



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ENFERMAGEM

ANDRESSA GOMES MELO

EVENTOS ADVERSOS NO DIA DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO
HEMATOPOÉTICAS: ESTUDO TRANSVERSAL

Campinas

2018

ANDRESSA GOMES MELO

EVENTOS ADVERSOS NO DIA DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO
HEMATOPOÉTICAS: ESTUDO TRANSVERSAL

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Enfermagem da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Cuidado e Inovação Tecnológica em Saúde e Enfermagem.

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Bastoni da Silva

EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA ANDRESSA GOMES MELO E ORIENTADA PELA PROFA. DRA. JULIANA BASTONI DA SILVA

Campinas

2018

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Melo, Andressa Gomes, 1987-
M491e Eventos adversos no dia do transplante de células-tronco hematopoéticas :
estudo transversal / Andressa Gomes Melo. – Campinas, SP : [s.n.], 2018.

Orientador: Juliana Bastoni da Silva.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade
de Enfermagem.

1. Transplante de células-tronco hematopoéticas. 2. Enfermagem. 3.
Enfermagem oncológica. 4. Toxicidade. I. Silva, Juliana Bastoni da. II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Enfermagem. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Adverse events on the day of hematopoietic stem cell
transplantation : a cross-sectional study

Palavras-chave em inglês:

Hematopoietic stem cell transplantation

Nursing

Oncology nursing

Toxicity

Área de concentração: Cuidado e Inovação Tecnológica em Saúde e Enfermagem

Titulação: Mestra em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Juliana Bastoni da Silva [Orientador]

Afonso Celso Vigorito

Luciana Puchalski Kalinke

Data de defesa: 25-07-2018

Programa de Pós-Graduação: Enfermagem

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

ANDRESSA GOMES MELO

ORIENTADOR: PROFA. DRA. JULIANA BASTONI DA SILVA

MEMBROS:

1. PROFA. DRA. JULIANA BASTONI DA SILVA

2. PROF. DR. AFONSO CELSO VIGORITO

3. PROFA. DRA. LUCIANA PUCHALSKI KALINKE

Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Faculdade de Enfermagem da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da Unidade

Data: 25/07/2018

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação aos meus pacientes, que são exemplos de fé e perseverança, aos meus amados pais pelo incentivo contínuo, ao meu noivo pela compreensão nos momentos de ausência e cansaço e a minha equipe de enfermagem, exemplos de dedicação.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pelo dom da vida e por me permitir ser enfermeira, profissão que expressa tanta dedicação, amor e cuidado ao próximo.

À todos os meus familiares, que me incentivam diariamente nesta jornada, em especial ao meu amado avô Acássio Gomes, que não se cansava em dizer o quanto era orgulhoso por ter uma “Enfermeira Particular”. Sei que não está mais presente fisicamente, mas tenho a certeza que está ao meu lado.

À minha orientadora Profa. Dra. Juliana Bastoni da Silva, pela dedicação em desenvolver brilhantemente o seu trabalho como mestre e amiga, por ter acreditado neste estudo, pela paciência desde o início deste processo. Expresso minha eterna gratidão.

À minha querida amiga Alessandra Martins Lothar, pelo companheirismo, pelas horas dedicadas aos nossos estudos e também pela paciência em me escutar nas horas difíceis.

À minha parceira e amiga, enfermeira Raquel Pescarini, que muito me incentivou e contribuiu ativamente neste estudo, com a sua experiência vivida com os pacientes do transplante de medula óssea.

Às queridas enfermeiras Maria Amélia Zagato e diretora de enfermagem Vera Simmelink por estarem ao meu lado e por acreditarem neste estudo tanto quanto eu.

Ao Dr. Afonso Celso Vigorito, pelos ensinamentos dispensados a mim e a toda equipe multidisciplinar do TMO.

Ao Henrique, pela paciência em nos ensinar estatística, repetidamente e incansavelmente.

À todos que de alguma forma contribuíram no decorrer desta jornada para a conclusão deste tão sonhado estudo.

Introdução: O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é um tipo de tratamento efetivo e potencialmente curativo, para pacientes com uma variedade de doenças hematológicas malignas e benignas, tumores sólidos e doenças autoimunes. É considerado um procedimento complexo, estando o paciente vulnerável a eventos adversos (EA) potencialmente graves, o que requer monitorização intensiva e reconhecimento precoce desses eventos pelo enfermeiro e equipe multidisciplinar.

