

Preditores de mortalidade e custo de transplante de célula-tronco hematopoéticas

Predicting mortality and cost of hematopoietic stem-cell transplantation

Fábio Rodrigues Kerbauy¹, Leonardo Raul Morelli², Cláudia Toledo de Andrade²,
Luis Fernando Lisboa², Miguel Cendoroglo Neto³, Nelson Hamerschlak²

RESUMO

Objetivo: Avaliar se o escore de risco Avaliação de Mortalidade Pré-Transplante está associado aos custos de transplante e pode ser usado não apenas para prever a mortalidade, mas também como ferramenta de gerenciamento de custos. **Métodos:** Foram avaliados consecutivamente 27 pacientes submetidos a transplante alogênico e 89 a transplante autólogo de células tronco hematopoéticas no período de 2004 a 2006 no Hospital Israelita Albert Einstein (SP). A média de idade dos pacientes por ocasião do transplante foi de 42 anos (variação de 1 a 72 anos); 69 eram do gênero masculino e 47 feminino; 30 pacientes tinham mieloma múltiplo, 41 linfoma não Hodgkin e linfoma de Hodgkin; 22 tinham leucemia aguda; 6 tinham leucemia crônica; e 17 doença não maligna. O escore de risco Avaliação de Mortalidade Pré-Transplante foi aplicado a todos os pacientes usando um *web site* fornecido pelos autores (<http://cdsweb.fhcr.org/pam/>). **Resultados:** Classificaram-se os pacientes em três categorias de risco: alto, intermediário e baixo, apresentando diferença significativa de sobrevivência ($p = 0,0162$). O custo médio, em dólares, foi de US\$ 281.000, US\$ 73.300 e US\$ 54.400 para risco alto, intermediário e baixo, respectivamente. O custo do transplante de células tronco hematopoéticas diferiu significativamente para cada grupo de risco segundo o escore Avaliação de Mortalidade Pré-Transplante ($p = 0,008$). **Conclusão:** A validação do escore de risco Avaliação de Mortalidade Pré-transplante em nossos pacientes confirmou que esse sistema é uma importante ferramenta a ser usada em unidades de transplante, sendo facilmente aplicável e inteiramente reproduzível.

Descritores: Células-tronco hematopoéticas/economia; Células-tronco hematopoéticas/mortalidade; Custos e análise de custo

ABSTRACT

Objective: To evaluate whether the Pretransplantation Assessment of Mortality risk score is associated to transplant costs and can be

used not only to predict mortality but also as a cost management tool. **Methods:** We evaluated consecutively patients submitted to allogeneic ($n = 27$) and autologous ($n = 89$) hematopoietic stem cell-transplantation from 2004 to 2006 at Hospital Israelita Albert Einstein (SP), Brazil. Participants mean age at hematopoietic stem cell-transplantation was 42 (range 1 to 72) years; there were 69 males and 47 females; 30 patients had multiple myeloma; 41 had non-Hodgkin and Hodgkin's lymphomas; 22 had acute leukemia; 6 had chronic leukemia; and 17 had non-malignant disease. The Pretransplantation Assessment of Mortality risk score was applied in all patients using the available web site (<http://cdsweb.fhcr.org/pam/>). **Results:** Patients could be classified in three risk categories: high, intermediate and low, having significant difference in survival ($p = 0.0162$). The median cost in US dollars for each group was \$ 281.000, \$ 73.300 and \$ 54.400 for high, intermediate and low risk, respectively. The cost of hematopoietic stem cell-transplantation significantly differed for each Pretransplantin Assesment of Mortality risk group ($p = 0.008$). **Conclusion:** The validation of the Pretransplantation Assessment of Mortality risk score in our patients confirmed that this system is an important tool to be used in transplantation units, being easy to apply and fully reproducible.

