu efeito fisiológico positivo no sistema cardiopulmonar (7). Entretanto, ainda são poucos estudos abordam o uso dessa terapia no tratamento de pacientes que desenvolvem edema pulmonar após o transplante de medula óssea, mesmo que na prática clínica ela tenha indicação de uso.

O presente estudo tem como objetivo traçar um perfil do paciente que desenvolve edema pulmonar como complicação do transplante de medula óssea e necessita da VNI como forma de tratamento, a fim de identificar as principais características, sua possível relação com o diagnóstico, tipo de transplante e fase do transplante, buscando assim uma melhor assistência a esse paciente.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Doenças onco-hematológicas

As doenças hematológicas são doenças que afetam a produção dos componentes do sangue como os leucócitos, as hemácias e as plaquetas, que são produzidos na medula óssea. Neste contexto, as doenças onco-hematológicas como as leucemias, linfomas Hodgkin e não-hodgkin, o mieloma múltiplo e doenças mielo proliferativas, impactam diferentes formas o funcionamento da medula óssea (MO) e afetam diretamente a produção de função das células hematopoiéticas (1).

A leucemia é um câncer no sangue propriamente dito, se caracteriza pela perda de função e divisão desordenada dos glóbulos brancos ou leucócitos, que são responsáveis pela defesa do organismo (8). Existem mais de 12 tipos de leucemias, sendo que os tipos primários são: leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crônica (LMC), leucemia linfocítica aguda (LLA) e leucemia linfocítica crônica (LLC) (9).

O linfoma é um câncer que atinge os linfonodos (gânglios), estruturas que compõem o sistema linfático. Os dois tipos principais de linfoma são classificados como linfoma de Hodgkin (LH) e linfoma não Hodgkin (LNH). A principal diferença entre eles é maneira como se espalham pelo organismo: no primeiro acontece de forma ordenada de um grupo de linfonodos para o outro. Já no segundo, as células malignas se espalham de forma desordenada, podendo começar em qualquer lugar do corpo (10).

O mieloma múltiplo (MM), é um câncer que tem início na medula óssea. É caracterizado pela proliferação desregulada e clonal de plasmócitos na MO, que produzem e secretam a imunoglobulina (Ig). As consequências do avanço da doença incluem: falência renal, destruição óssea, supressão da hematopoese e maior propensão a infecções. Essa neoplasia representa 1%

de todas as neoplasias malignas e é a segunda neoplasia hematológica mais comum (11).

A síndrome mielodisplásica (SMD) representa um grupo de diferentes doenças com ampla variação de repercussões clínicas e patológicas, que tem como ponto comum um efeito clonal nas células progenitoras hematopoiéticas. Caracteriza-se clinicamente por citopenia de uma ou mais linhagem hematopoiética. A insuficiência da linhagem afetada pode levar a uma transformação leucêmica, o que ocorre em cerca de 30% dos casos (12).

2.2 Transplante de Medula Óssea

O Transplante de Medula Óssea (TMO) é um método de tratamento utilizado nas doenças hematológicas, oncohematológicas, imunológicas e hereditárias. Consiste na infusão, por via endovenosa, de células progenitoras do tecido hematopoiético com objetivo de reestabelecer a medula óssea doente, de um doador previamente selecionado, em um receptor devidamente condicionado (13).

O tipo de transplante depende do diagnóstico da doença de base. No transplante autólogo as células são coletadas do próprio paciente, armazenadas e reinfundidas. Já no transplante alogênico o paciente recebe a medula de um doador terceiro, é denominado transplante alogênico, que pode ser aparentado (familiar próximo compatível) ou não aparentado (pessoas cadastradas no banco de doares de medula óssea).(14). Em ambos os casos de transplante alogênico, o doador precisa ter a mesma tipagem HLA (*Human Leucocyte Antigens*) que o receptor, sendo esse fator crucial para o sucesso do transplante (15)

O processo de TMO divide-se basicamente em quatro etapas: 1 Mobilização e coleta de células; 2 Condicionamento; 3 Infusão; 4 Pega e recuperação medular (3).

A mobilização é feita por meio de um medicamento específico, a fim de estimular as células tronco a se deslocarem para o sangue periférico, dessa forma a coleta da medula é feita por aférese. Quando não é possível, a coleta é feita por meio de punção óssea no centro cirúrgico (3).

Na fase de condicionamento o paciente recebe quimioterapia e ou radioterapia em altas doses com o objetivo de destruir a medula óssea doente e abrir espaço para a entrada de uma nova sem rejeitá-la. Essa fase dura de 4 a 7 dias (16).

Logo após o condicionamento, o paciente recebe a medula óssea nova por via intravenosa. As células-tronco, por meio de afinidade própria, armazenam-se na medula óssea do paciente, e por volta de 9 a 15 após infusão, voltarão a produzir progressivamente os elementos sanguíneos novamente (3).

Durante esse período pós infusão, o paciente passa por uma fase denominada aplasia medular, que ocorre devido as altas doses de quimioterapia. Essa fase é caracterizada pela queda de todas as contagens sanguíneas (leucócitos, hemácias e plaquetas), fazendo com que o paciente necessite de reposição desses componentes através infusão de hemoderivados com o intuito de manter as contagens em valores minimamente seguros (17).

As infusões de concentrado de plaquetas e concentrado de hemácias tem por objetivo manter valores acima de 30.000 plaquetas e 10g/dl de hemoglobina. O volume de hemoderivados em conjunto com outras terapias medicamentosas, que também são administradas por via endovenosa, hidratação severa para minimizar a toxicidade dos quimioterápicos e a nutrição parenteral total devido à dificuldade de alimentação oral na presença de mucosite grave podem provocar uma sobrecarga hídrica no paciente, favorecendo complicações como o edema pulmonar (18).

Ao final desse período, espera-se que a contagem leucocitária comece a subir, atingindo valores superiores a 1000/mm³. Esse aumento é denominado “pega” medular e significa que a medula está instalada e funcionando.

2.3 Tipos de Transplante

2.3.1 Transplante alogênico

No transplante alogênico o paciente recebe a medula de uma outra pessoa, pode ser de um familiar compatível (aparentado) ou de alguém cadastrado no banco de doadores nacional (REDOME) ou internacional (NMDP – *National marrow donor program*) (4). Para ser doador de células tronco hematopoiéticas (CTH), é necessário ter a mesma tipagem HLA que o receptor. O grau de compatibilidade HLA é fundamental para o sucesso do transplante (19).

As células infundidas no transplante alogênico são imunologicamente competentes por estarem livres de uma doença de base, além disso, a transferência passiva de anticorpos é mais adequada (20).

Entretanto, uma complicação comum no transplante alogênico é a doença do enxerto-contra-hospedeiro (DECH), que pode ser aguda ou crônica(21). A DECH é causada pelo ataque de linfócitos transplantados contra antígenos relacionados ao HLA do receptor. Ou seja, quanto menor a compatibilidade HLA, maior a chance de desenvolver a doença após o transplante (22).

