

Cinthy Muniz Corrêa Rocha da Silva

**ANÁLISE DE CUSTO DOS PACIENTES ADULTOS SUBMETIDOS AO
TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO
PARA MIELOMA MÚLTIPLO, ALOGÊNICO PARA DOENÇAS MALIGNAS E
ANEMIA APLÁSICA SEVERA**

Dissertação apresentada à Faculdade
Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein
para obtenção do Título de Mestre em
Ciências da Saúde.

São Paulo
2024

Cinthy Muniz Corrêa Rocha da Silva

**ANÁLISE DE CUSTO DOS PACIENTES ADULTOS SUBMETIDOS AO
TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO
PARA MIELOMA MÚLTIPLO, ALOGÊNICO PARA DOENÇAS MALIGNAS E
ANEMIA APLÁSICA SEVERA**

Dissertação apresentada à Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Hamerschlag
Coorientadores: Dr. Leonardo Javier Arcuri e
Dra. Vanessa Damazio Teich

São Paulo
2024

Silva, Cinthya Muniz Corrêa Rocha da

Análise de custo dos pacientes adultos submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo para mieloma múltiplo, alogênico para doenças malignas e anemia aplásica severa / Cinthya Muniz Corrêa Rocha da Silva. -- São Paulo, 2024.
xii, 45 f.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Cost analysis of adult patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma, allogeneic for malignant diseases and severe aplastic anemia.*

1. Transplante de células-tronco hematopoéticas. 2. Custos e análise de custo. 3. Mieloma múltiplo. 4. Anemia aplástica. 5. Leucemia.

Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas

FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN

Coordenador do curso de pós-graduação: Prof. Dr. Luciano Cesar Pontes de Azevedo

Cinthy Muniz Corrêa Rocha da Silva

**ANÁLISE DE CUSTO DOS PACIENTES ADULTOS SUBMETIDOS AO
TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO
PARA MIELOMA MÚLTIPLO, ALOGÊNICO PARA DOENÇAS MALIGNAS E
ANEMIA APLÁSICA SEVERA**

Presidente da banca: Prof. Dr. Nelson Hamerschlag

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:

Dr. Fabio Pires de Souza Santos

Prof. Dr. Fernando Barroso Duarte

Dra. Dirce Capobianco

Membros suplentes:

Prof. Dr. Vanderson Geraldo Rocha

Dra. Andreza Alice Feitosa Ribeiro

Aprovada em: 20/09/2024.

Dedicatória

Dedico este estudo:

- Aos pacientes que sofrem com doenças de difícil tratamento e a todos que contribuíram por meio dos seus dados no desenvolvimento do estudo;
- A todos os centros transplantadores de medula óssea brasileiros pela luta diária em melhorar e salvar vidas;
- A minha primeira e amada sobrinha que chegou no mundo em 2023, Esther que desde tão pequena traz uma enorme alegria para o meu viver.

Agradecimentos

A Deus pela capacitação por meio do meu esforço e pelas misericórdias e amor que se renovam a cada manhã.

Ao meu primeiro e único amor, esposo e amigo Vinicius que em diversos momentos me apoiou.

Aos meus amados pais, Marcos e Eunice, irmão Marcos Paulo e cunhada Luana que seguraram nas minhas mãos mesmo distantes, por meio da oração e da palavra de incentivo.

Ao meu querido e amado orientador Prof. Dr. Nelson Hamerschlak pelas orientações em diversos momentos, contribuindo para o meu crescimento profissional e pessoal.

Aos meus queridos coorientadores Ma. Vanessa Damazio Teich e Dr. Leonardo Javier Arcuri que em diversos momentos deram a direção correta para a conclusão do trabalho.

Ao meu querido colega de trabalho economista Daniel Tavares Malheiro que me deu o apoio para a análise da dissertação, com diversos ensinamentos diários no processo do desenvolvimento do estudo.

Ao Hospital Israelita Albert Einstein por permitir que o estudo fosse realizado na instituição.

A todos os colegas do sexto andar do bloco A (onde está a Unidade de Transplante de Medula Óssea), Banco de Sangue e Histocompatibilidade do Hospital Israelita Albert Einstein.

Sumário

Dedicatória.....	v
Agradecimentos	vi
Lista de tabelas e quadros	viii
Lista de abreviaturas	ix
Resumo	xi
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 O que é e como é feito o transplante de células-tronco hematopoiéticas	2
1.2 Tendência nos condicionamentos do transplante de células-tronco hematopoiéticas	6
1.3 Complicações pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas	7
1.4 Por que estudar os custos em transplante de células-tronco hematopoiéticas?	10
1.5 Objetivo.....	13
2 MÉTODOS.....	14
2.1 Desenho do estudo	14
2.1.1 Critérios de inclusão.....	14
2.1.2 Critérios de exclusão.....	14
2.2 Desfechos	14
2.3 Variáveis independentes	15
2.4 Método de coleta e tratamento de dados	15
2.4.1 Tratamento dos dados	16
2.5 Tamanho amostral	16
2.6 Método de custeio por absorção	16
2.7 Análise estatística	17
2.8 Considerações éticas.....	18
2.8.1 Benefícios	18
2.8.2 Risco	19
2.8.3 Termo de consentimento	19
2.8.4 Confidencialidade.....	19
3 RESULTADOS.....	20
4 DISCUSSÃO.....	34
5 CONCLUSÕES.....	40
6 REFERÊNCIAS	41
Abstract	

Lista de tabelas e quadros

Quadro 1. Logística do haploidêntico e não aparentado	3
Quadro 2. Fonte de células no transplante de células-tronco hematopoiéticas.....	4
Quadro 3. Principais indicações do transplante de células-tronco hematopoiéticas e características	5
Quadro 4. Principais condicionamentos para doenças mieloides.....	7
Tabela 1. Doenças de base selecionadas.....	20
Tabela 2. Dados demográficos e transplante de células-tronco hematopoiéticas.....	21
Tabela 3. Custo mediano por categorias de serviços para mieloma múltiplo	22
Tabela 4. Análise multivariada do 1º transplante de células-tronco hematopoiéticas para mieloma múltiplo.....	22
Tabela 5. Custo mediano e sobrevida global para transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico	25
Tabela 6. Análise multivariada do transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico – D+40.....	27
Tabela 7. Dados demográficos e transplante de células-tronco hematopoiéticas para doenças mieloides.....	30
Tabela 8. Custo mediano por categorias de serviços para doenças mieloides.....	31
Tabela 9. Custo mediano para transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico aparentado 10x10, não aparentado 10x10 e haploidêntico para doenças mieloides	32
Tabela 10. Custo mediano para transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico aparentado 9x10 <i>versus</i> não aparentado 9x10 para doenças mieloides.....	33
Tabela 11. Dados de repasse médio do transplante de células-tronco hematopoiéticas do DATASUS.....	37

Lista de abreviaturas

AAS	Anemia aplásica severa
AIC	Informação de Akaike (<i>Akaike information criterion</i>)
ATG	<i>Antithymocyte globulin</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIBMTR	<i>Center for International Blood and Marrow Transplant Research</i>
CPSP	Células progenitoras de sangue periférico
Cy	Ciclofosfamida
DECH	Doença do enxerto contra o hospedeiro
ECP	<i>Extracorporeal photopheresis</i>
EUA	Estados Unidos da América
GVL	Enxerto contra leucemia (<i>Graft-versus-leukemia</i>)
Gy	<i>Gray</i>
HIAE	Hospital Israelita Albert Einstein
HLA	Antígenos leucocitários humanos (<i>Human leukocyte antigen</i>)
IIQ	Intervalo interquartil
JAK	<i>Janus quinase</i>
LGPD	Lei Geral de Proteção de Dados
LH	Linfoma de Hodgkin
LLA	Leucemia linfóide aguda
LMA	Leucemia mieloide aguda
LNH	Linfoma não-Hodgkin
MA	Mieloablativo
MM	Mieloma múltiplo
MMF	Micofenolato de mofetila
MO	Medula óssea
MRT	Mortalidade relacionada ao transplante
NMA	Não-mieloablativo
NMP	Neoplasias mieloproliferativas
PIB	Produto interno bruto
RIC	Intensidade reduzida
SCID	<i>Severe combined immunodeficiency</i>

SCUP	Sangue de cordão umbilical placentário
SG	Sobrevida global
SGH	Sistema de Gestão Hospitalar
SMD	Síndrome mielodisplásica
SOS	Síndrome de obstrução sinusoidal
TBI	Irradiação corporal total (<i>Total body irradiation</i>)
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoiéticas
TCTH-Alo	Transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico
TCTH-Auto	Transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo
TDABC	<i>Time-driven activity-based costing</i>
VOD	Veno-oclusiva hepática

Resumo

Introdução: O transplante de células-tronco hematopoiéticas implica na infusão de células-tronco em pacientes portadores de doenças malignas e não-malignas no intuito de reestabelecer o processo da hematopoiese e sistema imunológico. Com o aumento do uso do transplante haploidêntico com ciclofosfamida pós-procedimento, bussulfano intravenoso, tratamento da síndrome da obstrução sinusoidal hepática com difibrotide e um maior número de idosos transplantados, observou-se um aumento no custo do transplante. Entretanto, poucos estudos são publicados para custo em transplante, apesar de ser fundamental para aumentar a eficiência e uso racional de recursos pelo programa de transplante. **Objetivo:** Analisar o custo do 1º transplante de células hematopoiéticas dos pacientes adultos (≥ 18 anos), submetidos ao transplante autólogo, tendo como doença de base o mieloma múltiplo e transplante alogênico, com a indicação para as doenças malignas e anemia aplásica severa. **Métodos:** Estudo retrospectivo, observacional, coorte de custo dos pacientes adultos, submetidos ao 1º transplante alogênico, portadores de doenças malignas e anemia aplásica severa e para autólogos, o mieloma múltiplo. Período de análise de janeiro de 2010 a dezembro de 2021 dos tempos de seguimento avaliados no D+30 para o autólogo e no D+40, D+90 e D+365 para o alogênico. O método utilizado para análise de custo no hospital foi o custeio por absorção e o efeito da inflação foi eliminado com o uso da tabela de custos padrão do hospital vigente no mês de outubro de 2023. A moeda real foi convertida para dólar pela média dos valores mensais diários de 2023 (R\$ 4,99). **Resultados:** Dos 267 casos analisados, 182 (68%) foram para os transplantes alogênicos e 85 (32%) para autotransplante. O custo mediano total para o mieloma múltiplo no D+30 foi de \$ 19.704,34. Ao estratificar por categorias de serviço, os maiores ofensores foram os materiais: D+30 - \$ 12.432,87 e as diárias: D+30 - \$ 12.087,76. O custo mediano total para os alogênicos no período D+40 foi de \$ 64.985,90, D+90 foi de \$ 78.351,21 e D+365 foi de \$ 124.146,61. Deste grupo, a anemia aplásica severa teve o maior custo, com os respectivos valores: D+40 - \$ 182.952,14; D+90 - 182.952,14 e D+365 - \$ 185.746,21. **Conclusões:** O transplante autólogo teve um menor custo do que o alogênico. A anemia aplásica severa foi a doença que teve o maior custo dos transplantes alogênicos. Importante ressaltar que ao definir os custos e realizar avaliações comparativas entre opções terapêuticas auxilia nos primeiros passos para viabilizar uma alocação eficiente de recursos escassos.

Descritores: Transplante de células-tronco hematopoéticas; Custos e análise de custo; Mieloma múltiplo; Anemia aplástica; Leucemia

1 INTRODUÇÃO

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) foi estudado pela primeira vez para uso nos seres humanos na década de 1950. Os estudos de observação utilizaram ratos que demonstraram que ao infundir componentes de uma medula óssea (MO) saudável em outra MO suprimida podia haver a recuperação da função no receptor.⁽¹⁾ Os estudos com animais foram úteis para aplicação em seres humanos. O primeiro transplante de MO ocorreu em 1956 na cidade de Nova Iorque realizado em um menino portador de leucemia aguda, onde o doador foi o seu irmão, sendo esses gêmeos monozigóticos.⁽²⁾ O médico e cientista, Donnall Thomas continuou os estudos e em 1968 no estado de Minnesota realizou o primeiro TCTH bem-sucedido, com um doador não aparentado para tratar uma criança portadora da síndrome imunodeficiência combinada grave (SCID – *severe combined immunodeficiency*), o que lhe rendeu o prêmio Nobel da Fisiologia e Medicina em 1990.⁽³⁾

Ao longo dos anos a indicação do TCTH para pacientes portadores de doenças malignas e não malignas em diferentes faixas etárias aumentou e por meio dos registros dos dados nacionais e internacionais do TCTH foi possível confirmar o aumento do procedimento nos Estados Unidos da América (EUA) e Brasil. Recentemente foram publicados resultados no *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) dos transplantes realizados nos EUA do período de 1980 a 2022. Estima-se que 20.000 pessoas receberam o TCTH, desses, 60% (14.000) foram autólogos (paciente recebe a fonte de si mesmo) e 40% (8.000) alogênicos (paciente recebe a fonte de outra pessoa).⁽⁴⁾

Simione et al.⁽⁵⁾ demonstraram que no período de 2012 a 2022 foram registrados no CIBMTR, 12.230 primeiros transplantes brasileiros por 44 centros transplantadores do país, tendo como as principais indicações ao transplante autólogo: mieloma múltiplo (MM), (502); linfoma não-Hodgkin (LNH), (159) e linfoma de Hodgkin (LH), (146) e para os transplantes alogênicos foram para as leucemias agudas: leucemia mieloide aguda (LMA), (281); leucemia linfóide aguda (LLA) (200) e outras doenças não-malignas (140).