Objetivo: Identificar eventos adversos e seus fatores relacionados no dia da infusão de células-tronco hematopoéticas.

Método: Estudo transversal, com coleta prospectiva, realizados com 85 pacientes submetidos ao TCTH autólogo (n=38) ou alogênico (n=47) em um hospital público de ensino do interior de São Paulo, no decorrer dos anos de 2013 a 2014 e, posteriormente, de abril de 2017 a janeiro de 2018. Os EA foram identificados e classificados quanto à gravidade pelo *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*, por dois profissionais de modo independente, por meio de observação e/ou análise de registros, no momento da infusão das células-tronco hematopoéticas (CTH) e em até 24 horas após o procedimento. Para as análises de associação foram utilizados os testes *Qui-quadrado* e *Exato de Fisher*, e o não-paramétrico de *Mann Whitney*. Para avaliar a correlação foi utilizado o *coeficiente de Spearman*. Para analisar as variáveis número e gravidade dos EA, em relação as variáveis independentes, foram construídos modelos de regressão logística multinomial e lineares generalizados. Para as análises, foi considerado o nível de significância de 5%.

Resultados: Os pacientes de TCTH alogênico (n=47) apresentaram maior número de EA e de maior gravidade, entretanto, sem diferença estatística significativa ($p=0,8452$; $p=0,1849$, respectivamente). Independentemente do tipo de TCTH, os pacientes com índice de comorbidade específico para o TCTH classificado como intermediário/alto risco, apresentaram EA de maior gravidade (4 ou 5; $p=0,0019$). Do mesmo modo, a maior viabilidade celular apresentou relação com a maior gravidade de EA ($p=0,035$). Quanto ao número de EA foi observado relação estatística significativa entre o maior volume total de bolsas infundidas ($p=0,0011$), tipo de TCTH alogênico ($p=0,0093$), o diagnóstico de indicação para o TCTH (linfoma – $p=0,0001$ e mieloma múltiplo – $p=0,0136$), o índice de comorbidade específico para o TCTH ($p=0,0010$), a

criopreservação ($p=0,0023$) e a maior viabilidade celular ($p=<0,0001$). **Conclusão:** Apesar de avanços nesta especialidade, os pacientes de TCTH permanecem suscetíveis a uma variedade de fatores que os predispõe a EA. Neste estudo todos os pacientes experienciaram no mínimo um EA, independentemente do tipo de TCTH, fato este que pode ter sido atribuído à observação de todos os EA apresentados no dia da infusão de CTH e em até 24 horas após o procedimento. O índice de comorbidade específico aos pacientes submetidos ao TCTH, classificado como de médio e alto risco, apresentou relação com a gravidade dos EA. Desta forma, a avaliação prévia do índice de comorbidade e a identificação precoce dos EA pelo enfermeiro, bem como, pelos demais membros da equipe multidisciplinar, pode reduzir complicações potencialmente graves para os pacientes de TCTH.

DESCRIPTORIOS: Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas; Enfermagem; Enfermagem Oncológica; Toxicidade.

Linha de Pesquisa: Processo de Cuidar em Saúde e Enfermagem no Adulto e Idoso.

Introduction: Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is an effective and potentially curative treatment for patients with a variety of malignant and benign hematologic diseases, solid tumors, and autoimmune diseases. It is considered a complex procedure, being the patient vulnerable to potentially serious adverse events (AE), which requires intensive monitoring and early recognition of these events by the nurse and multidisciplinary team. **Objective:** To identify adverse events and their related factors on the day of infusion of hematopoietic stem cells. **Methods:** A prospective study was carried out with 85 patients submitted to autologous (n = 38) or allogenic (n = 47) at a public teaching hospital in the interior of São Paulo during the years of 2013 to 2014 and from April 2017 to January 2018. The AE were identified and classified by severity by the *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) by two professionals independently by means of observation and / or analysis of records, at the time of infusion of hematopoietic stem cells (HTCs) and within 24 hours after the procedure. For the association analysis, *Chi-square* and *Fisher's exact tests*, and the non-parametric *Mann Whitney* test were used. To evaluate the correlation, the *Spearman coefficient* was used. In order to analyze the variables number and severity of AE, in relation to the independent variables, generalized multinomial and linear logistic regression models were constructed. For the analyzes, the significance level of 5% was considered. **Results:** Allogeneic HSCT patients (n = 47) had a higher number of AE and higher severity, however, with no statistically significant difference (p = 0,8452; p = 0,1849, respectively). Regardless of the type of HSCT, patients with specific comorbidity index for HSCT classified as intermediate / high risk had more severe AE (4 or 5, p = 0,0019). Likewise, the higher cell viability was related to the greater severity of AE (p = 0,035). Regarding the number of AE, a statistically significant relationship was observed between the highest total volume of infused pockets (p = 0,0011), allogeneic HSCT type (p = 0,0093), the diagnosis of indication for HSCT (lymphoma - p = 0,0001 and multiple myeloma - p = 0,0136), the specific comorbidity index for HSCT (p = 0,0010), cryopreservation (p = 0,0023) and greater cell viability (p = <0,0001). **Conclusion:** Despite advances in this specialty, patients with HSCT remain susceptible to a variety of factors that predispose them to AE. In this study, all patients experienced at least one AE, regardless of the