O tratamento da DECH requer imunossupressão intensa, o que expõe os pacientes transplantados a graves complicações infecciosas que podem ser causadas por qualquer tipo de agentes biológicos (fungos, bactérias, vírus ou parasitas) (23).

2.3.2 Transplante autólogo

O transplante autólogo ocorre quando o paciente possui uma determinada condição de doença onde ele pode ser o seu próprio doador. Assim sendo, é primordial que a medula óssea não esteja doente. As células são coletadas, criopreservadas e reinfundidas após o condicionamento (1).

No transplante autólogo as células progenitoras carregam a imunossupressão da doença de base, o que pode prejudicar a transferência de anticorpos. Em contrapartida, a pega do enxerto costuma ser mais rápida no transplante autólogo, reduzindo assim o tempo de neutropenia (24).

2.4 Complicações pulmonares no transplante de medula óssea

As complicações respiratórias, incluindo infecciosas e não infecciosas, ocorrem em 40% a 60% de todos os receptores de TMO (25). Diversos fatores podem contribuir para tais complicações, incluindo defeitos imunológicos secundários a doença de base e seu tratamento, processo de condicionamento e desenvolvimento da DECH (17).

Dentre as complicações respiratórias mais comuns, podemos citar o edema pulmonar, as complicações de via aérea superior resultantes de danos na mucosa (mucosite) devido ao regime de condicionamento e a hemorragia alveolar difusa (18).

O edema pulmonar é uma complicação comum nos pacientes submetidos ao TMO. Geralmente ocorre na segunda ou terceira semana após o transplante e manifesta-se com sintomas como dispneia, creptações difusas na ausculta pulmonar e hipoxemia na gasometria de sangue arterial. A radiografia de tórax pode demonstrar redistribuição vascular, opacidades bilaterais e broncograma aéreo (25).

Tal complicação pode ser resultado do aumento da pressão hidrostática capilar, aumento da permeabilidade capilar ou a combinação de ambos. A infusão de hemoderivados em grande volume para atenuar a fase de

neutropenia na fase de aplasia, hidratação severa para minimizar a toxicidade dos quimioterápicos e a nutrição parenteral total devido à dificuldade de alimentação oral na presença de mucosite grave são fatores que influenciam no desenvolvimento do edema pulmonar cardiogênico secundário ao aumento da pressão hidrostática capilar (6).

Além disso, o dano pulmonar por medicamentos imunossupressores, sepse e irradiação corporal total podem resultar edema pulmonar não cardiogênico pelo aumento da permeabilidade capilar. Essas alterações podem ainda estar combinadas as disfunções cardíaca e renal, secundárias a quimioterapia e imunossupressão prévia (23).

O tratamento para o edema pulmonar pós TMO segue a mesma linha do edema pulmonar de qualquer etiologia: administração cuidadosa de fluídos, controle de balanço hídrico, administração adequada de diuréticos e monitoramento no ganho de peso (6). Ainda, a pressão positiva por VNI tem papel importante no tratamento do edema pulmonar por promover alteração hemodinâmicas positivas, como aumento da pressão intratorácica, redução da pressão transmural e da pré e pós carga do ventrículo esquerdo, facilitando o curso e saída do volume cardíaco (26).

As complicações das vias aéreas superiores são resultantes do dano a mucosa pelo regime de condicionamento. A quimioterapia de alta dose e a irradiação total podem levar a mucosite grave e conseqüentemente inflamação da via aérea superior, edema laríngeo ou pneumonite por aspiração (17).

A hemorragia alveolar difusa é uma complicação grave e acontece principalmente na em receptores de TMO autólogo, tendo uma incidência de 7% a 14%(27). Sua causa exata ainda é desconhecida. É caracterizada por dispneia súbita e progressiva, tosse na produtiva, febre e hipoxemia. O diagnóstico geralmente é feito por fibrobroncoscopia, com base no resultado do lavado broncoalveolar, que mostra líquido hemorrágico difuso (28).

2.5 Ventilação mecânica não invasiva

A ventilação mecânica não invasiva com pressão positiva é um suporte ventilatório utilizado no tratamento na insuficiência ventilatória aguda ou crônica agudizada e é considerado responsável pela diminuição da necessidade de intubação, mortalidade, tempo de internação e conseqüentemente redução nos custos do tratamento (7, 26).

Os principais efeitos da VNI são a melhora na troca gasosa, a redução do trabalho respiratório, melhora da complacência pulmonar e otimização da relação ventilação-perfusão (29).

Sua utilização é amplamente recomendada nos casos de exacerbação do DPOC, exacerbação da asma e no edema pulmonar cardiogênico e não cardiogênico (30, 31). Possui dois modos ventilatórios principais: BIPAP - que consiste em dois níveis de pressão IPAP (*inspiratory positive airway pressure*) e EPAP (*expiratory positive airway pressure*) - e CPAP (*continuous positive airway pressure*). A escolha do modo ventilatório varia de acordo com a causa da insuficiência a ser tratada(26) .

No edema pulmonar, complicação comum após o TMO, o uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) demonstra-se eficaz pelos seus efeitos fisiológicos no sistema cardiopulmonar, tais como aumento do débito cardíaco, fornecimento de oxigênio, diminuição da pós carga do ventrículo esquerdo, melhora da capacidade residual funcional e da mecânica ventilatória e conseqüente redução do trabalho ventilatório. Entretanto, a literatura ainda de mostra controversa quanto ao melhor modo ventilatório a ser utilizado no tratamento do edema pulmonar (26, 32).

Apesar de vários estudos demonstrarem os efeitos positivos da VNI no tratamento do edema pulmonar, pouco se sabe sobre o uso dessa terapia no tratamento de pacientes que desenvolvem edema pulmonar após o transplante de medula óssea sendo esse o principal motivador do presente estudo.

3 JUSTIFICATIVA

Apesar da frequente utilização da VNI na prática clínica, são raros os estudos que abordam o uso da VNI no paciente que recebe transplante de medula óssea. Portanto, o objetivo desse estudo foi analisar o perfil dos pacientes que necessitaram de VNI após o transplante de medula óssea e sua associação com os desfechos clínicos, a taxa de internação em UTI, a necessidade de VNI e a taxa de mortalidade.

4 OBJETIVO

O objetivo desse estudo foi analisar o perfil dos pacientes que necessitaram de VNI após o transplante de medula óssea e sua associação com os desfechos clínicos, a taxa de internação em UTI, a necessidade de VNI e a taxa de mortalidade.