De acordo com o banco de dados do TCTH do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), o primeiro transplante foi realizado em 17 de abril de 1987, sendo um autólogo, tendo como fonte a MO e a doença de base o sarcoma. A modalidade do

haploidêntico iniciou em 21 de julho de 2010, tendo como doença de base a LMA e a fonte de células a MO. Ao contabilizar o número total do procedimento, referente ao período de abril de 1987 a dezembro de 2023 foram realizados 1.491 transplantes, sendo 791 autólogos; 228 aparentados; 212 não aparentados (NAP), tendo como fonte células de MO e células progenitoras de sangue periférico (CPSP); 167 haploidênticos e 93 NAP com sangue de cordão umbilical placentário (SCUP). Ao longo da história do HIAE foi possível observar a diminuição do uso do SCUP e o aumento dos tipos de doadores não aparentados e haploidênticos.

Os dados de 2023 da unidade do TCTH do HIAE, demonstraram que foram realizados 66 transplantes, no qual 86% (54) foram para pacientes adultos, em que as principais indicações para o transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo (TCTH-Auto) foram para o MM (73% ,19) e LNH (23%,6) e para o transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico (TCTH-Alo) foram para LMA (40%,16), LNH (10%,4) e LLA (8%,3).

1.1 O que é e como é feito o transplante de células-tronco hematopoiéticas

O TCTH implica na infusão de células progenitoras hematopoiéticas em pacientes portadores de doenças malignas e não-malignas no intuito de reestabelecer o processo da hematopoiese e sistema imunológico. O procedimento pode ser classificado em TCTH-Auto e TCTH-Alo, baseando-se na origem da célula progenitora. Os pacientes submetidos ao transplante autólogo coletam e recebem a própria célula e o alogênico recebem de outra fonte, ou seja, de uma outra pessoa, sendo necessária a avaliação dos antígenos leucocitários humanos (HLA – *human leukocyte antigen*). A seleção de doadores é classificada pelo grau de parentesco e o grau de compatibilidade entre o doador e receptor, considerando o padrão ouro o doador aparentado (10x10) HLA *match*, doador não aparentado (10x10) HLA *match* e doador aparentado haploidêntico (5x10) HLA *mismatch*, também são usados como potencial fonte curativa.⁽⁶⁾

É importante ressaltar que na seleção dos doadores alogênicos existe um processo complexo de logística entre o haploidêntico e o não aparentado que envolve diversas considerações que impactam a escolha do tipo de transplante, a preparação do paciente e o manejo pós-transplante e custo (Quadro 1). A escolha entre um transplante

haploidêntico e um de doador não aparentado depende de diversos fatores, incluindo a urgência do transplante, a disponibilidade de doadores, a compatibilidade HLA, e as condições clínicas do paciente. A logística de cada tipo de transplante deve ser cuidadosamente planejada para garantir o melhor resultado possível para o paciente.⁽⁷⁻¹²⁾

Quadro 1. Logística do haploidêntico e não aparentado

Aspecto	Haploidêntico	Não aparentado
Fonte do doador	Parente de primeiro grau (pai, mãe, irmão, filho, outros parentes diretos)	Registro de doadores de células-tronco (REDOME, NMDP etc.)
Compatibilidade HLA	Parcialmente compatível (pelo menos 50% de compatibilidade HLA)	Alta compatibilidade necessária (8/8 ou 10/10 HLA)
Tempo de espera	Rápido	Prolongado (semanas a meses para encontrar um doador compatível)
Preparação do doador	Mobilização e coleta local	Mobilização e coleta em centro especializado, nacional ou internacional
Imunossupressão	Ciclosporina, tacrolimus, MMF e ciclofosfamida pós-TCTH	Ciclosporina, metotrexato, tacrolimus, sirolimus, MMF, ATG ou ciclofosfamida pós-TCTH
Vantagens	Disponibilidade rápida, flexibilidade na programação	Alta compatibilidade reduz risco de complicações, diversidade de doadores globais
Considerações logísticas	Menos complexidade logística, foco na família	Logística complexa nacional e internacional, coordenação entre países
Risco de complicações	Maior risco de infecções virais e recidivas	Sugere-se maior risco para a DECH

HLA: *human leukocyte antigen*; MMF: micofenolato de mofetila; TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas; REDOME: Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea; NMDP: *National Marrow Donor Program*; ATG: *antithymocyte globulin*; DECH: doença do enxerto contra o hospedeiro.

As principais fontes de células que o paciente pode receber no TCTH são células progenitoras do sangue periférico (CPSP), MO e sangue de cordão umbilical (SCUP). Cada fonte de células-tronco tem suas indicações específicas, e a escolha deve ser baseada nas condições clínicas do paciente, compatibilidade do doador, e a logística do transplante. A decisão é geralmente feita por uma equipe multidisciplinar considerando todos esses fatores (Quadro 2).⁽¹³⁻¹⁸⁾

Quadro 2. Fonte de células no transplante de células-tronco hematopoiéticas

Fonte	Procedimento de coleta	Tempo de enxerto	Risco de DECH	Disponibilidade
MO	Invasivo, anestesia necessária	Mais longo	Menor	Rápida se doador conhecido
CPSP	Menos invasivo, aférese	Rápido	Maior	Mobilização rápida
SCUP	Não invasivo, coleta pós-parto	Mais longo	Menor	Disponível em bancos

TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas; MO: medula óssea; CPSP: células progenitoras de sangue periférico; SCUP: sangue de cordão umbilical placentário; DECH: doença do enxerto contra o hospedeiro.

Uma das etapas prévias ao TCTH em que o paciente é submetido chama-se condicionamento (regime preparatório), por meio da quimioterapia, e/ou radioterapia quando há a destruição da MO com a erradicação de células cancerígenas.⁽⁶⁾ O regime preparatório pode ser classificado em mieloablativo (MA), sinônimo de altas doses, intensidade reduzida (RIC) e não-mieloablativo (NMA) com menor intensidade no condicionamento, em que alguns fatores são considerados para a escolha de um ou de outro, como: tipo da doença, diagnóstico, resposta da doença pré-TCTH, idade do paciente, comorbidades e características dos doadores. Para o transplante autólogo são administradas altas doses de quimioterapias e após o condicionamento mieloablativo, as células do próprio paciente são reinfundidas.⁽¹⁹⁾

As principais indicações em hematologia para o autotransplante são MM, linfoma não-Hodgkin e Hodgkin refratários e recidivados, e para alguns casos a alternativa é uma terapia de consolidação para leucemia mieloide aguda (LMA) e leucemia linfóide aguda (LLA). As principais indicações para o transplante alogênico das doenças malignas são leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfóide aguda (LLA), síndrome mielodisplásica (SMD) e neoplasias mieloproliferativas (NMP) e alguns linfomas em situações especiais. Entre as doenças não-malignas, destacamos anemia aplásica severa (AAS), anemia falciforme, talassemia, mucopolissacaridoses e imunodeficiências.⁽⁶⁾

As principais características das doenças que foram analisadas dos tratamentos até as complicações estão sumarizadas no quadro 3.⁽²⁰⁾

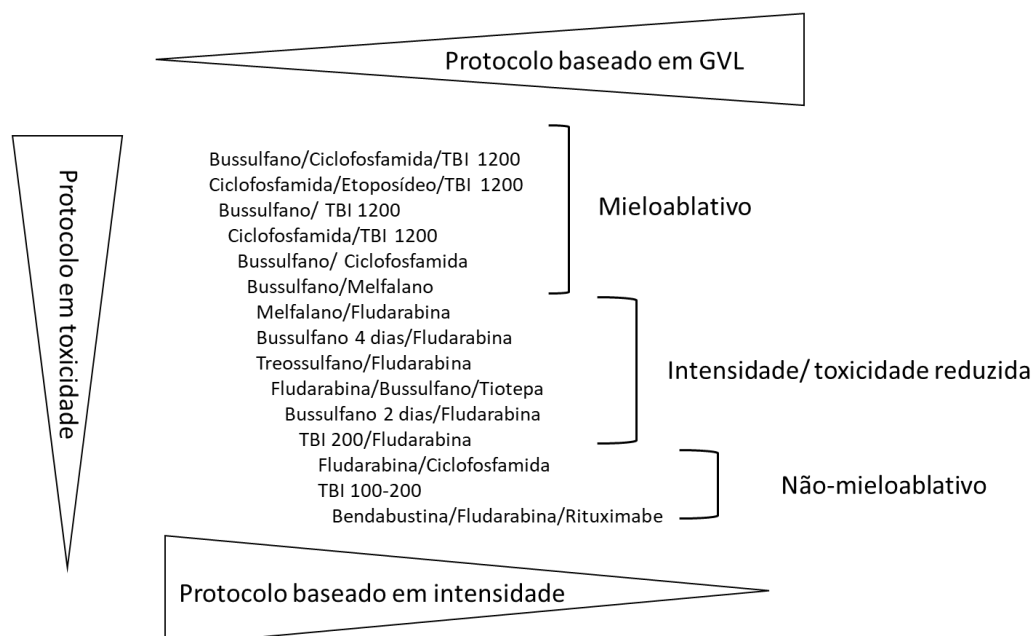
Quadro 3. Principais indicações do transplante de células-tronco hematopoiéticas e características

Características	Anemia aplásica severa	Doenças mieloides	Leucemia linfoblástica aguda	Síndromes mielodisplásicas	Linfomas	Mieloma múltiplo
Definição	Falência da medula óssea com produção insuficiente de células sanguíneas	Câncer das células progenitoras mieloides	Câncer das células precursoras linfoides	Grupo de desordens clonais da medula óssea com hematopoiese ineficaz	Câncer do sistema linfático	Câncer das células plasmáticas na medula óssea
Mecanismo de ação	Destruição ou falha das células-tronco hematopoéticas por processo imune	Proliferação descontrolada e anormal de células mieloides imaturas	Proliferação descontrolada e anormal de linfoblastos	Deficiência na maturação das células sanguíneas	Proliferação anormal de linfócitos	Proliferação anormal de plasmócitos
Sintomas e sinais	Fadiga, infecções frequentes, sangramento fácil, palidez	Fadiga, febre, infecções recorrentes, anemia, sangramento	Fadiga, febre, infecções, dores ósseas, sangramento	Anemia, infecções frequentes, hematomas fáceis, sangramento	Linfonodos aumentados, febre, sudorese noturna, perda de peso	Dor óssea, fraturas, fadiga, hipercalcemia, infecções
Diagnóstico	Estudo completo de medula óssea e contagem sanguínea completa (CBC)	Estudo completo de medula óssea e exames de sangue	Estudo completo de medula óssea e exames de sangue	Estudo completo de medula óssea e exames de sangue	Biópsia de linfonodo, exames de imagem, exames de sangue	Exames de sangue, urina, estudo da medula óssea, exames de imagem
Tratamento	Transfusões de sangue, imunossuppressores, transplante de células-tronco	Quimioterapia, transplante de células-tronco	Quimioterapia, transplante de células-tronco e terapia celular	Transfusão sanguínea, agentes estimuladores de colônias, quimioterapia	Quimioterapia, radioterapia, transplante de células-tronco e terapia celular	Quimioterapia, terapia direcionada, transplante de células-tronco, bifosfonatos
Prognóstico	Variável, depende da resposta ao tratamento	Variável, depende do tipo e estágio	Variável com tratamento adequado, depende da idade e resposta	Variável, risco de progressão para LMA	Variável, depende do tipo e estágio	Variável, depende da resposta ao tratamento
Complicações	Infecções graves, sangramento, falência de múltiplos órgãos	Insuficiência de múltiplos órgãos, infecções	Complicações relacionadas à quimioterapia	Progressão para LMA, insuficiência medular	Insuficiência de múltiplos órgãos, infecções	Insuficiência renal, infecções, fraturas ósseas, hipercalcemia

LMA: leucemia mieloide aguda.
Fonte: American Cancer Society. Leukemia. Atlanta: American Cancer Society; c2020 [cited 2024 Jun 16]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/leukemia.html>⁽²⁰⁾

1.2 Tendência nos condicionamentos do transplante de células-tronco hematopoiéticas

O regime preparatório de quimioterapia ou quimioterapia combinada e radioterapia (condicionamento), antes do TCTH tem como função a erradicação da doença residual e a supressão do sistema imunológico do paciente para prevenir a rejeição do enxerto. Para cada doença de base existe um condicionamento baseado em dados oriundos de ensaios clínicos e a classificação do regime preparatório está associada ao nível da sua intensidade, estratificando-o em: mieloablativo (MA), toxicidade reduzida ou RIC e não-mieloablativo (Figura 1).⁽²¹⁾ Os condicionamentos para os primeiros transplantes alogênicos foram baseados na irradiação corporal total (TBI – *total body irradiation*) em doses de 1.000 a 1.600Gy. Houve a adição da ciclofosfamida (Cy) após o TCTH para aumentar a atividade antitumoral e a supressão imunológica, o que facilitou o enxerto.⁽²²⁾ Observou-se que a combinação da Cy com o bussulfano proporcionou uma menor mortalidade relacionada ao transplante (MRT) e uma melhor sobrevida livre de doença na LMA em comparação com o regime TBI/Cy.⁽²³⁾ A alta taxa de toxicidade e a MRT limitaram o uso desses regimes a pacientes mais jovens e em boa forma, com até 50 anos de idade.⁽²¹⁾



TBI: irradiação corporal total (*total body irradiation*); GVL: enxerto contra leucemia (*graft-versus-leukemia*).

Fonte: Traduzido de Henig I, Zuckerman T. Hematopoietic stem cell transplantation-50 years of evolution and future perspectives. Rambam Maimonides Med J. 2014;5(4):e0028. Figure 1. Conditioning Regimen Intensity; p. 5.⁽²¹⁾

Figura 1. Intensidade do regime de condicionamento

No esquema da figura 1 quanto mais intenso e MA para o protocolo de condicionamento, mais tóxico é e menos necessário é o recurso ao enxerto contra leucemia (GVL – *graft-versus-leukemia*) que tem a função de eliminar a doença residual. Os regimes de RIC são menos tóxicos e dependem mais de um efeito imunoterapêutico da GVL para evitar a recaída. O condicionamento pode incluir também a utilização de globulinas antitímocíticas no TCTH não aparentado.⁽²¹⁾

Os protocolos de condicionamento mais comuns para as doenças LMA, SMD, NMP e LLA^(24,25) e transplante alogênico estão no quadro 4.