type of HSCT, a fact that may have been attributed to the observation of all AE presented on the day of the HSCT infusion and within 24 hours after the procedure. The specific comorbidity index for patients submitted to HSCT, classified as medium and high risk, was related to the severity of AE. Thus, the previous evaluation of the comorbidity index and the early identification of the AEs by the nurse, as well as other members of the multidisciplinary team, can reduce potentially serious complications for patients with HSCT.

KEY-WORDS: Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Nursing; Oncology Nursing; Toxicity.

Research Line: Process of Caring for Health and Nursing in the Adult and Elderly.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Variáveis independentes selecionadas no estudo.....	30
QUADRO 2 – Classificação dos Eventos Adversos, segundo o <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>	32
QUADRO 3 - Classificação geral dos eventos adversos segundo <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>	33
QUADRO 4 - Graduação do evento adverso relacionado ao item anemia segundo <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>	34
QUADRO 5 - Grupos anatômicos e terapêuticos correspondentes ao primeiro nível da classificação <i>Anatomical-Therapeutical-Chemical</i>	35

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Características demográfico-clínicas dos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas.....	37
TABELA 2 - Distribuição dos medicamentos utilizados no dia da infusão das células-tronco hematopoéticas conforme a classificação <i>Anatomical-Therapeutical-Chemical</i> nos níveis 1 e 5.....	38
TABELA 3 - Distribuição de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas, alogênico e autólogo, segundo o regime de condicionamento.....	41
TABELA 4 - Distribuição das médias de ocorrência e gravidade dos eventos adversos segundo tipo de transplante de células-tronco hematopoéticas.....	43
TABELA 5 - Distribuição das médias de ocorrência dos eventos adversos segundo tipo de transplante de células-tronco hematopoéticas e sistemas orgânicos.....	43
TABELA 6 - Distribuição das médias de gravidade dos eventos adversos segundo tipo de transplante de células-tronco hematopoéticas e sistemas orgânicos.....	44
TABELA 7 - Distribuição das variáveis demográfico-clínicas selecionadas no estudo em relação à gravidade dos eventos adversos.....	45
TABELA 8 - Variáveis independentes que constituíram a análise de regressão logística multinomial e gravidade dos eventos adversos.....	46
TABELA 9 - Variáveis independentes que constituíram a análise de regressão múltipla e número de eventos adversos.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACD	Ácido-citrato-dextrose
ATC	Sistema de classificação <i>Anatomical-Therapeutical-Chemical</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
COFEN	Conselho Federal de Enfermagem
CPP	Células progenitoras periféricas
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTH	Células-tronco hematopoéticas
DECH	Doença do enxerto contra o hospedeiro
DMSO	<i>Dimethyl Sulfóxido</i>
EA	Eventos adversos
EBMT	<i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i>
GCSF	Fator estimulador de colônia de granulócitos
GM-CSF	Fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos
HES	Hidroxetilamido
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
ICT	Irradiação corporal total
MAC	Condicionamento Mieloablativo
MO	Medula Óssea
NMA	Condicionamento Não-mieloablativo
RBT	Registro Brasileiro de Transplantes
RIC	Condicionamento de Intensidade Reduzida
SAS	<i>Statistical Analysis System</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoéticas
TMO	Transplante de medula óssea
WHO	<i>World Health Organization</i>