REFERÊNCIAS

1. INCA INdC-. Transplante de medula óssea: @; 2023 [Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tratamento/transplante-de-medula-ossea/transplante-de-medula-ossea>].
2. Castro Jr CGd, Sul UFdRGd, Gregianin LJ, Sul UFdRGd, Brunetto AL, Sul UFdRGd. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. *Jornal de Pediatria*. 2023;77:345-60.
3. AMEO AdMÓ-. Passo a Passo do Transplante 2023 [Available from: <https://ameo.org.br/paciente/informacoes-ao-paciente/passo-a-passo-do-transplante-de-medula-ossea-tmo/>].
4. Castro Jr CGd, Sul UFdRGd, Gregianin LJ, Sul UFdRGd, Brunetto AL, Sul UFdRGd. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. *Jornal de Pediatria*. 2001;77:345-60.
5. Maiolino A, Magalhães RJP. Mieloma Múltiplo e insuficiência renal. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2007;29(1).
6. Ribeiro CMC, Marchiori E, Rodrigues R, Gasparetto E, Souza Júnior AS, Escuissato D, et al. Edema pulmonar hidrostático: aspectos na tomografia computadorizada de alta resolução. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2006;32(6):515-22.
7. Schettino GPP, Reis MAS, Galas F, Park M, Franca S, Okamoto V. Ventilação mecânica não invasiva com pressão positiva. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2007;33(suppl 2):92-105.
8. Nascimento CAD, Cartaxo CMB, Lopes KADM, Bushatsky M, Batista AF. Leucemia Mieloide Aguda (LMA): as condições psicológicas do paciente adulto. *Psicologia em Revista*. 2016;22(2):336.
9. Ruiz MA, Paulo UdS, Barros JCA, Misericórdia SCd, Santucci R, Paula HS, et al. O transplante de células-tronco hematopoéticas na leucemia linfóide crônica, uma proposta do I Encontro de Diretrizes do Transplante de Medula Óssea da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, Rio de Janeiro 2009. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2023;32:91-6.
10. Araújo LHDL, Victorino APODS, Melo ACD, Assad DX, Lima DS, Alencar DRD, et al. Linfoma Não-Hodgkin de Alto Grau - Revisão da Literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2008;54(2):175-83.
11. Braggio E, Câncer INd, Renault IZ, Câncer INd. Alterações moleculares no Mieloma Múltiplo. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2023;29:10-6.
12. Tabak DG, Vicente CS, Pereira SCM, Cemo/Inca, Nogueira MC, Cemo/Inca. Transplante de célula-tronco hematopoética para síndrome mielodisplásica. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2023;32:66-70.
13. Khaddour K, Hana CK, Mewawalla P. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 2023.
14. Vigorito AC, Campinas UEd, Souza CA, Campinas UEd. Transplante de células-tronco hematopoéticas e a regeneração da hematopoese. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2023;31:280-4.
15. Compatibilidade HLA 2023 [Available from: <https://ameo.org.br/compatibilidade-hla/>].
16. Izu M, Silvino ZR, Santos LMD, Balbino CM. Cuidados de enfermagem em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoética: Protocolo de revisão de escopo. *Research, Society and Development*. 2020;9(7):e575974381.
17. Paton EJA, Coutinho MA, Voltarelli JC. Diagnóstico e tratamento de complicações agudas do transplante de células progenitoras hematopoéticas. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2000;33(3):264-77.

18. Barban JB, Paulo UFdS, <http://orcid.org/0000-0002-7731-0061>, Simões BP, Paulo UdS, <http://orcid.org/0000-0003-4508-8934>, et al. Consenso Brasileiro de Nutrição em Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas: Adultos. *einstein* (São Paulo). 2023;18.
19. O significado clínico da compatibilidade do alelo do antígeno leucocitário humano (HLA) em pacientes que recebem um transplante de medula de doadores não aparentados sorologicamente compatíveis com HLA-A, HLA-B e HLA-DR | *Sangue* | Sociedade Americana de Hematologia. 2002.
20. Nucci M, Maiolino A. Infecções em transplante de medula óssea. *Medicina* (Ribeirão Preto). 2000;33(3):278-93.
21. Center ACC. Entenda os tipos de transplante de medula óssea: autólogo e alogênico | A.C.Camargo Cancer Center. 2019.
22. Pereira NF, Oliveira DCM, Torres M, Rodrigues CA, Alencar ISB, Salomão I, et al. Seleção de doador de medula óssea ou sangue periférico. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2010;32:03-5.
23. Fonseca RB, Secoli SR. Medicamentos utilizados em transplante de medula óssea: um estudo sobre combinações dos antimicrobianos potencialmente interativos. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2008;42(4):706-14.
24. Massumoto C, Mizukami S. Transplante autólogo de medula óssea e imunoterapia pós-transplante. *Medicina* (Ribeirão Preto). 2000;33(4):405-14.
25. Gasparetto EL, Ono SE, Escuisato DL, Souza CA, Rocha GDM, Inoue C, et al. Tomografia computadorizada de alta resolução nas complicações pulmonares pós-transplante de medula óssea: ensaio iconográfico. *Radiologia Brasileira*. 2005;38(6):439-45.
26. Barbas C, Ísola A, Farias... A. Recomendações brasileiras de ventilação mecânica 2013. Parte I. 2014.
27. Figueiredo FCAL. Complicações pulmonares relacionadas ao transplante de medula óssea.
28. Órdenes D N. HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA, DESAFÍO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO. *Neumología Pediátrica*. 2016;11(4):180-4.
29. Oliveira PMN, Oliveira PN, Zanetti NM. Uso da ventilação não invasiva como recurso da fisioterapia respiratória pediátrica. <https://periodicosufjfbr/indexphp/hurevista>. 2016.
30. Oliveira Jd, Benedik F, Silvestre... L. Ventilação não invasiva no paciente asmático agudizado em unidade de terapia intensiva/Noninvasive ventilation in patient asthmatics activated in intensive therapy 2020.
31. Pissulin FDM, Guimarães A, Kroll LB, Cecílio MJ. Utilização da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) durante atividade física em esteira ergométrica em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC): comparação com o uso de oxigênio. *Jornal de Pneumologia*. 2002;28(3):131-6.
32. Carvalho WBD, Johnston C. Efeitos da ventilação não-invasiva com pressão positiva no edema agudo de pulmão cardiogênico. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2006;52(4):193-.