Quadro 4. Principais condicionamentos para doenças mieloides

Mieloablativo	Intensidade reduzida/Não-mieloablativo
Bussulfano + ciclofosfamida ± outras drogas	Bussulfano + fludarabina ± outras drogas
Bussulfano + fludarabina ± outras drogas	Fludarabina + melfalano ± outras drogas
TBI ± outras drogas	TBI ± outras drogas

TBI: *total body irradiation*.

Regime de condicionamento MA: regimes com doses de irradiação corporal total $\geq 500\text{cGy}$ dose única ou fracionadas $\geq 800\text{cGy}$, doses de bussulfano $>9\text{mg/kg}$ oral ou bussulfano $\geq 7,2\text{mg/kg}$ IV, ou doses de melfalano $>150\text{mg/m}^2$ administrados como agentes únicos ou em combinação com outros medicamentos.⁽²⁶⁾

Regime de condicionamento de RIC/NMA: regimes com doses mais baixas de irradiação corporal total, radioterapia fracionada, bussulfano e melfalano do que aqueles usados para definir um regime de condicionamento MA (acima).⁽²⁶⁾

Para os casos dos pacientes portadores de MM submetidos ao transplante autólogo, os condicionamentos mais utilizados são melfalano 140 e 200 mg/m^2 (fracionado por 2 dias, respectivamente: 70 e 100 mg/m^2).⁽²⁷⁾

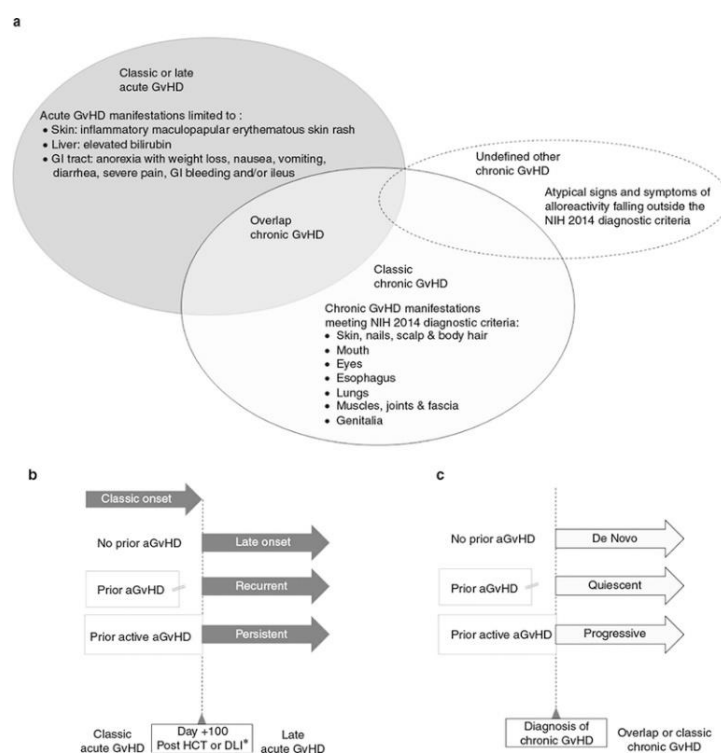
Para os pacientes com LH e LNH que são submetidos ao TCTH-Auto são utilizados principalmente, o protocolo BEAM±R (carmustina, etoposídeo, citarabina, melfalano e rituximabe).⁽²⁸⁾

1.3 Complicações pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas

O TCTH é um procedimento complexo em que o paciente pode desenvolver complicações recorrentes no seguimento pós-transplante. As principais são: a rejeição do enxerto, infecções, por sistemas (pulmão, rim, hepática, renais,

gastrointestinais, hematológicas, neurológicas, cardiovasculares, metabólicas, psicológicas e emocionais), doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), além da recidiva da doença.⁽²⁹⁾

A DECH, refere-se a uma síndrome clínica causada pela resposta de células alogênicas do doador transplantado a antígenos de histocompatibilidade expressos em tecidos do receptor do transplante. É uma das complicações mais graves que o paciente pode apresentar após o TCTH-Alo e pode ser apresentada como aguda (DECHa) ou crônica (DECHc) (Figura 2).⁽³⁰⁾



Fonte: Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, Wolff D, Levine JE, Schultz KR, et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. EBMT transplant complications working party and the EBMT-NIH-CIBMTR GvHD task force. Bone Marrow Transplant. 2018;53(11):1401–15. Fig. 1 Schematic representation of the types of GvHD and their onset: a Types of GvHD; b Types of acute GvHD onset and c Types of chronic GvHD onset. DLI donor lymphocyte infusion, GvHD graft versus host disease, GI gastrointestinal tract, HCT hematopoietic cell transplantation, ≠ Controlled, inactive or resolved, * whichever happened last, Δ GvHD onset; p. 19.⁽³⁰⁾

CC-BY: Bone Marrow Transplantation articles are published open access under a CC BY-NC-ND (Creative Commons Attribution Non-Commercial No Derivatives 4.0 International license).

Figura 2. Esquema do desenvolvimento da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda e crônica

A incidência da DECH aguda e crônica após o transplante alogênico pode variar dependendo de vários fatores, incluindo o tipo de transplante (por exemplo, MO ou células-tronco hematopoiéticas periféricas), a compatibilidade do doador-receptor, o regime de condicionamento pré-transplante, entre outros. Estudos indicam que aproximadamente 30-50% dos pacientes que recebem um transplante alogênico desenvolvem DECH aguda, enquanto a DECH crônica afeta cerca de 30-40% dos pacientes que sobrevivem ao primeiro ano após o transplante.⁽³¹⁾

As principais profilaxias para a DECHa incluem a administração de medicamentos imunossupressores como a ciclosporina, o metotrexato, tacrolimus e outros. O tratamento é baseado no uso de corticosteroides, como a prednisona, sendo a primeira linha de tratamento. Nos casos refratários, outras opções incluem agentes imunossupressores adicionais, como o tacrolimus, a ciclosporina, ruxolitinibe, infliximabe e outros. A profilaxia para a DECHc geralmente envolve o uso contínuo desses imunossupressores, podendo ser associados a outros agentes como micofenolato mofetil ou sirolimus. O tratamento inicial também inclui corticosteroides, frequentemente combinados com outros imunossupressores como o micofenolato mofetil, o sirolimus, ibrutinibe, ruxolitinibe, ou a *extracorporeal photopheresis* (ECP) em casos refratários.⁽⁷⁾

O Jakavi® (ruxolitinibe) tem sido utilizado no tratamento da DECH aguda e crônica, especialmente nos casos refratários a outras terapias. O ruxolitinibe é um inibidor de *Janus quinase* (JAK1) e JAK2 que tem mostrado eficácia em reduzir os sintomas e melhorar a resposta em pacientes com DECH. No entanto, é importante notar que o Jakavi tem um custo elevado, o que pode limitar seu uso em alguns contextos.⁽³²⁾

Outra complicação grave que ocorre principalmente nos alogênicos é a síndrome obstrutiva sinusoidal (SOS), no passado chamada de veno-oclusiva hepática (VOD), potencialmente fatal. Ela é caracterizada pelo bloqueio das pequenas veias no fígado, levando a uma série de problemas hepáticos, como obstrução do fluxo sanguíneo, necrose dos hepatócitos e fibrose hepática. Os fatores de riscos que podem aumentar a probabilidade de um paciente desenvolver esta complicação são os regimes de condicionamentos e radioterapia em altas doses e doenças pré-existentes.⁽³³⁾ O tratamento da SOS geralmente envolve medidas de suporte, como controle rigoroso dos líquidos e eletrólitos, além do manejo da função hepática. Em casos graves, podem ser consideradas terapias específicas, como o uso do medicamento difibrotide, que ajuda a restaurar o fluxo sanguíneo hepático e a reduzir a gravidade dos sintomas.⁽³³⁾

Estudos indicam que a incidência de VOD após TCTH-Auto é geralmente baixa, com menos de 5% dos casos desenvolvendo a complicação. Por outro lado, nos transplantes alogênicos, a incidência pode variar consideravelmente, sendo relatado em diferentes estudos que pode variar de 10 a 60%, dependendo dos fatores de risco envolvidos.^(33,34)

1.4 Por que estudar os custos em transplante de células-tronco hematopoiéticas?

Com o aumento do uso e novas alternativas de TCTH, como o transplante não aparentado e o haploidêmico, adicionando a Cy pós-transplante, o custo do procedimento aumentou nas últimas décadas. Outros motivos podem ser associados como o uso do bussulfano venoso, que se tornou padrão,⁽³⁵⁾ o tratamento da complicação da síndrome da obstrução sinusoidal hepática (SOS), com defibrotide⁽³⁶⁾ e aumento dos transplantes para idosos que apresentam um perfil que requer mais cuidado, principalmente aos diagnósticos de MM e linfomas.⁽³⁷⁾ Além disto, novos antibióticos, antifúngicos e antivirais foram incorporados na prevenção e/ou tratamento de infecções.

Por isso, o conceito e a prática do cuidado baseado em valor, definido como “a prática da medicina que incorpora o mais alto nível de dados baseados em evidências com o valor percebido pelo paciente conferido pelas intervenções de saúde para os recursos gastos” são cada vez mais incorporados na rotina de instituições que querem atingir o padrão ouro de tratamento ao paciente⁽³⁸⁾ (Figura 3).⁽³⁹⁾



Fonte: Traduzido de Shah G, Majhail N, Khera N, Giralt S. Value-based care in hematopoietic cell transplantation and cellular therapy: challenges and opportunities. *Curr Hematologic Malignancy Reports*. 2018; 13:125–34. Fig. 1 Conceptual diagram of value-based care in hematopoietic cell transplantation; p. 127.⁽³⁹⁾

Figura 3. Conceitual do cuidado baseado em valores no transplante de células-tronco hematopoiéticas

Os custos incluídos em avaliações econômicas de intervenções em saúde geralmente incluem custos médicos diretos, que são aqueles relacionados aos recursos dedicados ao cuidado direto dos pacientes e que impactam as fontes pagadoras, sejam elas públicas ou privadas. Em geral estes custos envolvem medicamentos, internações, procedimentos, exames, honorários, entre outros.

O horizonte de tempo da análise é um parâmetro importante a ser considerado, pois quando avaliada uma condição clínica crônica e com tratamento contínuo, os custos devem idealmente ser projetados no horizonte de tempo de vida dos pacientes, chamado horizonte *lifetime*.

Na área do transplante, estudos sobre o custo do procedimento têm sido geralmente limitados, já que a maioria dos estudos apenas analisa os custos diretos durante um período fixo.

Um transplante alogênico custa em média \$ 120.000,00 - \$ 400.000,00 (ajustado para 2012) durante os primeiros meses do transplante, conforme consta na literatura.⁽⁴⁰⁾ Para tratamentos com duração semelhante, os custos do transplante alogênico nos países em desenvolvimento são de \$ 12.500,00 (não ajustado), \$ 17.194,00 (não ajustado) e \$ 31.500,00 (não ajustado) nos respectivos países: México, na Índia e no Brasil.⁽⁴⁰⁻⁴³⁾ Embora estas diferenças de custos pareçam enormes, com uma diferença de 10 vezes nos custos totais de um procedimento, não têm em conta fatores importantes que têm impacto nos resultados clínicos, nem têm impacto nos parâmetros de “valor” na perspectiva do paciente. O rendimento familiar médio e o produto interno bruto (PIB) *per capita* dos países em desenvolvimento são significativamente diferentes dos países desenvolvidos, visto que, no sentido econômico estrito, pode não ser apropriado comparar as estimativas reais dos custos diretos dos países entre si.

Alguns estudos de custo real do TCTH têm se mostrado heterogêneos, com horizontes de tempo variáveis e a maioria realizados em um único centro.⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ A hospitalização inicial para um TCTH-Auto custa em média entre \$ 36.000,00 e \$ 88.000,00 enquanto um TCTH-Alo médio custa \$ 200.000.⁽⁴⁴⁾ Um estudo nos EUA sobre custo utilizou um banco de dados longitudinal de reclamações administrativas, onde o custo total médio de 100 dias para um TCTH-Auto foi de \$ 99.899,00 (intervalo interquartil [IIQ], \$ 73.914–140.555), e para o TCTH-Alo foi de \$ 203.026,00 (IIQ, \$ 141.742,00 – \$ 316.426,00), com mais de 75% dos custos ocorridos durante o período inicial da internação para transplante.⁽³⁹⁾

Outros estudos realizaram uma avaliação combinada de custos e resultados para comparação entre duas estratégias, como feito em análises de custo-efetividade ou custo-utilidade.^(44,45) Um exemplo foi analisar o custo-efetividade do TCTH-Auto para pacientes idosos com MM em comparação com estratégias de quem não recebeu o transplante, por meio da análise de um banco de dados. Os resultados foram uma sobrevida global (SG) mediana mais longa para os transplantados, com uma razão de custo-efetividade incremental de \$ 72.852,00 por ano de vida salvo, comprovando que estas intervenções são consideradas custo-efetivas.⁽³⁹⁾ Ao utilizar do mesmo modelo de análise de decisão foi possível determinar que o TCTH-Auto precoce teve um benefício de 1,96 anos de vida ajustados pela qualidade em comparação ao TCTH tardio e foi potencialmente custo-efetivo.^(46,47)

Poucos estudos foram publicados de custo em TCTH, apesar de ser fundamental para aumentar a eficiência e uso racional de recursos pelo programa de transplante.⁽⁴⁷⁾ No geral, definir os custos e realizar avaliações comparativas entre opções terapêuticas são os primeiros passos para viabilizar uma alocação eficiente de recursos escassos.⁽⁴³⁾ Assim, estudos com análise econômica no cenário de transplantes são extremamente importantes para auxílio de melhor condução do procedimento no mundo.