Keywords: Hematopoietic stem cells transplantation/economics; Hematopoietic stem cells transplantation/mortality; Costs and cost analysis

INTRODUÇÃO

O transplante de célula-tronco hematopoética (TCTH) tem potencial de curar pacientes com diferentes doenças, apesar de ser considerado um procedimento complexo e de alto custo. Nas últimas décadas, os desenvolvimentos contínuos em TCTH disponibilizaram pouca contribuição em reduzir o tratamento relacionado com

Trabalho realizado no Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

¹ Serviço de Transplante de Medula Óssea, Hospital Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil; Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

² Centro de Pesquisa Clínica, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

³ Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Fábio Rodrigues Kerbauy – Avenida Albert Einstein, 627 – Morumbi – CEP: 05652-000 – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: (11) 5571-5384 – E-mail: fkerbauy@einstein.br

Data de submissão: 30/3/2011 – Data de aceite: 15/9/2011

Conflito de interesse: Não há

a mortalidade pós-transplante, tais como infecções e doença do enxerto contra hospedeiro. Consequentemente, os custos relacionados com o tratamento aumentaram consideravelmente⁽¹⁻¹⁰⁾.

Pesquisas clínicas abordando os custos do TCTH são difíceis de serem conduzidas devido à grande variação dos protocolos utilizados em situações distintas clínicas e de suporte assistencial. Entretanto, muitos estudos têm mostrado a associação entre o número de complicações e o custo do transplante⁽¹⁻¹⁰⁾. Assim, pode-se prever o custo do TCTH por meio da avaliação minuciosa no pré-transplante e da determinação das possíveis complicações.

Um sistema de escore conhecido como avaliação de mortalidade pré-transplante ou escore de risco PAM (do inglês *Pretransplantation Assessment of Mortality*) foi recentemente desenvolvido por Parimon et al. Trata-se de uma ferramenta importante para prever mortalidade após TCTH, que possibilita estratificar pacientes em grupos de riscos diversos de acordo com as características pré-transplantes⁽¹¹⁾.

OBJETIVO

Avaliar a associação do escore de risco PAM com o custo do transplante, e utilizá-lo não apenas para prever mortalidade, mas também como uma ferramenta de gerenciamento de custo.

MÉTODOS

Estudo do tipo retrospectivo, com 116 pacientes tratados com TCTH alogênico e TCTH autólogo.

Um total de 27 pacientes submetidos ao TCTH alogênico e 89 pacientes a TCTH autólogo foram avaliados consecutivamente de 2004 a 2006 no Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), em São Paulo. A média de idade dos pacientes, quando realizado o TCTH, foi de 42 anos (faixa 1 a 72), 69 eram homens e 47 mulheres. Do total, 30 pacientes tinham mieloma múltiplo, 41 linfoma Hodgkin e não Hodgkin, 22 leucemia aguda, 6 leucemia crônica e 17 doença não maligna.

O escore de risco PAM foi aplicado em todos os pacientes por meio do *web site* (<http://cdsweb.fhrc.org/pam/>)⁽¹⁾ disponibilizado pelos autores. Em resumo, o escore de risco PAM utiliza oito variáveis clínicas no pré-transplante, sendo: idade do paciente, tipo de doador, risco de doenças, regime de condicionamento, volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV₁), capacidade de difusão do monóxido de carbono (DCO), níveis séricos de creatinina e concentrações séricas de alanina aminotransferase.

O escore de risco PAM pode ser classificado em 4 diferentes categorias de acordo com a probabilidade de óbito durante os primeiros 2 anos após o transplante: categoria 1, menos de 25%; categoria 2, de 25 a 50%; categoria 3, de 50 a 75%; e categoria 4, maior de 75%. Nessa coorte, os pacientes que foram submetidos a TCTH autólogo (n = 89) não apresentaram capacidade de DCO. Tais pacientes foram classificados com funcionamento normal dos pulmões se o FEV₁ fosse normal, sem histórico de tabagismo e ausência de achados de clínico-respiratórios e imagem.

Custo do transplante e método estatístico

O custo total associado ao TCTH foi calculado do período de internação à alta hospitalar, excluindo-se os valores discrepantes. Os dados relacionados ao custo durante os dias de hospitalização foram obtidos do departamento de contas institucional. Os custos foram determinados a partir do valor de itens e procedimentos específicos e logo depois somados. Além disso, o custo total da assistência (valores diretos e indiretos) e a categoria de custos específicos foram disponibilizados, como, por exemplo, serviço laboratorial, investigação radiológica, serviço de farmácia, leito e hospedagem, hemocomponentes etc. Não foram utilizados custos relacionados a busca por doador, coleta de célula tronco ou de medula óssea.