5 ARTIGO

PERFIL DO PACIENTE SUBMETIDO A VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO INVASIVA APÓS TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

Marine Rosa de Souza ¹, Daniel Tassinari Felber ², Rodrigo Della Mía Plentz ³, Jociane Schardong ⁴, Paula Maria Eidt Rovedder ⁵

¹ Fisioterapeuta no Hospital Divina Providência, mestranda no Programa de Pós Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brasil

² Fisioterapeuta na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, mestre pelo Programa de Pós Graduação em Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Brasil

³ Fisioterapeuta, coordenador do serviço de fisioterapia da Santa Casa de Porto Alegre, professor e orientador do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Brasil

⁴ Fisioterapeuta, líder de pesquisa na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, professora do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Brasil

⁵ Fisioterapeuta, orientadora de mestrado e doutorado e professora do Programa de Pós Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brasil

RESUMO

O Transplante de Medula Óssea (TMO) é um método de tratamento utilizado nas doenças hematológicas, oncohematológicas, imunológicas e hereditárias. Consiste na infusão, por via endovenosa, de células progenitoras do tecido hematopoiético com objetivo de reestabelecer a medula óssea doente. O paciente passa por regime de condicionamento com altas doses de

quimioterapia e/ ou radioterapia. Na fase de aplasia, o paciente necessita da reposição dos componentes sanguíneos através da infusão de grandes volumes de hemoderivados. Além disso, a hidratação severa para minimizar a toxicidade dos quimioterápicos, a nutrição parenteral total e as terapias medicamentosas administradas por via intravenosa causam uma sobrecarga hídrica no paciente que, ainda, pode estar combinada a disfunção cardíaca e renal. Todos esses fatores contribuem para uma complicação respiratória comum ao receptor de medula óssea: o edema pulmonar. A ventilação mecânica não invasiva (VNI) por pressão positiva, em conjunto com terapias medicamentosas, é amplamente recomendada pela literatura como tratamento para o edema pulmonar cardiogênico e não cardiogênico pelo seu efeito fisiológico positivo no sistema cardiopulmonar. Entretanto, pouco se sabe sobre o uso dessa terapia no tratamento de pacientes que desenvolvem edema pulmonar após o transplante de medula óssea. **Objetivo:** Analisar o perfil dos pacientes que necessitaram de VNI após o transplante de medula óssea e sua associação com os desfechos clínicos, a taxa de internação em UTI, a necessidade de VNI e a mortalidade. **Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo com base em análise de prontuários nos últimos 5 anos. **Resultados:** Foram avaliados os prontuários de 53 pacientes entre os anos de 2018 e 2022. A maioria dos pacientes (52,8%) foram submetidos ao transplante autólogo. O modo de VNI mais utilizado foi o CPAP (67,9 %). A comparação entre as contagens de células sanguíneas no dia da infusão e o dia do início da VNI foi significativamente menor no início do uso da VNI ($p < 0,001$) nas três variáveis sanguíneas analisadas nesses pacientes. Dos 53 pacientes submetidos a VNI, 17 (32,1%) precisaram ser internados na UTI e destes, 14 (26,4%) necessitaram de VMI. A mortalidade hospitalar foi de 24,5%, sendo que, dos 14 pacientes que foram submetidos a VM, 13 foram a óbito na internação hospitalar. **Conclusão:** A fase do transplante foi diretamente relacionada às complicações pulmonares e a necessidade do uso de VNI. Não houve diferença significativa entre o tipo de transplante e a necessidade da terapia, entretanto o transplante alogênico apresentou maior relação com desfechos desfavoráveis nesses pacientes. O uso de VMI foi significativamente associado com a maior mortalidade. O uso de VNI pode estar relacionado a um melhor prognóstico.

ABSTRACT

Bone Marrow Transplant (BMT) is a treatment method used for hematological, oncohematological, immunological, and hereditary diseases. It consists of the infusion, through intravenous route, of progenitor cells from the hematopoietic tissue with the aim of restoring the diseased bone marrow. The patient undergoes a conditioning regimen with high doses of chemotherapy and/or radiotherapy. During the aplasia phase, the patient requires replacement of blood components through the infusion of large volumes of blood derivatives. In addition, severe hydration to minimize the toxicity of chemotherapy, total parenteral nutrition, and intravenous drug therapies cause fluid overload in the patient, which may also be combined with cardiac and renal dysfunction. All these factors contribute to a common respiratory complication in bone marrow recipients: pulmonary edema. Non-invasive positive pressure ventilation (NPPV), in conjunction with drug therapies, is widely recommended in the literature as a treatment for both cardiogenic and non-cardiogenic pulmonary edema due to its positive physiological effect on the cardiopulmonary system. However, little is known about the use of this therapy in the treatment of patients who develop pulmonary edema after bone marrow transplantation. **Objective:** To analyze the profile of patients who required NPPV after bone marrow transplantation and its association with clinical outcomes, ICU admission rate, need for NPPV, and mortality. **Materials and methods:** This is a retrospective cohort study based on medical record analysis over the past five years. **Results:** The medical records of 53 patients between the years 2018 and 2022 were evaluated. The majority of patients (52.8%) underwent autologous transplantation. The most commonly used mode of NPPV was CPAP (67.9%). The comparison between blood cell counts on the day of infusion and the day of NPPV initiation was significantly lower at the start of NPPV use ($p < 0.001$) for the three blood variables analyzed in these patients. Of the 53 patients undergoing NPPV, 17 (32.1%) needed to be admitted to the ICU, and of these, 14 (26.4%) required invasive mechanical ventilation (IMV). Hospital mortality was 24.5%, with 13 out of the 14 patients who underwent IMV dying during hospitalization. **Conclusion:** The transplant phase was directly related to

pulmonary complications and the need for NPPV use. There was no significant difference between the type of transplant and the need for therapy, however, allogeneic transplantation showed a higher association with unfavorable outcomes in these patients. The use of IMV was significantly associated with higher mortality. The use of NPPV may be related to a better prognosis.

INTRODUÇÃO

O Transplante de Medula Óssea (TMO) é um método de tratamento utilizado nas doenças hematológicas, oncohematológicas, imunológicas e hereditárias. Consiste na infusão, por via endovenosa, de células progenitoras do tecido hematopoiético com objetivo de reestabelecer a medula óssea doente, de um doador previamente selecionado, em um receptor devidamente condicionado (1). O transplante pode ser autólogo (o paciente doa para ele mesmo) ou alogênico (o paciente recebe a medula de um doador compatível) (2).

Antes da infusão, o receptor passa por um regime de condicionamento com altas doses de quimioterapia e/ ou radioterapia, com objetivo de destruir a medula óssea doente e abrir espaço para uma nova sem rejeitá-la. Logo após a infusão, o paciente passa por uma fase crítica denominada aplasia medular (3).

A aplasia medular é caracterizada pela queda de todas as contagens sanguíneas (leucócitos, hemácias e plaquetas), fazendo com que o paciente necessite da reposição desses componentes através da infusão de grandes volumes de hemoderivados com o intuito de manter as contagens em valores minimamente seguros (4).

Além disso, a hidratação severa para minimizar a toxicidade dos quimioterápicos, a nutrição parenteral total devido à dificuldade de alimentação

oral na presença de mucosite grave (5) e as terapias medicamentosas administradas por via intravenosa, causam uma sobrecarga hídrica no paciente que, ainda, pode estar combinada as disfunções cardíaca e renal, secundárias a quimioterapia e imunossupressão prévia (6).