De acordo com a OMS, mais de 50.000 transplantes de células-tronco hematopoiéticas são realizados, por ano, no mundo, havendo uma ascensão desse número ao longo dos anos. O uso frequente dos doadores não aparentados, haploidênticos (parentes parcialmente compatíveis), com o uso da Cy como profilaxia para a DECH e o aumento do TCTH nos idosos (>60 anos), para doenças como MM e linfomas, podem justificar o aumento do uso da terapêutica e do custo. Algumas drogas nos protocolos de condicionamento (pré-transplante), como o bussulfano intravenoso, tornaram-se padrão, tratamento para complicações como SOS, com defibrotide e para DECH, com ruxolitinibe podem elevar o custo do procedimento, além do auxílio dos exames da citogenética e molecular, do diagnóstico ao pós-TCTH. Entretanto, poucos estudos foram publicados de custo em TCTH, apesar de ser fundamental para aumentar a eficiência e uso racional de recursos pelo programa de transplante. Assim, estudos com análise econômica no cenário de transplantes são extremamente importantes para o auxílio de melhor condução do procedimento no mundo.

1.5 Objetivo

1. Analisar o custo do 1º transplante de células hematopoiéticas dos pacientes adultos (≥ 18 anos) submetidos ao transplante autólogo, tendo como doença de base MM e pacientes adultos submetidos ao transplante alogênico, tendo como doença de base malignas e anemia aplásica severa.

2 MÉTODOS

2.1 Desenho do estudo

Estudo observacional, retrospectivo e coorte em que os pacientes selecionados foram submetidos ao 1º TCTH no período de 1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2021, com análise de custo nos períodos de seguimento D+30 para o transplante autólogo e D+40, D+90 e D+365 para o transplante alogênico de um hospital filantrópico de São Paulo.

2.1.1 Critérios de inclusão

- Pacientes adultos (≥ 18 anos);
- Submetidos ao 1º TCTH no HIAE:
 - Autólogo para MM ou;
 - Alogênico para doenças malignas e AAS.
- Período de transplante entre 1 de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2021.

2.1.2 Critérios de exclusão

Pacientes que receberam transplante com SCUP.

2.2 Desfechos

Custo do TCTH para pacientes adultos submetidos ao transplante autólogo e submetidos ao transplante alogênico.

O desfecho de custo foi calculado em reais e convertido em dólares.

As variáveis para determinar os custos de cada procedimento foram:

- Exames;
- Materiais;

- Taxas;
- Diárias;
- Procedimentos;
- Enfermagem;
- Atendimentos;
- Medicamentos;
- Serviços;
- Gasoterapia;
- Honorário;
- Genética.

Os valores foram calculados pela tabela de custos padrão do hospital vigente no mês de outubro de 2023 para realizar a análise, com intuito de eliminar o efeito da inflação e convertidos na moeda do dólar pela média dos valores mensais diários de 2023 (R\$ 4,99).

2.3 Variáveis independentes

As variáveis independentes estudadas foram: idade, sexo, Karnofsky, diagnóstico primário alogênico de doenças malignas e não-malignas e para autólogos MM, fonte de células-tronco, tipo de doador, idade do doador, sexo do doador, CD34⁺ por kg de peso, condicionamento e pacientes.

Os transplantes alogênicos foram subdivididos por aparentado, não aparentado e haploidêntico. A fonte de células foi subdivida em MO e sangue periférico.

2.4 Método de coleta e tratamento de dados

Os dados demográficos e clínicos foram coletados do prontuário eletrônico de cada paciente e os dados de custo das contas médicas, utilizando a tabela de custos padrão do hospital.

Os dados demográficos, clínicos e relatórios financeiros foram extraídos do Sistema de Gestão Hospitalar (SGH). Os relatórios financeiros foram gerados pelo sistema SGH, com todos os insumos e serviços hospitalares e/ou

ambulatoriais dispensados em cada passagem de admissão para o atendimento dos pacientes com os respectivos custos de cada item, incluindo passagens em caráter emergencial, eletiva ambulatorial ou internação.

2.4.1 Tratamento dos dados

A base de dados passou por um processo de modelagem no Excel e programa estatístico SPSS, no intuito de identificar dados faltantes, replicados ou erros de digitação. A base de dados já existente, com as informações demográficas e clínicas no Excel foi unificada com as bases financeiras geradas pelos prontuários eletrônicos, sendo anonimizadas e codificadas para análise estatística. Os resultados foram agregados.

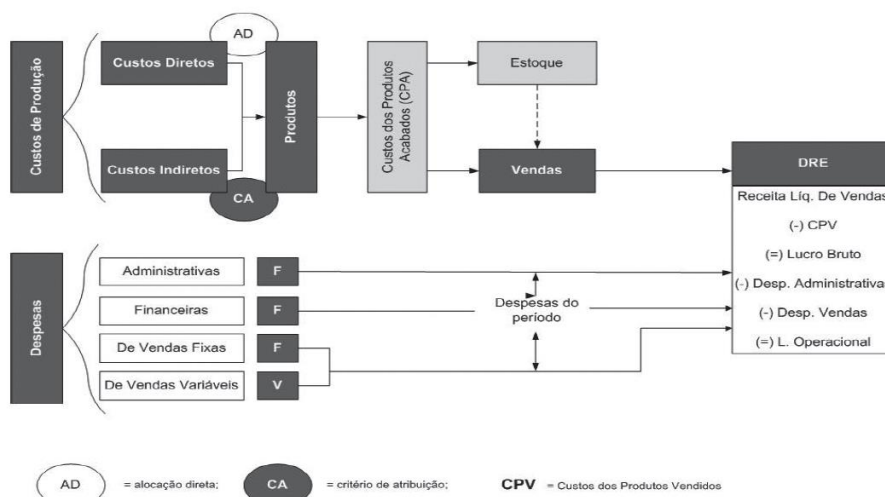
2.5 Tamanho amostral

A amostra selecionada foi de conveniência, logo, o tamanho amostral não foi calculado. Foram analisados 267 pacientes, seguindo os critérios elegibilidade.

2.6 Método de custeio por absorção

O método utilizado na análise de custo do HIAE foi o custeio por absorção. O custeio por absorção acrescenta ao custo dos produtos ou serviços finais, todos os custos do processo de produção do bem ou serviço, sejam eles fixos ou variáveis, diretos ou indiretos, de estrutura ou operacionais. Assim, passam a integrar o valor contábil dos produtos elaborados tanto os custos que só existem quando cada unidade é produzida (custo variável), quanto os custos que independem de cada unidade, relacionando-se com a criação das condições de se produzir (custos fixos). Neste método todos os custos de produção, diretos e indiretos, são alocados aos produtos ou serviços finais. Inicialmente, distingue-se os custos e despesas, diretos e indiretos, ambos os custos são “absorvidos” pelos produtos durante o processo de produção e as despesas não são atribuídas aos produtos e serviços e sim, lançadas em sua totalidade na demonstração do resultado do exercício. Este método condiz com os

princípios contábeis amplamente aceitos e reconhecidos por profissionais contadores, auditores e legislação fiscal, esquema de acordo (Figura 4). A concepção de que os produtos fabricados e/ou serviços prestados devem absorver os custos que estão de acordo com a gestão e a legislação, tanto estratégica quanto operacional.⁽⁴⁸⁾ Existem outros métodos de custeio em saúde que estão em avaliação mais recentemente, como o *time-driven activity-based costing* (TDABC), mas seu uso ainda é limitado.



Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Organização Pan-americana de Saúde. Introdução à Gestão de Custos em Saúde. Brasília (DF): Ministérios da Saúde; 2013;2:44-45. Figura 7. Fluxo do método de custeio por absorção; p. 47. Adaptado de Santos JJ. Formação de preços e do lucro: custos marginais para formação e preços referenciais. 4a ed. São Paulo: Atlas; 1994.; Camargo MA, Gonçalves MA. Sistemas de acumulação de custos, métodos de custeio, critérios de atribuição de custos e tipos de custo: uma diferenciação didático-teórica para o ensino da disciplina contabilidade de custos. In: Encontro Nacional da Associação dos Cursos de Graduação em Administração, 15, 2004, Florianópolis. Anais, 2004. p. 97-118.⁽⁴⁸⁾

Figura 4. Fluxo do método de custeio por absorção

2.7 Análise estatística

Os custos totais foram analisados da internação do TCTH-Auto até D 30 (próximo da mediana da internação do autotransplante, possíveis complicações e reinternações) e para o transplante alogênico da internação do transplante até 40 dias (próximo da mediana da internação do TCTH-Alo), 90 dias (ocorrem as principais complicações do TCTH-Alo) e 1 ano pós-TCTH (ocorre com maior frequência o desenvolvimento da DECH crônica e geralmente se encerra o período das

reinternações). Os pacientes que voltaram ao serviço de origem, antes de completarem 1 ano pós-TCTH no período da análise foram censurados do estudo.

Utilizou-se o teste de Shapiro Wilk para avaliar se o comportamento do custo era normal, entretanto, o resultado foi não normal, e os valores de custo foram apresentados em mediana e intervalo interquartil. Para comparar os três grupos de tipo de TCTH-Alo (aparentado, não aparentado e haploidêntico) foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis e entre duas modalidades, o teste de Mann-Whitney. Para as tabelas descritivas o teste utilizado foi o de qui-quadrado.

A associação das variáveis independentes com o custo foi avaliada por regressão linear generalizada. A distribuição gama da regressão foi selecionada a partir do comportamento dos dados coletados e melhor ajuste ao modelo, a estimada foi gerada através do modelo nulo (foram testadas as distribuições normal, lognormal e loglogístico). O modelo paramétrico selecionado foi o que melhor se adequou ao comportamento dos custos. A seleção dos modelos foi baseada de acordo com o critério de informação de Akaike (AIC – *Akaike information criterion*). O escore prognóstico de custo foi determinado pela própria regressão, ou seja, através do modelo se determinou o peso de cada variável. As análises foram desenvolvidas no programa estatístico IBM SPSS (versão 29.0.1).

O método usado para estimar a SG dos pacientes submetidos ao TCTH foi o Kaplan Meier e o programa usado para desenvolver as análises foram desenvolvidas no programa estatístico R (versão 4.3.1).

2.8 Considerações éticas

2.8.1 Benefícios

Por ser um estudo observacional retrospectivo, não houve intervenção do estudo no participante. Os pacientes adultos futuramente poderão se beneficiar dos resultados deste estudo, por meio de maior previsão de custo do procedimento, sendo esse estratificado por doença, tipo de TCTH e tempos de seguimento.

2.8.2 Risco

Devido à natureza do estudo, não houve risco de danos diretos ao paciente. Minimizamos o risco de perda de confidencialidade por meio de coleta anonimizada de dados. Os dados foram coletados do prontuário do paciente e armazenados em um arquivo de Excel protegido por senha que ficou salvo em um *drive* institucional do HIAE. Após a consolidação da base de dados demográficos e clínicos, com os dados financeiros, a base foi enviada para análises parciais e finais, sem a identificação do paciente, de acordo com a Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD). A exportação de banco de dados para o formato de programa estatístico foi feita em arquivos protegidos por senha. Não houve uso de dados de identificação ou sensíveis, como: cadastrais, data de nascimento, profissão, dados de GPS, identificadores eletrônicos, nacionalidade, gostos, interesses e hábitos de consumo, racial ou étnico, convicção religiosa, opinião política, filiação a sindicato ou a organização de caráter religioso, filosófico ou político, dado referente à vida sexual, dado genético ou biométrico) dos pacientes elegíveis ao estudo, uma vez que a base gerada estava anonimizada e o objetivo principal foi análise de custo.

Este estudo foi iniciado apenas após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

2.8.3 Termo de consentimento

Houve solicitação da dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), devido ao fato de a pesquisa não envolver contato direto ou indireto com o participante do estudo, com o parecer de aprovação do CEP na isenção da aplicação do termo. Os dados foram coletados previamente para a gestão hospitalar, para fins epidemiológicos e financeiros. Para não os identificar foram tratados de forma agregada e anônima.

2.8.4 Confidencialidade

Os dados foram mantidos de forma anônima.

3 RESULTADOS

No período de janeiro de 2010 a dezembro de 2021 foram realizados 743 transplantes de MO no HIAE, onde, desses foram selecionados 267 casos para este estudo retrospectivo e coorte de custo. Os pacientes elegíveis foram os que realizaram o 1º TCTH no mesmo período, adultos (≥ 18 anos), portadores de patologias malignas e anemia aplásica severa (Tabela 1). As fontes de células utilizadas foram MO e CPSP (Tabela 2).

Tabela 1. Doenças de base selecionadas

Doença de base	n (%)
Anemia aplásica severa	5 (2)
Linfoma de Hodgkin	20 (7)
Linfoma não-Hodgkin	20 (7)
Leucemia linfóide aguda	85 (32)
Mieloma múltiplo	
Doenças mieloides	
Leucemia mieloide aguda	137 (51)
Síndrome mielodisplásica	
Mielofibrose	
Total	267 (100)

Para os casos de TCTH-Auto para MM, 55% (47) foram realizados em pacientes do sexo masculino, com a mediana de idade igual a 60 anos e 78% (66) dos pacientes apresentaram um Karnofsky de 100%. O tempo mediano de internação foi de 19 dias, e 96% (82) dos procedimentos utilizaram CPSP. Para os alogênicos, 56% (102) dos pacientes eram do sexo masculino, com mediana de idade de 56 anos e 48% (88) apresentaram um Karnofsky de 100%. O tempo mediano de internação foi de 36 dias e a mediana de idade do doador igual a 38. Dos 182 transplantes feitos, 45% (81) foram com doador não aparentado, com predominância de uso da CPSP, 52% (95), e 45% (82) dos condicionamentos foram de RIC (Tabela 2).