Para categoria das variáveis, compararam-se as categorias utilizando o teste do χ^2 , o teste de razão de verossimilhança ou, ainda, o teste exato de Fisher. Para variáveis contínuas, as comparações foram feitas pelo teste de Wilcoxon para duas amostras ou teste de Kruskal-Wallis. As curvas de sobrevivência foram construídas por meio do método de Kaplan-Meier e comparadas com o teste *log-rank*. Para todas as análises estatísticas realizadas, utilizou-se o programa *Statistical Analysis System Software* (SAS Institute Inc. Cary, North Carolina, USA).

RESULTADOS

Escore de risco PAM e mortalidade

Entre os 27 pacientes na coorte alogênica, 15 (55,6%) vieram a óbito. Devido ao número reduzido de pacientes, não foi possível definir os quatro grupos de risco. Embora a mortalidade nos pacientes com escore de risco PAM intermediário 1 e alto fosse de 70% e no intermediário 2 e baixo de 33%, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa ($p = 0,1083$).

Dos 89 pacientes no coorte autólogo, 27 (30,3%) vieram a óbito. Apenas 5 pacientes foram classificados

no grupo de alto risco, e 22 no grupo de risco intermediário ($p = 0,040$).

Escore de risco e custo do transplante

De acordo com o escore de risco PAM, foi possível classificar todos os pacientes em três categorias de risco (alto, intermediário e baixo), com diferença significativa na sobrevivência ($p = 0,0162$). As médias de custo em dólares americanos para os grupos de alto, intermediário e baixo risco foram de U\$ 281.000, U\$ 73.300 e U\$ 54.400, respectivamente. O custo para TCTH diferiu significativamente para cada grupo de risco PAM ($p = 0,008$) (Figura 1).

diretamente com o custo. Acredita-se que pacientes de maior complexidade clínica são aquelas que terão mais complicações associadas com alta chance de mortalidade e, conseqüentemente, alto custo no tratamento.

É importante ressaltar que 89 pacientes submetidos ao TCTH autológico não apresentaram DCO disponível. Considerando que essa informação é crucial para calcular o escore PAM, necessitou-se estimar esse parâmetro de acordo com teste de função pulmonar, histórico de tabagismo e exame físico e histórico pulmonar. Devido ao tamanho da amostra deste estudo, julga-se que outras validações prospectivas desses achados devem ser realizadas. Outro ponto importante deste estudo é o custo específico de nossa instituição que é pri-

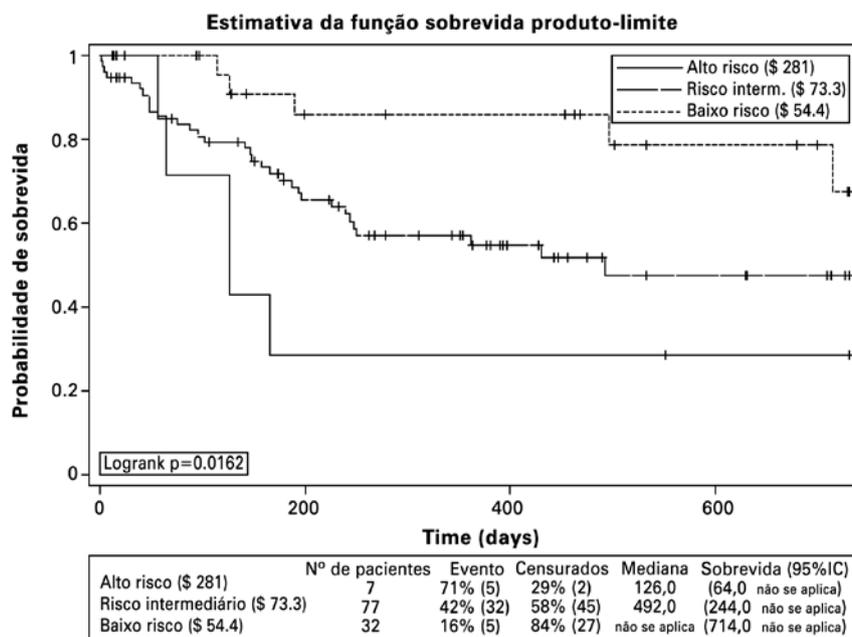


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier mostrando os 2 anos estimados de sobrevivência geral de acordo com escore Avaliação de Mortalidade Pré-Transplante (PAM, do inglês *Pretransplantation Assessment of Mortality*) e custo do transplante em dólares americanos

DISCUSSÃO

A validação do escore de risco PAM dos participantes confirmou esse sistema como uma ferramenta importante para uso em unidades de transplante, além de ser de fácil aplicação e potencialmente reproduzível.