Todos esses fatores contribuem para uma complicação respiratória comum ao receptor de medula óssea: o edema pulmonar. Esse extravasamento de líquido para o alvéolo pode ser resultado do aumento da pressão hidrostática capilar, aumento da permeabilidade capilar ou a combinação de ambos (6,7).

A ventilação mecânica não invasiva (VNI) por pressão positiva, em conjunto com terapias medicamentosas, é amplamente recomendada pela literatura como tratamento para o edema pulmonar cardiogênico e não cardiogênico pelo seu efeito fisiológico positivo no sistema cardiopulmonar (8). Entretanto, pouco se sabe sobre o uso dessa terapia no tratamento de pacientes que desenvolvem edema pulmonar após o transplante de medula óssea.

Dessa forma o objetivo do estudo foi analisar o perfil dos pacientes que necessitaram de VNI após o transplante de medula óssea e sua associação com os desfechos clínicos, a taxa de internação em UTI, a necessidade de VNI e a mortalidade.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo com base em análise de prontuários nos últimos cinco anos. A análise foi feita no Hospital Dom Vicente Scherer da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, através de prontuário eletrônico no sistema Tasy, com base nos registros de evolução e exames laboratoriais. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (IMSCPOA) pelo número 5.512.618.

Os critérios de inclusão foram pacientes submetidos a VNI após o TMO no período de 5 anos, com idade entre 18 e 70 anos, do sexo feminino e masculino, nos dois tipos de transplante: autólogo e alogênico (aparentado e não aparentado). Os dados coletados foram: sexo, idade, diagnóstico, tipo de transplante, contagens sanguíneas (plaquetas, leucócitos e hemoglobina) um dia após a infusão e no dia de início da VNI, intervalo de dias entre a infusão e o início da VNI, tempo de internação e desfecho. Todos os dados foram armazenados em uma tabela de Excel.

Foram excluídos do estudo pacientes submetidos a VNI por complicações tardias após o TMO e pacientes com prontuário incompleto que impossibilitou a identificação dos dados.

Os desfechos analisados foram: necessidade de cuidados intensivos, necessidade de ventilação mecânica invasiva, tempo de permanência na unidade de terapia intensiva, tempo de internação hospitalar, mortalidade hospitalar e mortalidade em 1 anos após a alta hospitalar.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os resultados foram expressos por meio de frequências absolutas e relativas (porcentagens) para as variáveis categóricas ou medidas de tendência central e dispersão (média e desvio-padrão ou mediana e amplitude interquartilica) para as variáveis numéricas. Para comparar medianas, o teste de Mann-Whitney foi utilizado. Na comparação de proporções, os testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher foram aplicados.

A comparação das contagens sanguíneas entre os dois momentos (infusão e início da VNI) foi avaliada pelo teste t-student para amostras pareadas (distribuição simétrica) ou Wilcoxon (distribuição assimétrica).

Foram considerados estatisticamente significativos valores de p menores de 0,05 ($p < 0,05$). As análises estatísticas foram realizadas no software estatístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 27.0.

RESULTADOS

Foram avaliados os prontuários de 53 pacientes entre os anos de 2018 e 2022. A média de idade dos pacientes do estudo foi de $52,1 \pm 12,8$ (DP) anos e 58,5% dos pacientes eram do sexo feminino. Foram identificados nove diagnósticos diferentes, sendo o mieloma múltiplo o principal diagnóstico encontrado (28,3%) e a maioria dos pacientes (52,8%) foram submetidos ao transplante autólogo. Majoritariamente a compatibilidade das células foi de 100% em 90,6% dos pacientes e o modo de VNI mais utilizado nos pacientes foi o CPAP (67,9%). A mediana de dias entre a infusão das células e o início do uso da VNI foi de 9 dias (Tabela 1).

A tabela 2 apresenta a comparação das contagens sanguíneas entre os dois momentos (infusão e início da VNI). A comparação entre as contagens de células sanguíneas no dia da infusão e o dia do início da VNI foi significativamente menor no início do uso da VNI ($p < 0,001$) nas três variáveis sanguíneas analisadas nesses pacientes: plaquetas, leucócitos e hemoglobina.

Comparação entre as contagens de células sanguíneas no dia da infusão e o dia do início da VNI foi significativamente menor no início do uso da VNI ($p < 0,001$) nas três variáveis sanguíneas analisadas nesses pacientes: plaquetas, leucócitos e hemoglobina.

A tabela 3 demonstra a necessidade de cuidados intensivos, tempo de internação e mortalidade nos pacientes submetidos a TMO. Dos 53 pacientes submetidos a VNI, 17 (32,1%) precisaram ser internados na UTI e destes, 14 (26,4%) necessitaram de VMI. A mortalidade hospitalar foi de 24,5%, sendo que, dos 14 pacientes que foram submetidos a VM, 13 foram a óbito na

internação hospitalar. A mortalidade após um ano de alta hospitalar foi de 7,5% nesta amostra.

A associação entre a necessidade de cuidados intensivos, tempo de permanência em UTI, uso de ventilação mecânica intensiva, tempo de internação, tipo de TMO e a mortalidade hospitalar de pacientes submetidos a TMO está demonstrada na tabela 4. A mortalidade hospitalar foi significativamente maior naqueles pacientes que necessitaram internação na UTI e uso de VMI no período do transplante ($p < 0,001$). Não houve associação entre o tipo de TMO realizado nesta amostra de pacientes

A tabela 5 analisa os desfechos clínicos, tempo de internação e mortalidade associados com o tipo de TMO realizado nos pacientes. Observamos que o tempo de internação foi significativamente associado a mortalidade nos pacientes que realizaram TMO do tipo alogênico ($p < 0,001$). Demais variáveis não apresentaram associação significativas com o tipo de TMO realizado nesta amostra de pacientes.

DISCUSSÃO

Nosso estudo teve como objetivo identificar o perfil do paciente submetido a ventilação não invasiva após o transplante de medula óssea. De acordo com nossos achados, o tipo de tipo de transplante (autólogo ou alogênico) não foi o principal determinante para o uso da terapia. Nossa amostra foi composta por 53 pacientes, e a diferença entre o tipo de transplante foi de apenas 2,8% (52,8% submetidos ao transplante autólogo e 47,2% submetidos ao transplante alogênico).

Ainda assim, o transplante autólogo foi prevalente, o que pode ser explicado pela frequência dos diagnósticos: dentre os nove diagnósticos identificados, 28,3% eram mieloma múltiplo e, pacientes com este diagnóstico são candidatos ao transplante autólogo. Foi possível identificar, também, que as mulheres (58,5%) são mais submetidas a terapia em relação aos homens (41,5%) e que todas a amostra tinha idade igual ou superior a 40 anos.