Tabela 2. Dados demográficos e transplante de células-tronco hematopoiéticas

	Alogênico	Autólogo	Total	Valor-p
Sexo				
Feminino, n (%)	80 (44)	38 (45)	118 (44)	0,99
Masculino, n (%)	102 (56)	47 (55)	149 (56)	
Idade Mediana (IIQ)*	56 (40-64)	60 (55-64)	58 (45-64)	<0,01
Idade Mediana Doador (IIQ)*	38,5 (29-53,5)		38,5 (29-53,5)	
Karnofsky, n (%)				
≤ 80%	44 (24)	5 (6)	49 (18)	0,23
90%	50 (28)	14 (16)	64 (24)	
100%	88 (48)	66 (78)	154 (58)	
Tempo mediano de internação (IIQ)*	36 (30-50,75)	19 (17-21)	30 (21-42)	<0,01
Subtipo, n (%)				
Autólogo		85 (100)	85 (32)	<0,01
Aparentado	56 (31)		56 (21)	
Haploidêmico	45 (25)		45 (17)	
Não aparentado	81 (45)		81 (30)	
Fonte de células				
CPSP, n (%)	95 (52)	82 (96)	177 (66)	<0,01
MO, n (%)	86 (47)	1 (1)	87 (33)	
MO + CPSP, n (%)	1 (1)	2 (2)	3 (1)	
Classificação, n (%)				
Intensidade reduzida	82 (45)		82 (31)	<0,01
Mieloablativo	77 (42)	85 (100)	162 (61)	
Não-mieloablativo	23 (13)		23 (9)	

IIQ*: intervalo interquartil; TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas; CPSP: células progenitoras de sangue periférico; MO: medula óssea.

O custo mediano total do 1º transplante autólogo para os 85 pacientes portadores de MM no período do D+30 foi de \$ 19.704,34 (\$ 17.493,43 - \$ 25.625,18). Ao analisar o custo mediano por meio da estratificação por categorias de serviço no D+30, os maiores ofensores de custo foram os materiais: \$ 12.432,87 (\$ 5.177,17 - \$ 22.560,06) e as diárias: \$ 12.087,76 (\$ 8.155,69 - \$ 18.165,63) (Tabela 3). O custo mediano da hemoterapia até o D+30 dos 85 pacientes foi de 4.406,69 (\$ 3.170,73 - \$ 6.145,17), sendo 22% do consumo do valor total.

A SG no D+30 para os pacientes portadores de MM foi de 100% e em 1 ano pós-TCTH foi de 94,1% (IC 95%: 86,4-97,5%).

Tabela 3. Custo mediano por categorias de serviços para mieloma múltiplo

Categorias de serviços	D+30 - \$
Diárias	\$ 12.087,76 (\$ 8.155,69 - \$ 18.165,63)
Enfermagem	\$ 4.148,97 (\$ 2.444,46 - \$ 6.670,67)
Exames	\$ 4.477,28 (\$ 1.829,62 - \$ 10.289,39)
Gasoterapia	\$ 1.845,96 (\$ 829,59 - \$ 3399,84)
Materiais	\$ 12.432,87 (\$ 5.177,17 - \$ 22.560,06)
Medicamentos	\$ 7.331,00 (\$ 3.919,79 - \$ 16.567,82)
Procedimentos	\$ 0,00 (\$ 0,00 - \$ 209,00)
Serviços	\$ 2.367,82 (\$ 1.171,03 - \$ 3.429,07)
Taxas	\$ 807,01 (\$ 42,04 - \$ 2847,78)
Atendimentos	\$ 0,72 (\$ 0,72 - \$ 45,85)
Pacotes	\$ 119,52 (\$ 0,00 - \$ 263,07)
Honorário	\$ 0,00 (\$ 0,00 - \$ 0,00)
Custos totais	\$ 19.704,34 (\$ 17.493,43 - \$ 25.625,18)

Categorias de serviços representadas em intervalo interquartil (IIQ).

A análise multivariada dos pacientes portadores de MM submetidos ao 1º TCTH-Auto, mostrou que aqueles em remissão parcial (RP) pré-TCTH demandam mais recursos hospitalares quando comparados aos pacientes que estavam em remissão completa (RC) (valor-p=0,02). Assim como aqueles que receberam uma dosagem de CD34+ $\leq 2,5 \times 10^6/\text{kg}$, quando comparados aos que receberam CD34+ $> 2,5 \times 10^6/\text{kg}$ (valor-p<0,01) (Tabela 4).

Tabela 4. Análise multivariada do 1º transplante de células-tronco hematopoiéticas para mieloma múltiplo

Parâmetro	N	B	Erro padrão	Inferior (IC 95%)	Superior (IC 95%)	Qui-quadrado de Wald	Valor-p
Intercepto		11,480	0,0643	11,353	11,606	31841,966	<0,01
Receptor							
Feminino	38	-0,023	0,0680	-0,156	0,110	0,116	0,73
Masculino	47	0 ^a	-	-	-	-	-
Faixa etária							
18 a 39	2	0,143	0,2167	-0,282	0,568	0,436	0,51
65 ou mais	20	-0,038	0,0829	-0,201	0,124	0,214	0,64
40 a 64	63	0 ^a	-	-	-	-	-
Karnofsky							
$\leq 80\%$	5	0,216	0,1498	-0,078	0,509	2,070	0,15
$\geq 90\%$	80	0 ^a	-	-	-	-	-
CMV do receptor							
IgG negativo	12	-0,011	0,1007	-0,208	0,187	0,011	0,91
IgG positivo	73	0 ^a	-	-	-	-	-
Status da doença pré-TCTH							
RP	23	0,198	0,0855	0,030	0,365	5,344	0,02
VGPR	34	0,077	0,0809	-0,081	0,236	0,912	0,34
RC	28	0 ^a	-	-	-	-	-
Melfalano							
140mg/m ²	5	0,215	0,1467	-0,073	0,502	2,142	0,14
200mg/m ²	80	0 ^a	-	-	-	-	-

continua...

...continuação

CD34+							
≤2,5 X10e6/Kg	12	0,518	0,1018	0,318	0,717	25,877	<0,01
>2,5 X10e6/Kg	73	0 ^a	-	-	-	-	-
Escala		0,087 ^b	0,0132	0,065	0,117	-	-

TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas; MM: mieloma múltiplo; CMV: citomegalovírus; RP: resposta parcial; VGPR: *very good partial response*; RC: remissão completa; IgG: imunoglobulina.

^aDefinido para zero porque este parâmetro é redundante; ^bEstimativa de máxima verossimilhança.

Para o transplante alogênico a análise foi feita nos tempos do D+40 (tempo mediano de internação do TCTH), D+90 (ocorrência da maior parte das complicações) e D+365 (ocorrência da DECH crônica e finalização das reinternações), com estratificação para 4 grupos. O custo mediano total do 1º transplante alogênico para os 182 pacientes no período do D+40 foi de \$ 64.985,90 (\$ 48.113,55 - \$ 116.741,18), D+90 foi de \$ 78.351,21 (\$ 57.591,95 - 177.786,78) e no D+365 foi de \$ 124.146,61 (\$ 71.078,05 - \$ 260.036,86) (Tabela 5).

O custo médio da hemoterapia até o D+40 dos 182 pacientes foi de \$10.659,59 (\$ 5.545,81 - \$ 21.837,40), sendo 16% do consumo do valor total.

Pode-se observar que o grupo que teve maior o custo foram pacientes portadores de anemia aplásica severa (AAS), com os respectivos valores: D+40 - \$ 182.952,14 (\$ 39.382,25 - \$ 494.581,28); D+90 - 182.952,14 (\$ 43.023,19 - \$ 200.091,85) e D+365 - \$ 185.746,21 (\$ 49.513,23 - \$ 200.091,85) (Tabela 5).

Ao avaliar as doenças malignas, os maiores custos foram para as doenças mieloides (LMA, SMD e MF), com os respectivos valores: D+40 - \$ 66.447,10 (\$ 50.457,97- \$ 120.443,61); D+90 - \$ 80.484,20 (\$ 58.806,18 - \$ 184.644,39) e D+365 - \$ 121.952,32 (\$ 72.260,71 - \$ 297.160,49), onde a diferença de valores entre o período do D+40, quando comparado ao D+90 e D+365 foi de \$ 14.037,10 e \$ 55.505,22 (Tabela 5).

A SG para os pacientes submetidos ao TCTH-Alo no D+40 foi de 97,3% (IC 95%: 93,5-98,8%), D+90 foi de 87,4% (IC 95%: 81,6-91,4%) e em 1 ano pós-TCTH foi de 70,3% (IC 95%: 63,1-76,4%). Ao avaliar a SG por doença dos pacientes que foram submetidos ao TCTH-Alo foi possível observar que até o D+90, todos os pacientes portadores de AAS estavam vivos e com uma SG no D+365 de 80,0% (IC 95%: 63,1-76,4%) (Tabela 5).

Para a LLA, a SG no D+40 foi de 95,0% (IC 95%: 69,5-99,3%), no D+90 foi de 90,0% (IC 95%: 65,6-97,4%) e no D+365 foi de 80,0% (IC 95%: 55,1-92,0%). Para os linfomas, a SG no D+40 demonstrou que 100% dos pacientes estavam vivos,

D+90 80,0%(IC 95%: 55,1-92,0%) e no D+365 foi de 70,0% (IC 95%: 45,1-85,3%) (Tabela 5).

Pode-se observar que a SG para as doenças mieloides no D+40 foi menor quando comparada as outras doenças malignas, 97,1% (IC 95%: 92,4-98,9%), mantendo a diminuição nos outros tempos, D+90: 87,6% (IC 95%: 80,8-92,1%) e D+365: 69,3% (IC 95%: 60,9-76,3%) (Tabela 5).

Tabela 5. Custo mediano e sobrevida global para transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico

Doença de base	N	D+40 - \$	%SG - IC 95% D+40*	D+90 - \$	%SG - IC 95% D+90*	D+365 - \$	%SG - IC 95% D+365*
AAS	5	\$182.952,15 (\$39.382,25-\$494.581,28)	100%	\$182.952,15 (\$43.023,19-\$200.091,85)	100%	\$185.746,21 (\$49.513,23-\$200.091,85)	80,0% (20,4-96,9%)
LH + LNH	20	\$52.946,35 (\$40.832,96-\$92.627,51)	100%	\$67.938,41 (\$45.980,09-\$150.393,21)	80,0% (55,1-92,0%)	\$104.211,22 (\$61.640,15-\$204.224,76)	70,0% (45,1-85,3%)
LLA	20	\$58.392,53 (\$48.735,28-\$80.458,30)	95,0% (69,5-99,3%)	\$69.065,60 (\$58.913,22-\$106.254,01)	90,0% (65,6-97,4%)	\$129.770,47 (\$75.779,21-\$221.885,35)	80,0% (55,1-92,0%)
LMA + SMD + MF	137	\$66.447,10 (\$50.457,97-\$120.443,61)	97,1% (92,4-98,9%)	\$80.484,20 (\$58.806,18-\$184.644,39)	87,6% (80,8-92,1%)	\$121.952,32 (\$72.260,71-\$297.160,49)	69,3% (60,9-76,3%)
Total	182	\$64.985,90 (\$48.113,55-\$116.741,18)	97,3% (93,5-98,8%)	\$78.351,21 (\$57.591,95-\$177.786,78)	87,4% (81,6-91,4%)	\$124.146,61 (\$71.078,05-\$260.036,86)	70,3% (63,1-76,4%)

Valor-p=0,922-SG noD+40, D+90 e D+365. *:Valor-p; TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas; AAS: anemia aplásica severa; LH: linfoma de Hodgkin; LNH: linfoma não-Hodgkin; LLA: leucemia linfóide aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; SMD: síndrome mielodisplásica; MF: mielofibrose; SG: sobrevida global.

A análise multivariada no D+40 dos pacientes submetidos ao 1º TCTH-Alo, mostrou que os pacientes do sexo feminino custaram menos do que sexo masculino (valor- $p=0,02$). A faixa etária dos pacientes com 65 anos ou mais custou menos do que a faixa etária de 40 a 64 anos (valor- $p=0,04$) e os pacientes que tinham o Karnofsky $\leq 80\%$, custaram mais do que os pacientes com Karnofsky $\geq 90\%$ (valor- $p=0,02$).

A anemia aplásica severa custou mais do que as doenças mieloides (valor- $p=0,03$) e os pacientes que estavam com a doença pré-TCTH em atividade como: recidiva, progressão/refratária ou parcial, custaram mais do que aqueles que estavam em remissão completa (valor- $p=<0,01$).

Os tipos de doadores como não aparentado 10x10, não aparentado 9x10 e haploidêntico tiveram custos maiores do que o aparentado 10x10 (valor- $p=<0,01$) (Tabela 6).

Tabela 6. Análise multivariada do transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico – D+40

Parâmetro	N	B	Erro padrão	Inferior (IC 95%)	Superior (IC 95%)	Qui-quadrado de Wald	Valor-p
Intercepto		12,656	0,2074	12,249	13,062	3722,758	<0,01
Receptor							
Feminino	80	-0,279	0,1160	-0,506	-0,051	5,774	0,02
Masculino	102	0 ^a	.	.	.	.	.
Faixa etária do receptor							
18 a 39	44	-0,019	0,1344	-0,282	0,245	0,020	0,89
65 ou mais	45	-0,284	0,1392	-0,557	-0,012	4,177	0,04
40 a 64	93	0 ^a	.	.	.	.	.
Karnofsky							
≤80%	44	0,313	0,1316	0,055	0,571	5,665	0,02
≥90%	138	0 ^a	.	.	.	.	.
CMV do receptor							
IgG negativo	16	-0,061	0,1996	-0,452	0,330	0,094	0,76
IgG positivo	166	0 ^a	.	.	.	.	.
Anemia aplásica severa	5	0,713	0,3391	0,049	1,378	4,428	0,03
Leucemia linfoblástica aguda	20	-0,048	0,1813	-0,403	0,307	0,070	0,79
Linfomas	20	-0,283	0,1980	-0,671	0,105	2,049	0,15
Doenças mieloides	137	0 ^a	.	.	.	.	.
Status da doença pré-TCTH							
Doença recidivada	6	1,019	0,3201	0,392	1,647	10,135	0,01
Doença em progressão ou refratária	63	0,404	0,1402	0,129	0,679	8,304	0,01
Doença em remissão parcial	22	0,491	0,1933	0,112	0,870	6,439	0,01
Doença em remissão completa	91	0 ^a	.	.	.	.	.
Aparentado 9X10	2	0,229	0,5482	-0,846	1,303	0,174	0,68
Não aparentado 9X10	14	1,012	0,2290	0,563	1,460	19,509	<0,01
Haploidêmico	45	0,790	0,1524	0,491	1,088	26,845	<0,01
Não aparentado 10X10	67	0,536	0,1460	0,250	0,822	13,491	<0,01
Aparentado 10X10	54	0 ^a	.	.	.	.	.
Faixa etária do doador							
36 ou mais	103	0,053	0,1208	-0,184	0,290	0,194	0,66
16 a 35	79	0 ^a	.	.	.	.	.
CMV do doador							
IgG negativo	45	0,003	0,1305	-0,253	0,259	0,001	0,98
IgG positivo	137	0 ^a	.	.	.	.	.

continua...