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. OBJETIVOS.....	26
2.1 OBJETIVO GERAL.....	26
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	26
3. MÉTODO.....	27
3.1 TIPO E LOCAL DO ESTUDO.....	27
3.2 AMOSTRA.....	27
3.3 ASPECTOS ÉTICOS.....	28
3.4 PROCEDIMENTOS E INSTRUMENTOS PARA A COLETA DE DADOS.....	28
3.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	29
3.6 PROCEDIMENTOS PARA ANÁLISE DE DADOS.....	31
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	35
4. RESULTADOS.....	37
5. DISCUSSÃO.....	48
6. CONCLUSÃO.....	53
7. REFERÊNCIAS.....	54
APÊNDICES.....	61
APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO...61	
APÊNDICE 2 – CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICO-CLÍNICA.....64	
APÊNDICE 3 – PRESCRIÇÃO MÉDICA DE MEDICAMENTOS REFERENTE AO(S) DIA(S) ZERO.....65	
APÊNDICE 4 – PERFIL DE EXAMES LABORATORIAIS.....66	
APÊNDICE 5 – PERFIL DE SINAIS E/OU SINTOMAS (EA).....67	
ANEXOS.....	69
ANEXO 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....69	
ANEXO 2 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....72	
ANEXO 3 - ÍNDICE DE COMORBIDADE DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS.....86	

1. INTRODUÇÃO

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é um tipo de tratamento efetivo e potencialmente curativo, para pacientes com uma variedade de doenças hematológicas malignas e benignas, tumores sólidos e doenças autoimunes ^(1,2). A terminologia transplante de medula óssea (TMO), utilizada inicialmente, foi substituída ao longo dos anos, devido à obtenção de células-tronco hematopoéticas (CTH) de outras fontes, além da medula óssea (MO) ⁽²⁾. A infusão de CTH é capaz de proporcionar a reconstituição hematológica e imunológica, após exposição a altas doses de quimioterapia, associada, ou não, à irradiação ^(3,4).

A história do TCTH teve início em 1949, quando alguns experimentos mostravam a capacidade das células do baço e da MO de pequenos camundongos, em desenvolver aspectos citogenéticos doados pela infusão de MO alogênica e garantir a sobrevivência do animal, mesmo após exposição à irradiação ⁽²⁾.

A primeira infusão de MO foi descrita por E. Donnall Thomas em pacientes que receberam irradiação e quimioterapia em diversas condições. Ainda que houvesse a recuperação hematológica, não foi possível determinar se o seu benefício permaneceu a longo prazo. No início de 1960 um melhor entendimento do *Human Leukocyte Antigen (HLA)* foi descrito para o uso do transplante alogênico de doador irmão, tal como esforços nas áreas de histocompatibilidade, regimes de condicionamento, prevenção e tratamento da doença do enxerto contra hospedeiro (DECH). Alguns anos após, ocorreram avanços quanto ao uso de antibióticos e de regimes de condicionamento mais efetivos ^(2,5).

No final da década de 80, com um acidente nuclear ocorrido na Rússia centenas de pessoas experienciaram uma mielossupressão, ocasião em que o TCTH foi realizado em maior número, o que possibilitou a recuperação hematológica desses indivíduos, mostrando a efetividade do procedimento. Neste mesmo período, novos critérios para realizar o TCTH foram descritos, assim como fatores de risco, *status* da doença, tipo de transplante, presença de infecções e toxicidades decorrentes do tratamento. O crescimento gradativo nesta área permaneceu juntamente com a descoberta de outras fontes possíveis de CTH ^(2,5). Foi também na década de 80, no ano de 1981, que ocorreu o primeiro TCTH bem-sucedido no Brasil e América Latina, o que impulsionou novos estudos na área ⁽²⁾.

Anualmente, no mundo, mais de 50.000 pacientes recebem TCTH e, em média, 53% são transplantes autólogos e 47% são transplantes alogênicos. Destes, 50% são realizados na Europa, 28% na América, 19% na Região Pacífica da Ásia e 3% na Região Leste do Mediterrâneo ⁽⁶⁾.

Segundo informações da *European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)*, em 2014, foram realizados 40.829 transplantes, 23.883 (58%) de transplantes autólogos e 16.946 (42%) de transplantes alogênicos ⁽⁷⁾.