Poucos estudos avaliaram com sucesso o relacionamento entre custo e características iniciais dos pacientes que realizaram TCTH, bem como não há relatos anteriores associando um sistema de escore confiável com os custos⁽¹⁻¹⁰⁾.

Este estudo mostra que o sistema de escore PAM é uma estratégia para prever não apenas as possíveis complicações do TCTH, mas também do impacto do custo de tais complicações. No entanto, não foi possível encontrar nenhuma característica clínica associada

vada, podendo, portanto, diferenciar-se grandemente de outros centros de transplante, o que demanda um coorte multicêntrico de pacientes para alcançar dados mais confiáveis.

De uma perspectiva econômica, a aplicação do escore de PAM anterior ao TCTH permitiu a identificação de pacientes com diferentes custos de tratamento, auxiliando na negociação de reembolso. Em instituições filantrópicas, o uso mais razoável das doações pode afetar diretamente a assistência por meio do benefício de um número alto de pacientes, possibilitando políticas de saúde mais efetivas.

De um ponto de vista médico, utilizar um sistema reproduzível que prevê custos e mortalidade pode ser útil na definição do plano de tratamento, o que também

pode auxiliar o time de transplante a adotar medidas profiláticas e antecipar complicações, permitindo a detecção rápida de problemas e de pronto-atendimento.

CONCLUSÃO

O uso do sistema de escore PAM de modo prospectivo foi associado com o custo do transplante. Além disso, este estudo confirmou tal sistema como uma ferramenta importante para ser utilizada em unidades de transplante, sendo de fácil aplicação, totalmente reproduzível e que pode contribuir com a redução do custo geral e aumento da qualidade do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Bennett C, Waters T, Stinson T, Almagor O, Pavletic Z, Tarantolo S, et al. Valuing clinical strategies early in development: a cost analysis of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 24(5):555-60.
2. Cordonnier C, Maury S, Esperou H, Pautas C, Beaune J, Rodet M, et al. Do minitransplants have minicosts? A cost comparison between myeloablative and nonmyeloablative allogeneic stem cell transplant in patients with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(7):649-54.
3. Espérou H, Brunot A, Roudot-Thoraval F, Buzyn A, Dhedin N, Rio B, et al. Predicting the costs of allogeneic sibling stem-cell transplantation: results from a prospective, multicenter, French study. *Transplantation.* 2004;77(12):1854-8.
4. Lee SJ, Anasetti C, Kuntz KM, Patten J, Antin JH, Weeks JC. The costs and cost-effectiveness of unrelated donor bone marrow transplantation for chronic phase chronic myelogenous leukemia. *Blood.* 1998;92(11):4047-52.
5. Lee SJ, Klar N, Weeks JC, Antin JH. Predicting costs of stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2000; 18(1):64-71.
6. Lee SJ, Weller E, Alyea EP, Ritz J, Soiffer RJ. Efficacy and costs of granulocyte colony-stimulating factor in allogeneic T-cell depleted bone marrow transplantation. *Blood.* 1998;92(8):2725-9.
7. 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.
8. Saito AM, Zahrieh D, Cutler C, Ho VT, Antin JH, Soiffer RJ, et al. Lower costs associated with hematopoietic cell transplantation using reduced intensity vs high-dose regimens for hematological malignancy. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40(3):209-17.
9. van Agthoven M, Groot MT, Verdonck LF, Löwenberg B, Schattenberg AV, Oudshoorn M, et al. Cost analysis of HLA-identical sibling and voluntary unrelated allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation in adults with acute myelocytic leukaemia or acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30(4):243-51.
10. Stinson TJ, Adams JR, Bishop MR, Kruse S, Tarantolo S, Bennet CL. Economic analysis of a phase III study of G-CSF vs placebo following allogeneic blood stem cell transplantation, *Bone Marrow Transplant.* 2000; 26(6):663-6.
11. Parimon T, Au DH, Martin PJ, Chien JW. A Risk Score for allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Ann Internal Med.* 2006;144(6):407-14.