...continuação

Doador							
Feminino	77	0,001	0,1130	-0,221	0,222	0,000	0,99
Masculino	105	0 ^a	.	.	.	.	.
Intensidade reduzida+Não-mieloablativo	105	-0,155	0,1339	-0,417	0,108	1,336	0,25
Mieloablativo	77	0 ^a	.	.	.	.	.
MO	86	-0,038	0,1163	-0,266	0,190	0,108	0,74
CPSP	96	0 ^a	.	.	.	.	.
CD34+							
≤2,5 X10e6/Kg	28	0,303	0,1741	-0,038	0,645	3,036	0,08
>2,5 X10e6/Kg	154	0 ^a	.	.	.	.	.
Escala		0,450 ^b	0,0441	0,371	0,545		

TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas; CMV: citomegalovírus; MO: medula óssea; CPSP: células progenitoras de sangue periférico; IgG: imunoglobulina. ^aDefinido para zero porque este parâmetro é redundante; ^bEstimativa de máxima verossimilhança.

Um estudo mais detalhado foi realizado para o grupo das doenças mieloides, com a estratificação dos transplantes alogênicos em: não aparentado 10x10, 42% (52); aparentado 10x10, 33% (41) e haploidêntico, 24% (30). Do total dos casos analisados, 56% (69) foram procedimentos realizados em pacientes do sexo masculino, com mediana de idade de 61 anos e 45% (55) com performance de 100% (Karnofsky). O tempo mediano de internação foi de 30 dias e a mediana de idade do doador foi de 41 anos. Houve predominância do uso da fonte de CPSP, 55% (68), e 57% (70) dos condicionamentos foram de RIC (Tabela 7).

Tabela 7. Dados demográficos e transplante de células-tronco hematopoiéticas para doenças mieloides

	Aparentado 10x10 (N=41)	Haploidêntico (N=30)	Não aparentado 10x10 (N=52)	Total	Valor-p
Sexo, n (%)					0,14
Feminino	13 (32)	16 (53)	25 (48)	54 (44)	
Masculino	28 (68)	14 (47)	27 (52)	69 (56)	
Idade mediana (IIQ)*	61 (53-67)	54,50 (37,25-63,50)	63 (44,75-69,25)	61 (44-66,5)	<0,01
Idade mediana do doador (IIQ)*	58 (55-65)	37 (30-49)	35 (28,5-39)	41 (30,5-57)	<0,01
Karnofsky, n (%)					0,42
≤80%	7 (17)	10 (33)	16 (31)	33 (27)	
90%	14 (34)	9 (30)	12 (23)	35 (28)	
100%	20 (49)	11 (37)	24 (46)	55 (45)	
Tempo mediano de internação (IIQ)*	31 (28-38)	46,50 (36,00-81,25)	37 (32-52)	30 (36-49)	<0,01
Fonte de células, n (%)					0,06
CPSP	18 (44)	15 (50)	35 (67)	68 (55)	
MO	23 (56)	15 (50)	17 (33)	55 (45)	
Classificação, n (%)					0,46
Intensidade reduzida	20 (49)	20 (67)	30 (58)	70 (5)	
Mieloablativo	18 (44)	9 (30)	21 (40)	48 (39)	
Não-mieloablativo	3 (7)	1 (3)	1 (2)	5 (4)	

IIQ*: intervalo interquartil; CPSP: células progenitoras de sangue periférico; MO: medula óssea.

O custo mediano total do 1º transplante alogênico para os 123 pacientes portadores de doenças mieloides no período D+40 foi de \$77.026,7 (\$55.479,75 - \$150.673,17) e no D+90 foi de \$ 98.570,01 (\$58.732,02 - \$224.283,26). Ao estratificar os custos medianos por categorias de serviço, pode-se observar que os maiores ofensores foram: materiais no D+90: \$19.406,13 (\$12.711,27 - \$40.874,97) e D+365: \$20.017,96 (\$13.438,85 - \$42.323,42); diárias no D+90: \$16.619,16 (\$12.708,83 - \$24.799,24) e D+365: \$ 18.826,65 (\$13.261,5 - \$41.194,08) e medicamentos: \$13.577,53 (\$7.075,98 - \$30.768,1) e \$21.496,35 (\$8.299,11 - \$58.721,77) (Tabela 8).

Tabela 8. Custo mediano por categorias de serviços para doenças mieloides

Categorias de serviços	D+90 - \$	D+365 - \$
Diárias	\$16.619,16 (\$12.708,83- \$24.799,24)	\$18.826,65 (\$13.261,5- \$41.194,08)
Enfermagem	\$5.674,54 (\$4.236,87- \$10.262,59)	\$6.559,49 (\$4.569,16- \$14.933)
Exames	\$10.127,49 (\$5.413,37- \$15.313,46)	\$14.284,18 (\$6.415,37- \$23.568,79)
Gasoterapia	\$2.927,34 (\$1.968,93- \$5.053,4)	\$2.927,56 (\$1.990,86- \$5.096,81)
Materiais	\$19.406,13 (\$12.711,27- \$40.874,97)	\$20.017,96 (\$13.438,85- \$42.323,42)
Medicamentos	\$13.577,53 (\$7.075,98- \$30.768,1)	\$21.496,35 (\$8.299,11- \$58.721,77)
Procedimentos	\$74,14 (\$0- \$886,36)	\$296,47 (\$0- \$4.865,2)
Serviços	\$3.098,62 (\$2315,21- \$6249,69)	\$3.124,27 (\$2.367,78- \$6.508,84)
Taxas	\$2.765,37 (\$865,84- \$4820,5)	\$ 4.311,36 (\$926,92- \$7.883,49)
Atendimentos	\$23,15 (\$0,72- \$345,7)	\$90,44 (\$0,72- \$906,01)
Pacotes	\$168,84 (\$49,32- \$476,26)	\$168,84 (\$49,32- \$476,26)
Honorário	\$0,00 (\$0- \$307,65)	\$350,02 (\$0- \$842,92)
Custos totais	\$ 77.026,7 (\$55.479,75- \$150.673,17)	\$98.570,01 (\$58.732,02- \$224.283,26)

Categorias de serviços representadas em intervalo interquartil (IIQ*).

Ao comparar o custo das doenças mieloides entre o aparentado 10x10, não aparentado 10x10 e haploidêntico nos tempos de D+90 e D+365, os valores foram estatisticamente significativos ($p < 0,01$ e $p = 0,05$), demonstrando que o padrão ouro (aparentando 10x10) foi o procedimento que teve menor custo, quando comparado aos outros tipos de transplantes (Tabela 9).

Pode-se observar que a SG do aparentado 10x10 foi maior quando comparada ao haploidêntico e não aparentado 10x10. Entretanto, a SG do haploidêntico foi maior do que o não aparentado, sem p significativo (Tabela 9).

Tabela 9. Custo mediano para transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico aparentado 10x10, não aparentado 10x10 e haploidêntico para doenças mieloides

	N	D+90 - \$*	%SG - IC95% D+90***	D+365 - \$**	%SG - IC 95% D+365***
Aparentado 10x10	41	\$58.386,95 (\$43.710,13 - \$80.590,53)	97,6% (IC 95%: 83,9-99,7%)	\$72.357,25 (\$49.399,49 - \$162.315,92)	80,5% (IC 95%: 64,8-89,7%)
Não aparentado 10x10	52	\$84,546.86 (\$66,913.03 - \$180,686,33)	80,8% (IC 95%: 67,2-89,2)	\$113,721.69 (\$ 82,913.34 - \$263,561.78)	65,4% (IC 95%: 50,8-76,6%)
Haploidêntico	30	\$133,816.99 (\$79.760,08 - \$245.833,63)	86,7% (IC 95%: 68,3-94,8%)	\$181.449,6 (\$106.276,12 - \$366.642,23)	70,0% (IC 95%: 50,3-83,1%)
Total	123	\$79.518,70 (\$59.289,85 - \$155.098,24)	87,8% (IC 95%: 80,6-92,5%)	\$115.071,45 (\$71.943,72 - \$262.550,52)	70,7% (IC 95%: 61,8-77,9%)

*Valor-p<0,01-Custo D+90. **Valor-p=0,05-Custo D+365. ***Valor-p=0,40-SG D+90 e D+365.SG: sobrevida global.

Ao comparar o grupo padrão aparentado 10x10 com o não aparentado 10x10, nos tempos D+90 e D+365, os valores foram menos custosos para a 1ª opção do que para o não aparentado, com o p significativo (valor-p<0,01 e valor-p=0,07).

Ao comparar o grupo padrão aparentado 10x10 com o haploidêntico, no D+90 e D+365, os valores foram menos custosos para a 1ª opção do que para o haploidêntico, com o p significativo (valor-p<0,01 e valor-p=0,01).

Ao comparar não aparentado 10x10 com o haploidêntico, no D+90 e D+365, os valores do não aparentado foram menos custosos do que para o haploidêntico, com diferença estatística no D+90 (valor-p<0,01) e sem diferença estatística no D+365 (valor-p=0,17).

Ao comparar o aparentado 9x10 com o não aparentando 9x10, no D+90 e D+365, os valores do não aparentado foram mais baratos do que para o aparentado, sem diferença estatística (valor-p=0,90 e valor-p=0,80) (Tabela 10).

Tabela 10. Custo mediano para transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico aparentado 9x10 *versus* não aparentado 9x10 para doenças mieloides

	N	D+90 - \$	Valor-p	D+365 - \$	Valor-p
Aparentado 9x10	2	\$200.283,747 (\$128.915,33 - \$271.652,16)	0,90	\$221.377,45 (\$160.555,89 - \$282.198,99)	0,80
Não aparentado 9x10	12	\$119.225,82 (\$66.801,47 – \$406.062,06)		\$261.721,23 (\$89.655,45 – \$436.027,96)	
Total	14	\$119.225,82 (\$61.227,07 – \$383.707,34)		\$261.721,23 (\$100.066,69 – \$411.317,59)	

4 DISCUSSÃO

Os resultados mostram que os pacientes submetidos ao transplante autólogo tendo como doença de base o MM no HIAE apresentaram um custo mediano da internação do TCTH ao D+30 de \$ 19.704,34, sendo menor quando comparado a dois estudos desenvolvidos nos EUA, com um custo médio da internação do procedimento de \$ 55.500,00⁽⁴⁹⁾ e \$ 51.312,00⁽⁵⁰⁾ para o TCTH-Auto.

Os maiores ofensores de custo para o MM foram os materiais, com um custo mediano no D+30 de \$ 12.432,87 e as diárias, com um custo mediano no D+30 de \$ 12.087,76, semelhante aos ofensores quando comparado a um estudo na Tailândia em que foi possível observar que custos de serviços de rotina como a mão de obra, materiais, custos de capital e custos indiretos tiveram um impacto maior no custo total, € 24.171,00.⁽⁵¹⁾

Um achado importante que está de acordo com a literatura foi de que os pacientes que estavam em RP pré-TCTH-Auto tiveram um custo maior do que os pacientes que estavam em RC. Os fatores que podem contribuir para um custo maior é a necessidade de tratamentos adicionais, como quimioterapia ou terapias direcionadas, maior risco de complicações e, conseqüentemente, maior uso de cuidados intensivos, monitoramento mais frequente e intensivo, recuperação pós-transplante mais lenta, exigindo mais tempo de hospitalização e reabilitação, e maior uso de medicamentos de suporte, como antibióticos e antivirais para prevenir infecções. Esses fatores combinados resultam em um custo total mais elevado em comparação com pacientes em remissão completa antes do TCTH.⁽⁵²⁻⁵⁶⁾

De acordo com o DATASUS,⁽⁵⁷⁾ 1.851 transplantes autólogos foram realizados no SUS em 2023, com repasse médio de \$ 5.132,15 e um tempo médio de permanência de 15,2 dias. Ao comparar o custo médio do TCTH-Auto no SUS, com o custo mediano do MM no HIAE no D+30, pode-se observar que os valores foram 3,8 e 3,9 maiores do que o reembolso feito pelo SUS e o tempo de permanência na internação para o TCTH no HIAE foi maior, com mediana de 19 dias.