A mediana de dias para o início do uso da terapia foi igual nos dois tipos de transplantes, 9 dias (D+9), o que nos leva a pensar que o fator mais determinante para necessidade de VNI é a fase do transplante que se encontra o paciente. No D+9 o paciente está numa fase crítica chamada aplasia medular.

Na fase pré transplante o paciente passa pelo condicionamento, que é o preparo para o recebimento das células saudáveis. Durante o condicionamento, o paciente é submetido a altas doses de quimioterapia e em alguns casos radioterapia, com o objetivo de destruir todas as células imunes para o recebimento de uma nova medula óssea (10).

Após o último ciclo de quimioterapia da fase de condicionamento o paciente está apto a receber a nova medula saudável. Esse procedimento é realizado por meio de um cateter como se fosse uma transfusão de sangue. O dia da infusão é denominado "D zero". Logo após a infusão, no período pós transplante, acontece a aplasia medular. Essa fase é caracterizada pela queda no número de todas as contagens sanguíneas (plaquetas, leucócitos e hemoglobina) (9,10). Em nosso estudo, observamos que nesta fase os pacientes necessitaram de maior intervenção com uso de VNI.

O condicionamento promove a queda na produção de todas as células sanguíneas, as doentes e as saudáveis. A queda no número das células de defesa, principalmente dos neutrófilos (um tipo de leucócito) deixa o paciente sujeito a vários tipos de infecções: fungos, bactérias e vírus. Nesta etapa o organismo fica incapaz de se defender dessas infecções, necessitando, assim, de muitos antibióticos (11).

Além disso, enquanto as células transplantadas não são capazes de produzir as células sanguíneas em quantidade adequada, o paciente necessita de suporte por meio das transfusões de concentrado de hemoglobina e plaquetas. O controle de líquidos nessa fase é rigoroso para que a equipe possa avaliar a função renal, que pode sofrer com a sobrecarga hídrica (12). Redução de hemoglobina, plaquetopenia e sobrecarga hídrica podem ser fatores determinantes para disfunção respiratória com necessidade de instalação de VNI com objetivo de minimizar o trabalho respiratório. De acordo

com Afessa et. al (13); as complicações pulmonares ocorrem em 40 a 60% dos pacientes que sofrem o transplante de medula, resultando no óbito de 10 a 40% dos doentes, e podem ser classificadas em infecciosas e não-infecciosas. Os principais diagnósticos são o edema pulmonar, a hemorragia alveolar e as pneumonias virais, bacterianas e fúngicas.

Mancuzo et. al (6), demonstraram em revisão sistemática que o edema pulmonar é a complicação respiratória não infecciosa mais precoce nesses pacientes que sofrem TMO, e apontam como principais fatores para essa complicação a infusão de grande quantidade de líquidos intravenosos e a irradiação utilizada no condicionamento, onde ambos estão associados a edema hidrostático.

O estudo de Blua et. al (14) apresentou o edema pulmonar como a principal complicação respiratória não infecciosa e associou esta complicação a combinação de fatores. Menciona, ainda, a administração de grandes volumes de fluidos endovenosos durante o condicionamento por quimioterapia, toxicidade pulmonar induzida por drogas e as transfusões de grandes volumes de hemoderivados como os principais fatores determinantes para o surgimento desta complicação respiratória. Os achados desses três estudos corroboram com nossa amostra que apresentou edema pulmonar como a complicação pulmonar mais prevalente.

A comparação das contagens sanguíneas entre os dois momentos analisados no nosso estudo, dia da infusão e início da VNI, mostra uma queda abrupta nas células de defesa, acarretada pelo regime de condicionamento. Essa queda aumenta o risco de infecções por vírus, bactérias e fungos, o que leva a necessidade do uso de antibioticoterapia, antifúngicos e antivirais de forma profilática (11)

A manutenção das contagens sanguíneas através da transfusão de hemoderivados também é necessária para o controle desses pacientes durante todo o processo do TMO. O Ministério da Saúde (2010) recomenda que pacientes com plaquetopenia por falência medular, a transfusão de concentrado de plaquetas deve ser realizada quando a contagem plaquetária estiver $\leq 10.000/\mu\text{L}$ na ausência de fatores de ricos ou se \leq a $20.000/\mu\text{L}$ na

presença de fatores associados a eventos hemorrágicos. E a transfusão de concentrado de hemácias será indicado quando os níveis de Hb forem ≤ 7 g/dL ou estiverem entre 7 - 10g/dL a depender do quadro clínico geral do paciente. Nosso estudo demonstrou que os níveis de contagens sanguíneas no momento do início do uso da VNI estavam em valores semelhantes aos indicados para necessidade de transfusão: 13.000 μ /L nas contagens plaquetárias e 7,88 g/dL \pm 1,39 (DP) nos níveis de Hb. Vale ressaltar que os exames que tivemos acesso referente aos prontuários analisados não foram capazes de detectar contagens de plaquetas com valores inferiores a 5.000 μ /L, demonstrando apenas que estes eram inferiores a esse número, sem especificar o quanto.

A taxa média anual de pacientes que recebem TMO e necessitam de UTI é 15,7%. O motivo mais comum de internação na UTI é a insuficiência respiratória e taxa de mortalidade quando há necessidade de VMI é superior a 80% (15). Estudos prévios mostraram que a necessidade de UTI e o uso de VMI esteve relacionado com maiores taxas de mortalidade.

Huynh et al (16) descreveu uma mortalidade de 53% nos pacientes que necessitaram de UTI. Este mesmo estudo destacou que nos pacientes submetidos ao transplante alogênico que necessitaram de VMI e uso de vasopressor, a mortalidade foi de 100%. No estudo realizado por Jenkins et al (17), a taxa de mortalidade dos pacientes admitidos na UTI foi de 55%. No grupo de pacientes de necessitou de VMI e vasopressor a mortalidade foi de 71%. Em nosso estudo 17 (32,1%) pacientes precisaram ser internados na UTI e destes, 14 (26,4%) necessitaram de VMI. A mortalidade hospitalar foi de 24,5%, sendo que, dos 14 pacientes que foram submetidos a VM, 13 foram a óbito na internação hospitalar. Demonstrando que a mortalidade hospitalar foi significativamente maior naqueles pacientes que necessitaram internação na UTI e uso de VMI no período do transplante ($p < 0,001$). A mortalidade após um ano de alta hospitalar foi de 7,5% nesta amostra.

O uso de VNI pode estar relacionado a um melhor prognóstico no tratamento da disfunção ventilatória por edema pulmonar. Rabitsch et al (18) analisaram a eficácia do uso da VNI em 35 pacientes ainda na unidade de transplante de medula. O estudo comparou um grupo de 47 pacientes que

foram intubados e submetidos a VMI inicialmente com o grupo de pacientes que utilizou VNI como terapia inicial. Dos 47 pacientes que foram submetidos a VMI, nenhum sobreviveu. No grupo que utilizou VNI como terapia inicial, 7 sobreviveram até a alta hospitalar.