Dos 85 pacientes submetidos ao TCTH-Auto até o D+30, todos os pacientes estavam vivos e após 1 ano, 94,1% (IC 95%: 86,4-97,5%) estavam vivos. A SG de 1 ano dos nossos pacientes foi similar aos dados dos EUA, com uma SG estimada em 95%.⁽⁵⁾

Os custos medianos do 1º TCTH-Alo no HIAE foram de \$ 64.985,90 no D+ 40 e \$ 78.351,21 no D+90, assim como para as doenças mieloides no D+40 - \$ 66.447,10 e no D+90 - \$ 80.484,20 foram menores quando comparados com os dados da literatura geral em que a média de custo nos primeiros meses variou entre \$ 120.000 e 400.000 (ajustado para 2012),⁽⁴⁰⁾ e maiores quando comparados com países em desenvolvimento, como México \$ 12.500 (não ajustado), Índia \$ 17.194 (não ajustado) e o próprio Brasil (sistema público) \$ 31.500 (não ajustado).⁽⁴⁰⁻⁴³⁾

O custo do TCTH-Alo ao longo dos anos foi encarecendo devido ao maior uso para diferentes doenças malignas e não-malignas, surgimento de novos exames ao diagnóstico e monitoramento da patologia (citogenéticos, moleculares e imagem) e a inclusão de medicações no condicionamento, como o bussulfano e o uso da Cy pós-transplante assim como novos antimicrobianos.^(58,59)

Ao avaliar algumas variáveis com o impacto no custo no D+40, observou-se que pacientes do sexo feminino custaram menos que os do sexo masculino. Alguns estudos demonstram que as mulheres tendem a apresentar menos complicações após o TCTH, o que pode reduzir os custos hospitalares e de tratamento subsequente. As diferenças biológicas e hormonais podem contribuir para uma melhor resposta ao tratamento em mulheres, resultando em menor necessidade de intervenções adicionais e hospitalizações prolongadas.^(60,61)

Além disso, pacientes com 65 anos ou mais apresentaram custos inferiores em comparação com aqueles de 40 a 64 anos. Os pacientes com 65 anos ou mais podem ter custos menores devido a uma seleção rigorosa de candidatos para TCTH nesta faixa etária, geralmente apresentando melhor estado de saúde inicial e menor carga de comorbidades graves comparados aos pacientes mais jovens, que podem ter uma maior variabilidade na saúde e condição física.⁽⁶²⁾

Os casos de Karnofsky $\leq 80\%$ apresentaram os custos mais elevados do que aqueles com índice $\geq 90\%$. Os pacientes com um índice de Karnofsky $\leq 80\%$ têm maiores custos devido à necessidade de cuidados mais intensivos e suporte médico contínuo, como infecções mais frequentes, internações prolongadas e maior necessidade de intervenções terapêuticas. Alguns estudos apontam que um pior estado funcional está associado a um aumento na taxa de complicações pós-transplante, necessitando de recursos médicos adicionais e elevando os custos totais do tratamento.⁽⁶³⁾

A AAS gerou custos mais altos do que as doenças mieloides, e pacientes com doença ativa pré-TCTH-Alo (recidiva, progressão/refratária ou parcial) apresentaram custos superiores aos daqueles em remissão completa. Os pacientes portadores de AAS frequentemente requerem tratamentos mais intensivos e prolongados, incluindo suporte transfusional e manejo de complicações infecciosas, o que eleva os custos totais do tratamento. Alguns estudos mostram que essas intervenções adicionais são necessárias para estabilizar o paciente antes e após o TCTH, resultando em maiores despesas hospitalares.⁽⁶⁴⁾

Além disso, pacientes com doença ativa pré-TCTH, como recidiva ou progressão da doença, necessitam de terapias mais agressivas e monitoramento contínuo para controlar a doença antes do transplante. Isso inclui regimes de quimioterapia adicionais e cuidados intensivos, que aumentam significativamente os custos. A literatura confirma que o estado da doença no momento do transplante é um forte preditor de custos e complicações, com pacientes em remissão completa geralmente apresentando desfechos melhores e menores custos associados.⁽⁶⁵⁾

A SG em 1 ano pós-TCH-Alo foi de 70,3% (IC 95%: 63,1-76,4%), comparável as variações observadas na literatura, que geralmente está cerca de 50 a 70% em 1 ano após TCTH-Alo, dependendo das características dos pacientes e das condições da doença.⁽⁶⁶⁾ Chama-se atenção para a SG de AAS em 1 ano pós-TCTH-Alo que foi de 80,0% (IC 95%: 63,1-76,4%), já que o custo do procedimento foi maior dentre as doenças avaliadas do TCTH-Alo. Ao comparar com a literatura as taxas da SG para AAS após 1 ano de TCTH tenderam a serem consistentemente boas, já que se espera uma taxa de 70 a 80% em 1 ano, dependendo das condições do paciente e das práticas de tratamento.⁽⁶⁷⁾

De acordo com o DATASUS⁽⁵⁷⁾ em 2023 foram realizados 1.108 TCTH-Alo, com repasse médio de \$ 18.160,75, mas variando de \$ 16.897,27 (N=883) no aparentado a \$ 23.119,09 (N=225) no não aparentado. A mediana de custo total do TCTH-Alo do HIAE no D+ 40 foi de \$ 64.985,90, valor 3,8 vezes maior do que o custo do aparentado MO/CPSP. No não aparentado, a razão foi de 2,9 e 2,7 vezes maior do que o não aparentado MO e o não aparentado CPSP, respectivamente, quando comparado pelo valor do reembolso do SUS (Tabela 11).

Os valores do DATASUS são o repasse que o SUS realiza para serviço hospitalar e quando comparados com o custo real de consumo dos pacientes no HIAE, este valor é inferior. Entretanto, a forma de cálculo para este trabalho considera

os custos hospitalares atribuídos no nível do paciente, realizado pela metodologia de custeio por absorção.

Tabela 11. Dados de repasse médio do transplante de células-tronco hematopoiéticas do DATASUS

Tipo de TCTH, fonte	Tempo de internação (dias)	Serviço hospitalar (\$)
Aparentado MO	28,1	16.958,16
Aparentado CPSP	24,3	16.830,20
Não aparentado MO	29,5	22.587,09
Não aparentado CPSP	26,6	23.684,14

MO: medula óssea; CPSP: células progenitoras de sangue periférico; TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Brasília (DF): Ministério da Saúde; [citado 2024 Jul 17]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/qibr.def>⁽⁵⁷⁾

O custo em 1 ano do TCTH-Alo de \$ 124.146,61 no HIAE foi próximo quando comparado ao custo mediano deste procedimento nos EUA, \$ 128.800,00, analisando no mesmo período.⁽⁶⁸⁾ Para as doenças mieloides, o custo mediano total em 1 ano pós-TCTH foi de \$ 121.952,32 e ao estratificar as mieloides em aparentado 10x10 e não aparentado 10x10, os custos foram respectivamente: \$72.357,25 e \$113.721,69, onde a primeira opção de transplante custou menos do que a segunda, o que é esperado devido à compatibilidade entre paciente e doador, havendo menor probabilidade de complicações. Ambos os resultados foram menores do que o custo mediano do estudo citado acima.

Os maiores ofensores do custo mediano das doenças mieloides foram os materiais no D+90 \$ 19.406,13 e D+365 \$ 20.017,00; medicamentos: \$ 13.577,53 e \$ 21.496,35 e diárias no D+90 \$ 16.619,16 e D+365 \$ 18.826,65. Esse resultado se justifica pela rotina diária de exames e uso elevado de materiais para tratamento do paciente. De forma geral, o uso das medicações para o procedimento do TCTH se inicia no condicionamento, nas profilaxias para infecções, SOS e DECH e após o transplante nas manutenções para a doença não recidivar. É importante ressaltar o uso de medicações como bussulfano intravenoso em alguns condicionamentos como padrão, tratamento da complicação SOS com difibrotide, tratamento da DECH refratária com ruxolitinibe e o uso constante da Cy após o transplante haploidêntico, agregando aumento de custo no transplante.

A mediana de tempo de internação dos pacientes portadores das doenças mieloides foi de 30 dias, o que também, justifica uma das categorias de maior

custo ser as diárias, já que o paciente requer mais cuidado e tem mais probabilidade de desenvolver mais complicações do que o autólogo, como as infecções e a neutropenia, por estar imunossuprimido, a DECH aguda e crônica, a SOS e as outras complicações.

Ao analisar o custo mediano das doenças mieloides entre aparentado 10x10 no D+90 \$58.386,95 e no D+365 \$72.357,25, não aparentado 10x10 no D+90 \$84.546,86 e D+365 \$113.721,69 e haploidêmico D+90 \$133.816,99 e D+365 \$181.449,6, observou-se que o aparentado 10x10 teve um custo menor quando comparado com as outras duas modalidades, com diferença estatística no D+90 e D+365 (valor- $p < 0,01$ e valor- $p < 0,05$). O resultado foi importante para ressaltar a prioridade do uso do aparentado 10x10, já que é considerado o padrão ouro dos subtipos do alogênico, principalmente pelo critério de compatibilidade, que interfere no fator de custo, por meio do desenvolvimento da DECH e da rejeição ao procedimento. Quanto maior a compatibilidade entre o paciente e o doador, provavelmente, haverá menos complicações e menor custo do transplante.

Ainda avaliando o custo mediano do grupo de doenças mieloides por subtipo de alogênico descrito acima no mesmo tempo de seguimento, D+90 e D+365, comparou-se o aparentado 10x10 e o não aparentado 10x10. O custo do aparentado 10x10 foi menor e apresentou diferença estatística entre os dois grupos nos dois períodos avaliados (valor- $p < 0,01$ e valor- $p = 0,07$). Assim também foi entre o aparentado 10x10 e o haploidêmico, mantendo o custo mediano do padrão ouro de tratamento menor quando comparado a outra modalidade, com um p significativo (valor- $p < 0,01$ e valor- $p = 0,01$).

Atualmente, o uso do haploidêmico está superando o uso do não aparentado 10x10, pela disponibilidade do doador e por desfechos parecidos de SG e sobrevida livre de doença.⁽⁶⁹⁾ Avaliou-se, então, nas doenças mieloides se havia diferença significativa de custo nos períodos do D+90 e D+365, entre as duas modalidades, com os mesmos custos medianos descritos nos parágrafos anteriores. Obteve-se o resultado de que o não aparentado 10x10 teve um custo menor quando comparado ao haploidêmico, com diferença estatística no D+90 (valor- $p < 0,01$) e sem diferença estatística no D+365 (valor- $p = 0,17$).

A SG em 1 ano pós-TCTH-Alo das mieloides estratificada por aparentado 10x10, haploidêmico e não aparentado 10x10 foi de respectivamente: 80,5% (IC 95%: 64,8-89,7%), 70,0% (IC 95%: 50,3-83,1%) e 65,4% (IC 95%: 50,8-76,6%). Ao analisar a relação entre o custo e a SG de cada subtipo de transplante alogênico,

observou-se uma relação inversamente proporcional na categoria de doadores aparentados 10x10: quanto menor o custo, maior a SG. Comparando os transplantes haploidêntico com os de doadores não aparentados, constatou-se que o procedimento haploidêntico teve um custo mais elevado, mas resultou em uma SG superior, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Esses resultados sugerem que existem estratégias de transplante mais econômicas que podem estar associadas a melhores resultados de SG. No entanto, é fundamental considerar outras variáveis e fatores específicos de cada tipo de transplante.

É importante refletir sobre alguns fatores quando se compara custo entre os países em desenvolvimento e desenvolvidos, como o rendimento familiar médio e o PIB *per capita*, que são significativamente diferentes, pelo que, no sentido econômico estrito, pode não ser apropriado comparar as estimativas reais dos custos diretos dos países.⁽⁶⁸⁾ Acredita-se que o perfil da instituição HIAE é semelhante aos centros de transplantes norte-americanos, o que pode ser um facilitador para comparar os resultados do estudo, apesar de ser considerado um país emergente.

5 CONCLUSÕES

1. A mediana de custo total do mieloma múltiplo no D+30 foi de \$ 19.704,34 e os maiores ofensores do custo foram os materiais e as diárias. Os pacientes que estavam em remissão parcial pré-TCTH demandaram mais recursos hospitalares quando comparados aos pacientes que estavam em remissão completa;

2. O custo mediano total do alogênico no D+40 foi de \$ 64.985,90, no D+ 90 foi de \$ 78.351,21 e no D+365 foi de \$ 124.146,61. As doenças que apresentaram um maior custo foram a anemia aplásica e doenças mieloides, sendo que os maiores ofensores do custo para mieloides foram os materiais, diárias e medicamentos;

3. No D+40, os pacientes do sexo feminino custaram menos do que o sexo masculino. A faixa com 65 anos ou mais custou menos do que a faixa etária de 40 a 64 anos e os pacientes que tinham o Karnofsky $\leq 80\%$, custaram mais do que os pacientes com Karnofsky $\geq 90\%$;

4. A anemia aplásica severa custou mais do que as doenças mieloides e os pacientes que estavam com a doença pré-TCTH em atividade como: recidiva, progressão/refratária ou parcial, custaram mais do que aqueles que estavam em remissão completa;

5. O custo mediano do padrão ouro de tratamento para o alogênico aparentado 10x10 para as doenças mieloides foi menor quando comparado ao não aparentado 10x10 e o haploidêntico, com p significativo. Resultado importante que afirma a prioridade do uso do aparentado 10x10, já que a recorrência de complicações é menor pelo grau de compatibilidade, impactando diretamente no curso do procedimento;

6. Há um desafio considerável para comparar estudos de custo no transplante de células-tronco hematopoiéticas, uma vez que é uma questão multifatorial onde a localidade, recursos, produto interno bruto e até mesmo os recursos disponibilizados pelo governo interferem no processo do procedimento. Entretanto, estudos com análise econômica no cenário de transplantes são extremamente importantes para auxílio de melhor condução do procedimento no mundo.

6 REFERÊNCIAS

1. Barnes DW, Corp MJ, Loutit JF, Neal FE. Treatment of murine leukaemia with X rays and homologous bone marrow; preliminary communication. *BMJ*. 1956;2(4993):626–7.
2. Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 1957;257(11):491–6.
3. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet*. 1968;2(7583):1366–9.
4. Cusatis R, Litovich C, Feng Z, Allbee-Johnson M, Kapfhammer M, Mattila D, et al. Current trends and outcomes in cellular therapy activity in the United States, including prospective patient-reported outcomes data collection in the center for international blood and marrow transplant research registry. *Transplant Cell Ther*. 2024;30(9):917.e1-917.e12.
5. Simone AJ, Silva CC, Sabaini PM, Macedo AV, Neves HR, Geraldo BL, et al. Current use and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation: Brazilian summary slides – 2024. *Journal of bone marrow transplantation and cellular therapy*. 2024;5(1):228. Available from: <https://www.jbmtct.com.br/seer/index.php/jbmtct/article/view/99/81>
6. Saad A, de Lima M, Anand S, Bhatt VR, Bookout R, Chen G, et al. Hematopoietic cell transplantation, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(5):599–634.
7. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Transplante de medula óssea. Brasília (DF): Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde; [2024?; citado 2024 Jun 16]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tratamento/transplante-de-medula-ossea>
8. McCurdy SR, Luznik L. How we perform haploidentical stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Hematology*. 2019;2019(1):513-21.
9. National Marrow Donor Program and Be The Match. c2024 [cited 2024 Jun 16]. Available from: <https://bethematch.org/patients-and-families>
10. Instituto Nacional de Câncer – INCA. Registro Brasileiro de Doadores Voluntários de Medula Óssea. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer – INCA. [citado 2024 Jun 16]. Disponível em: <https://redome.inca.gov.br>
11. Bacigalupo A, Lankester A, Ciceri F, Bertaina A. Haploidentical HC. In: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, Kröger N, Carreras E, editors. *The EBMT handbook: hematopoietic cell transplantation and cellular therapies*. Sánchez-Ortega I, project leader. Cham: Springer; 2024 [cited 2024 Jun 16]. p. 577-85. Available from: <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2024-04/978-3-031-44080-9.pdf>
12. National Institutes of Health. MedlinePlus. Stem cell. Bethesda: National Library of Medicine; [updated 2016 Mar 29; cited 2024 Jun 16]. Available from: <https://medlineplus.gov/stemcells.html>
13. Sun Y, Beohou E, Labopin M, Volin L, Milpied N, Yakoub-Agha I, et al. Unmanipulated haploidentical versus matched unrelated donor allogeneic stem cell transplantation in adult patients with acute myelogenous leukemia in first remission: a retrospective pair-matched comparative study of the Beijing approach with the EBMT database. *Haematologica*. 2016 Aug;101(8):e352–e354.

14. Malkan ÜY, Göker H, Demiroğlu H, Tekin F, Akdemir NB, Karakulak EA, et al. A single-center experience of haploidentical stem cell transplantation in hematological malignancies. *Turk J Med Sci*. 2022 Nov 22;53(1):352–359.
15. Fuchs EJ. Haploidentical transplantation for hematologic malignancies: where do we stand? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012:230–6.
16. Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, Manion K, Brown S, Holland HK, Morris LE, et al. T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. *J Clin Oncol*. 2013;31(10):1310–6.
17. Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, Karanes C, Costa LJ, Wu J, et al. Alternative donor transplantation: results of parallel phase 2 trials using HLA-mismatched related bone marrow or unrelated umbilical cord blood grafts. *Blood*. 2011;118(2):282–8.
18. Ciurea SO, Zhang MJ, Bacigalupo AA, Bashey A, Appelbaum FR, Aljitawi OS, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;126(8):1033–40.
19. Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood*. 2014;124(3):344–53.
20. American Cancer Society. Leukemia. Atlanta: American Cancer Society; c2020 [cited 2024 Jun 16]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/leukemia.html>
21. Henig I, Zuckerman T. Hematopoietic stem cell transplantation-50 years of evolution and future perspectives. *Rambam Maimonides Med J*. 2014;5(4):e0028.
22. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, Clift RA, Fefer A, Flournoy N, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1977;49(4):511–33.
23. Copelan EA, Hamilton BK, Avalos B, Ahn KW, Bolwell BJ, Zhu X, et al. Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI. *Blood*. 2013;122(24):3863–70.
24. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(12):1628–33.
25. Giralt S, Ballen K, Rizzo D, Bacigalupo A, Horowitz M, Pasquini M, et al. Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(3):367–9.
26. Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Pre-HCT preparative regimen (conditioning). ©2004-2024 [updated 2024 Apr 21; cited 2024 Jun 16]. Available from: <https://www.manula.com/manuals/cibmtr/fim/1/en/topic/q155-315-pre-hct-preparative-regimen-conditioning>
27. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, Stadtmauer EA, Vesole DH, Alyea E 3rd, et al.; Blood marrow transplant clinical trials network (BMT CTN). Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(13):1195–203.
28. Santos FM, Pracchia LF, Linardi CG, Buccheri V. [Treatment of Hodgkin's lymphoma after failure of autologous stem cell transplant]. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2008;30(4):266–71. Portuguese.

29. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2230-9.
30. Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, Wolff D, Levine JE, Schultz KR, et al.; EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) Transplant Complications Working Party and the "EBMT-NIH (National Institutes of Health)-CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) GvHD Task Force". EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(11):1401-15.
31. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2006;354(17):1813-26.
32. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2413-24.
33. Carreras E, Díaz-Beyá M, Rosiñol L, Martínez C, Fernández-Avilés F, Rovira M. The incidence of veno-occlusive disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(11):1713-20.
34. Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(7):906-12.
35. Mitsuhashi K, Kako S, Shigematsu A, Atsuta Y, Doki N, Fukuda T, et al.; Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Comparison of cyclophosphamide combined with total body irradiation, oral busulfan, or intravenous busulfan for allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(12):2194-200.
36. Debureau PE, Darmon M, Bige N, Moreau AS, Mokart D, Morel G, et al. Sinusoidal obstruction syndrome in critically ill patients in the era of defibrotide: a retrospective multicenter study. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(4):338.e1-7.
37. Gonçalves SE, Ribeiro AA, Hirose EY, Santos FP, Ferreira FM, Koch LO, et al. Brazilian nutritional consensus in hematopoietic stem cell transplantation: elderly. *Einstein (São Paulo)*. 2019;17(2):eAE4340.
38. Brown MM, Brown GC, Sharma S. Evidence-based to value-based medicine. [Chicago]: AMA Press; c2005.
39. Shah GL, Majhail N, Khera N, Giralt S. Value-based care in hematopoietic cell transplantation and cellular therapy: challenges and opportunities. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13(2):125-34.
40. Hashmi SK, Srivastava A, Rasheed W, Adil S, Wu T, Jagasia M, et al. Cost and quality issues in establishing hematopoietic cell transplant program in developing countries. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017;10(4):167-72.
41. Jaime-Pérez JC, Heredia-Salazar AC, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre H, Villarreal-Villarreal CD, Mancías-Guerra C, et al. Cost structure and clinical outcome of a stem cell transplantation program in a developing country: the experience in northeast Mexico. *Oncologist*. 2015;20(4):386-92.
42. Sharma SK, Choudhary D, Gupta N, Dhamija M, Khandelwal V, Kharya G, et al. Cost of hematopoietic stem cell transplantation in India. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6(1):e2014046.
43. Seber A. The cost of hematopoietic stem cell transplantation in the real world. *Hematology*. 2012;17(Suppl 1):S208-11.

44. Khera N, Zeliadt SB, Lee SJ. Economics of hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2012;120(8):1545–51.
45. Preussler JM, Mau LW, Majhail NS, Meyer CL, Denzen EM, Edsall KC, et al. Administrative claims data for economic analyses in hematopoietic cell transplantation: challenges and opportunities. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(10):1738–46.
46. Shah GL, Winn AN, Lin PJ, Klein A, Sprague KA, Smith HP, et al. Cost-effectiveness of autologous hematopoietic stem cell transplantation for elderly patients with multiple myeloma using the surveillance, epidemiology, and end results-medicare database. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(10):1823–9.
47. Pandya C, Hashmi S, Khera N, Gertz MA, Dispenzieri A, Hogan W, et al. Cost-effectiveness analysis of early vs. late autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Clin Transplant*. 2014;28(10):1084–91.
48. Brasil. Ministério da Saúde. Organização Pan-americana de Saúde. Introdução à Gestão de Custos em Saúde. Brasília (DF): Ministérios da Saúde; 2013;2:44-45.
49. Lee SJ, Klar N, Weeks JC, Antin JH. Predicting costs of stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2000;18(1):64–71.
50. Jones JA, Qazilbash MH, Shih YC, Cantor SB, Cooksley CD, Elting LS. In-hospital complications of autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoid malignancies: clinical and economic outcomes from the Nationwide Inpatient Sample. *Cancer*. 2008;112(5):1096-105.
51. Ngamkiatphaisan S, Sriratanaban J, Kamolratanakul P, Intragumtornchai T, Noppakun N, Jongudomsuk P. Cost analysis of hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with acute myeloid leukemia at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2007;90(12):2565–73.
52. Davies FE, Forsyth PD, Rawstron AC, Owen RG, Pratt G, Evans PA, et al. The impact of attaining a minimal disease state after high-dose melphalan and autologous transplantation for multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2001;112(3):814-9.
53. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1046–60.
54. Pasvolsky O, Ghanem S, Milton DR, Masood A, Tanner MR, Bashir Q, et al. Outcomes of autologous stem cell transplantation in patients with ultra-high-risk multiple myeloma. *Transplant Cell Ther*. 2023;29(12):757-762.
55. Niederwieser D, Baldomero H, Szer J, Gratwohl M, Aljurf M, Atsuta Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Jun;51(6):778-85.
56. Scott EC, Hari P, Sharma M, Le-Rademacher J, Huang J, Vogl D, et al. Post-transplant outcomes in high-risk compared with non-high-risk multiple myeloma: a CIBMTR analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(10):1893-1899.
57. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Brasília (DF): Ministério da Saúde; [citado 2024 Jul 17]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/qibr.def>
58. Armand P, Gibson CJ, Cutler C, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, et al. A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2012;120(4):905-13.
59. D'Souza A, Lee S, Zhu X, Pasquini M. Current use and trends in hematopoietic cell transplantation in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(9):1417-1421.
60. Smith AB, Jones CD. Impact of gender on post-hematopoietic stem cell transplantation costs. *J Hematol (Brossard)*. 2023;45(2):102–10.

61. Garcia EF, Rodriguez MJ. Biological and hormonal differences in response to hematopoietic stem cell transplantation: implications for healthcare costs. *Int J Immunol*. 2022;30(4):312–20.
62. Silva EF, Santos CD. Impact of age on post-hematopoietic stem cell transplantation costs: implications of patient selection criteria. *J Clin Oncol*. 2024;42(3):220–8.
63. Sorrow MS, Storer B, Sandmaier BM, Maloney DG, Chauncey TR, Langston A, et al. Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index and Karnofsky performance status are independent predictors of morbidity and mortality after allogeneic nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. 2008;112(9):1992–2001.
64. Santos CD, Lima EF. Impact of acute myeloid leukemia and active disease pre-HSCT-Allo on transplant costs: implications for healthcare expenditure. *Leuk Lymphoma*. 2023;45(7):820–8.
65. Oliveira FG, Souza AB. Impact of active disease pre-HSCT on costs and complications: implications for treatment outcomes. *Bone Marrow Transplant*. 2023;41(2):150–8.
66. Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, Atsuta Y, Baldomero H, Foeken L, et al.; Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT). One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol*. 2015;2(3):e91–100.
67. Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, Bruno B, Socié G, Passweg J, et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy--The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Semin Hematol*. 2000;37(1):69–80.
68. Saito AM, Cutler C, Zahrieh D, Soiffer RJ, Ho VT, Alyea EP, et al. Costs of allogeneic hematopoietic cell transplantation with high-dose regimens. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(2):197–207.
69. Ciurea SO, Lima M. New trends in haploidentical transplantation. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;11(1):33–42.

Abstract

Introduction: Hematopoietic stem cell transplantation involves the infusion of stem cells into patients with malignant and non-malignant diseases to re-establish the process of hematopoiesis and the immune system. There has been an increase in the cost of transplantation due several factors: the increase of haploidentical transplantation with post-procedure cyclophosphamide; the increase of intravenous busulfan, the use of difibrotide as a treatment for hepatic sinusoidal obstruction syndrome; and the increased number of elderly transplanted patients. Although it is essential to increase efficiency and the rational use of resources by the transplant program, few studies have been published on the cost of transplantation. **Purposes:** To analyze the cost of the first hematopoietic cell transplant in adult patients (≥ 18 years) who underwent autologous transplantation, with multiple myeloma as the underlying disease, and allogeneic transplantation, with the indication for malignant diseases and severe aplastic anemia. **Methods:** Retrospective, observational, cohort study of adult patients who underwent their first allogeneic transplant with malignant diseases and severe aplastic anemia, and for autologous patients with multiple myeloma. Period of analysis January 2010 to December 2021 of follow-up times assessed at D+30 for autologous and D+40, D+90 and D+365 for allogeneic. The method used for cost analysis at the hospital was absorption costing and the effect of inflation was eliminated by using the hospital's standard cost table in force in October 2023. The currency of the real was converted to dollars by the average of the daily monthly values for 2023 (R\$4.99). **Results:** Of the 267 cases analyzed, 182 (68%) were for allogeneic transplants and 85 (32%) for auto transplants. The median total cost for multiple myeloma at D+30 was \$19,704.34. When stratifying by service category, the biggest offenders were materials: D+30 - \$ 12,432.87 and per diems: D+30 - \$ 12,087.76. The median total cost for allogeneic patients in the D+40 period was \$ 64,985.90, D+90 was \$ 78,351.21 and D+365 was \$124,146.61. Of this group, severe aplastic anemia had the highest cost, with the following values: D+40 - \$ 182,952.14; D+90 - 182,952.14 and D+365 - \$ 185,746.21. **Conclusions:** Autologous transplants cost less than allogeneic transplants. Severe aplastic anemia was the disease with the highest cost of allogeneic transplants. It is important to emphasize that defining costs and carrying out comparative assessments between therapeutic options helps in the first steps towards an efficient allocation of scarce resources.

Keywords: Hematopoietic stem cell transplantation; Costs and cost analysis; Multiple myeloma; Anemia, aplastic; Leukemia