Outro estudo que avaliou 157 pacientes com doenças hematológicas admitidos na UTI por disfunção ventilatória (19). O estudo mostrou que 47 pacientes foram intubados nas primeiras 24 horas e 38 receberam VNI inicialmente. Destes, 26 foram subsequentemente intubados e 12 responderam a VNI. Os pacientes que deixaram de responder a VNI tiveram maior mortalidade na UTI (66,7% versus 16,7%; $p= 0,004$). O estudo concluiu que a intubação a qualquer momento durante o cuidado intensivo esteve relacionada a maior mortalidade. No nosso estudo, 75% dos pacientes utilizaram apenas VNI e sobreviveram até a alta hospitalar.

Estudos anteriores apontaram que o transplante alogênico está relacionado com piores prognósticos quando comparado ao transplante autólogo, e nosso estudo acompanha essa informação. Um estudo espanhol de 2015 (20) analisou 228 pacientes que receberam TMO, destes 127 foram submetidos ao transplante autólogo e 101 receberam o transplante alogênico. Dos 24 pacientes que foram internados na UTI, 22 eram de transplante alogênico e 2 de transplante autólogo. A taxa de mortalidade na UTI foi de 83,3% e todos os pacientes que necessitaram de VMI morreram durante a internação na UTI. Huynh et al (16) descreveram que o transplante autólogo está associado a maior sobrevivência na alta da UTI em relação ao alogênico (61% versus 38%) e por pelo menos 6 meses após a admissão na UTI (31% versus 13%).

Na análise do tipo de transplante, nosso estudo demonstrou que o tempo de internação foi significativamente associado a mortalidade nos pacientes que realizaram TMO do tipo alogênico ($p<0,001$).

Nosso estudo apresentou algumas limitações. Trata-se de um estudo retrospectivo e nesses estudos é necessária coleta de dados de prontuários, alguns registros de pacientes foram realizados de forma incompleta; a falta de padronização nas evoluções foi um agravante que dificultou a coleta de dados,

nesses dois casos os pacientes foram excluídos da nossa análise. Além disso, o estudo foi realizado em um centro único, permitindo descrever as características e os desfechos de uma amostra pequena de pacientes.

CONCLUSÃO

Nosso estudo demonstra que a fase do transplante de aplasia medular foi diretamente relacionada às complicações pulmonares e a necessidade do uso de VNI. Não houve diferença significativa entre o tipo de transplante e a necessidade da terapia, entretanto o transplante alogênico apresentou maior relação com desfechos desfavoráveis nesses pacientes. O uso de VMI foi significativamente associado com a maior mortalidade. O uso de VNI pode estar relacionado a um melhor prognóstico nesses pacientes. Estudos futuros, idealmente multicêntricos, devem analisar esse perfil de paciente para que possa estabelecer protocolos de tratamento direcionados para esses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Voltarelli J, Pasquini R, ETT O. Transplante de células-tronco hematopoiéticas. São Paulo: Atheneu; 2009.
2. INCA. Transplante de células tronco - hematopoéticas. In: Ações de enfermagem para o controle do câncer. 3a edição. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2008. p. 472–504.
3. Passo a Passo do Transplante [Internet]. Ameo. Disponível em: <https://ameo.org.br/paciente/informacoes-ao-paciente/passo-a-passo-do-transplante-de-medula-ossea-tmo/>

4. Paton EJA, Coutinho MA, Voltarelli JC. Diagnósticos e tratamento de complicações agudas do transplante de células progenitoras hematopoéticas. *Medicina (Ribeirao Preto Online)*. 2000 Sep 30;33(3):264.
5. Barban JB, Simões BP, Moraes BD, Anunciação CR, Rocha CS, Pintor DC, et al. Consenso Brasileiro de Nutrição em Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas: Adultos. *einstein (São Paulo)*. 2020;18:eAE4530. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AE4530
6. Mancuzo EV, Neves MA, Bittencourt H, de Rezende NA. [Complicações pulmonares não infecciosas após transplante de células-tronco hematopoiéticas]. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2010 set-out;16(5):815-828. DOI: 10.1016/s0873-2159(15)30074-x. PMID: 20927497.
7. Ribeiro CMC, Marchiori E, Rodrigues R, Gasparetto E, Souza Júnior AS, Escuissato D, et al. Edema pulmonar hidrostático: aspectos na tomografia computadorizada de alta resolução. *J bras pneumol* [Internet]. 2006Nov;32(6):515–22. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132006000600008>
8. Schettino GPP, Reis MAS, Galas F, Park M, Franca S, Okamoto V. Ventilação mecânica não invasiva com pressão positiva. *J bras pneumol* [Internet]. 2007Jul; 33:92–105. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132007000800004>
9. Bazinet A, Popradi G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Curr Oncol*. 2019;26(3):187–91.
10. Maedler-Kron C, Marcus VA, Michel RP. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Pathology of Transplantation*. 2016 Sep 16:401–49. doi: 10.1007/978-3-319-29683-8_10. PMID: PMC7124099.11. Fonseca RB, Secoli SR. Medicamentos utilizados em transplante de medula óssea: um estudo sobre combinações dos antimicrobianos potencialmente interativos. *Rev esc enferm USP* [Internet]. 2008Dec;42(4):706–14. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0080-6234200800040001>
12. Maiolino A, Magalhães RJP. Mieloma Múltiplo e insuficiência renal. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2007Jan;29(1):86–91. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842007000100016>
13. Afessa B, Peters SG. Chronic lung disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Chest Med* 2005; 26(4):571 -586
14. Blua, Ariel Eduardo, et al. "Complicações Respiratórias no Transplante de Médula Ósea. Nossa Experiência." *Revista Americana de Medicina Respiratória* 7.1 (2007): 3-
15. Afessa B, Azoulay E. Critical care of the hematopoietic stem cell transplant recipient. *Crit Care Clin*. 2010 Jan;26(1):133–50
16. Huynh TN, Weigt SS, Belperio JA, Territo M, Keane MP. Outcome and Prognostic Indicators of Patients with Hematopoietic Stem Cell Transplants Admitted to the Intensive Care Unit. *J Transplant*. 2009;2009:1–8
17. Jenkins P, Johnston LJ, Pickham D, Chang B, Rizk N, Tierney DK. Intensive Care Utilization for Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Nov 1;21(11):2023–7
18. Rabitsch W, Staudinger T, Locker GJ, Köstler WJ, Laczika K, Frass M, Knoebl P, Greinix HT, Kalhs P, Keil F. Respiratory failure after stem cell transplantation: improved outcome with non-invasive ventilation. *Leuk Lymphoma*. 2005 Aug;46(8):1151-7. doi: 10.1080/10428190500097649. PMID: 16085555
19. Barreto LM, Torga JP, Coelho SV, Nobre V. Principais características observadas em pacientes com doenças hematológicas admitidos em unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. *Rev bras ter intensiva* [Internet]. 2015Jul;27(3):212–9. Available from: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20150034>
20. Corcía Palomo Y, Knight Asorey T, Espigado I, Martín Villén L, Garnacho Montero J. Mortality of Oncohematological Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation Admitted to the Intensive Care Unit. In: *Transplantation Proceedings*. Elsevier USA; 2015. p. 2665–6

Tabela 1 – Caracterização da amostra

Variáveis	n=53
Idade (anos) – média ± DP	52,1 ± 12,8
Sexo – n(%)	
Feminino	31 (58,5)
Masculino	22 (41,5)
Diagnóstico – n(%)	
Mieloma Múltiplo	15 (28,3)
Leucemia Mielóide Aguda	10 (18,9)
Leucemia Linfoblástica Aguda	7 (13,2)
Linfoma Hodgkin	3 (5,7)
Linfoma não Hodgkin	2 (3,8)
Síndrome mielo displásica	5 (9,4)
Linfoma grande células B	6 (11,3)
Mielofibrose	2 (3,8)
Linfoma manto	3 (5,7)
Tipo de TMO – n(%)	
Autólogo	28 (52,8)
Alogênico	25 (47,2)
Compatibilidade – n(%)	
100%	48 (90,6)
50%	1 (1,9)
Não Aparentado	2 (3,8)

Não Consta	2 (3,8)
Modo VNI – n(%)	
BIPAP	17 (32,1)
CPAP	36 (67,9)
Dias da infusão até o início da VNI – mediana (P25 – P75)	9 (5 – 12)

Tabela 1 - VNI: Ventilação mecânica não invasiva; TMO transplante de medula óssea; DP: desvio padrão; BIPAP: bi-level positive airway pressure; CPAP: continuous positive airway pressure.

Tabela 2 – Comparação das contagens sanguíneas entre os dois momentos (infusão e início da VNI)

Variáveis	Infusão	Início da VNI	P
	Mediana (P25 – P75)	Mediana (P25 – P75)	
Plaquetas	73.000 (23.500 – 119.000)	13.000 (6.000 – 34.500)	<0,001
Leucócitos	2.430 (500 – 5.550)	220 (55 – 1.880)	<0,001
Hemoglobina*	9,49 ± 2,35	7,88 ± 1,39	<0,001

* descrita por média ± desvio padrão

Tabela 2- VNI: Ventilação não invasiva

Tabela 3 – Desfechos

Variáveis	n=53
UTI – n(%)	
Sim	17 (32,1)
Não	36 (67,9)
Dias de UTI – mediana (P25 – P75)	8 (2 – 17)
VM – n(%)	
Sim	14 (26,4)
Não	39 (73,6)
Dias de VM – mediana (P25 – P75)	5 (2 – 14)
Tempo de internação - mediana (P25 – P75)	32 (24 – 45)
Mortalidade hospitalar – n(%)	
Sim	13 (24,5)
Não	40 (75,5)
Mortalidade após 1 ano de alta hospitalar – n(%)	
Sim	3/40 (7,5)
Não	37/40 (92,5)

Tabela 3- UTI: Unidade de terapia intensiva; VM: Ventilação mecânica invasiva.

Tabela 4 – Associações com mortalidade hospitalar

Variáveis	Mortalidade hospitalar		p
	Sim	Não	
	(n=13)	(n=40)	
UTI – n(%)			<0,001
Sim	12 (92,3)	5 (12,5)	
Não	1 (7,7)	35 (87,5)	
Dias de UTI – mediana (P25 – P75)	7 (2 – 15)	8 (3 – 29)	0,574
VM – n(%)			<0,001
Sim	12 (92,3)	2 (5,0)	
Não	1 (7,7)	38 (95,0)	
Dias de VM – mediana (P25 – P75)	4 (2 – 13)	19 (12 – 26)	0,132
Tempo de internação - mediana (P25 – P75)	40 (18 – 53)	30 (26 – 43)	0,967
Tipo de TMO – n(%)			0,382
Autólogo	5 (38,5)	23 (57,5)	
Alogênico	8 (61,5)	17 (42,5)	

Tabela 4 - UTI: Unidade de terapia intensiva; VM: Ventilação mecânica invasiva; TMO: Transplante de medula óssea.

Tabela 5 – Associações com o tipo de TMO

Variáveis	Autólogo (n=28)	Alogênico (n=25)	P
Dias da infusão até o início da VNI – mediana (P25 – P75)	9 (5 – 11)	9 (5 – 15)	0,624
UTI – n(%)			0,144
Sim	6 (21,4)	11 (44,0)	
Não	22 (78,6)	14 (56,0)	
Dias de UTI – mediana (P25 – P75)	3 (2 – 14)	9 (6 – 18)	0,180
VM – n(%)			0,237
Sim	5 (17,9)	9 (36,0)	
Não	23 (82,1)	16 (64,0)	
Dias de VM – mediana (P25 – P75)	2 (2 – 16)	11 (3 – 15)	0,518
Tempo de internação - mediana (P25 – P75)	26 (22 – 36)	42 (29 – 56)	<0,001
Mortalidade após 1 ano de alta hospitalar – n(%)			0,069
Sim	0/23 (0,0)	3/17 (17,6)	
Não	23/23 (100,0)	14/17 (82,4)	

Tabela 5 - TMO: Transplante de medula óssea; UTI: Unidade de terapia intensiva; VM: Ventilação mecânica invasiva; VNI: Ventilação mecânica não invasiva.

6 CONCLUSÕES

Este trabalho teve o objetivo de analisar o perfil do paciente submetido a VNI após o TMO.

Os resultados da nossa amostra não demonstraram diferença significativa entre o tipo de transplante. Entretanto, nos dois tipos de TMO, a fase do transplante foi determinante para o surgimento do edema pulmonar e a necessidade de VNI. O transplante alogênico e a necessidade de UTI e VMI correlacionaram-se com desfechos desfavoráveis.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A VNI é benéfica aos pacientes submetidos ao TMO e é segura, quando aplicada de forma adequada, na fase de aplasia medular. A VNI demonstrou boa resposta a disfunção ventilatória, hipoxemia e desconforto respiratório nos pacientes que apresentaram edema pulmonar após o TMO.

A maioria dos pacientes que receberam a VNI não necessitaram de UTI e sobreviveram a internação, enquanto a maioria dos pacientes que precisaram de cuidados intensivos e VMI morreram na internação.

A VNI pode ser uma estratégia de prevenção às complicações respiratórias causadas pela fase de aplasia medular. É necessário um maior número amostral para analisar o uso de VNI profilática nesses pacientes, comparado a um grupo controle.