Nos dados disponibilizados pelo Registro Brasileiro de Transplantes (RBT), de 2017, foram realizados 2794 TCTH no país, entre 1668 autólogos (59,7%) e 1126 alogênicos (40,3%). O estado de São Paulo foi responsável pelo maior número de transplantes (n=1442), com 842 autólogos (58,4%) e 600 alogênicos (41,6%) ⁽⁸⁾.

O cenário do TCTH tem apresentado progressos, no qual países em desenvolvimento como o Brasil, tem alcançado sucesso na realização do procedimento. Apesar das limitações relacionadas aos recursos técnicos e humanos, estes devem estar sempre em aprimoramento para possibilitar avanços constantes ^(2,5).

No transplante, as CTH podem ser obtidas de diferentes fontes, como da MO por aspiração, do sangue periférico, este utilizando-se previamente agentes de mobilização ou por meio do sangue de cordão umbilical. Além disso, os transplantes podem ser classificados em alogênico aparentado e não aparentado (idêntico ou não idêntico), autólogo (com células previamente coletadas do próprio paciente) e singênico (gêmeos idênticos) ^(3,9,10,11).

Recentemente, devido a necessidade de ampliar a possibilidade de doadores compatíveis para os pacientes submetidos ao TCTH, o tipo haploidêntico foi integrado como uma modalidade alternativa factível e promissora, na realização dos TCTH ⁽¹²⁾. A vantagem de utilizar-se deste método, é que os pacientes que necessitam de TCTH e que não apresentam doadores totalmente compatíveis relacionados ou não, podem receber CTH provenientes dos doadores haploidênticos, no qual considera-se que algum membro da família de primeiro grau tenha características de histocompatibilidade do receptor, em torno de 50% ⁽¹³⁾.

Considerando as fontes de CTH, a de cordão umbilical, pode ser coletada após o nascimento do recém-nascido, criopreservadas e armazenadas, para o seu uso posterior. A utilização desta fonte apresenta menor taxa de DECH comparado a de MO, mas, em contrapartida, maior tempo para a recuperação da MO e incidência de falha da enxertia, devido à menor quantidade de células coletadas e infundidas ^(11,14).

Há alguns anos, o procedimento de aspiração de MO da região pélvica (cristas ilíacas posteriores) era o único meio de obtenção de células progenitoras, sendo o doador submetido à anestesia geral e a punções nesta região para obter-se a quantidade necessária de células para o receptor. Esta fonte de CTH apresenta particularidades quanto ao doador, como possíveis contraindicações ao processo anestésico, dificuldades relacionadas à aspiração e eventual necessidade de autotransfusão após a coleta. Além disso, se o doador apresentar comorbidades, estas podem aumentar o risco do procedimento. Entretanto, este tipo de coleta é ainda amplamente utilizada nos dias atuais, devido ao seu bom resultado em doenças hematológicas benignas e na alternativa para os doadores que apresentam uma rede venosa inadequada ao processo de leucaférese ⁽¹⁴⁾.

No transplante autólogo e, em alguns casos no doador alogênico, as CTH serão coletadas por via periférica, após um processo chamado mobilização ⁽⁹⁾. Em condições normais estas células estão em pequena quantidade na circulação sanguínea e para obter o número de células suficientes para a necessidade do receptor, as mesmas deverão, para tal finalidade, ser aumentadas em quantidade ⁽¹⁴⁾. O agente mobilizador é classificado como fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF) ou fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) entre outros, sendo estes, responsáveis pelo estímulo ao aumento da produção de tais células na circulação periférica ^(9,14).

Após o uso do fator de crescimento hemopoético inicia-se o processo de coleta, que poderá ocorrer em um ou dois procedimentos (em alguns casos até três), no qual de 10 a 20 litros de sangue serão processados e as CTH separadas. O paciente submetido ao TCTH autólogo, bem como, o doador alogênico se beneficiam do processo de leucaférese em um período que antecede o transplante propriamente dito. As CTH do paciente que será submetido ao TCTH autólogo serão armazenadas e criopreservadas até a sua convocação para realizar o procedimento. No caso do

doador alogênico, as CTH serão usualmente infundidas a fresco, no entanto também podem ser criopreservadas caso o receptor ainda não tenha sido convocado para o TCTH⁽³⁾.

Equipamentos específicos apresentam a capacidade de separar os diversos componentes sanguíneos, por um circuito extracorpóreo, por centrifugação ou filtração. O concentrado de células esperado seria aquele com uma quantidade desejável de células CD34⁺ para que possa promover a recuperação hemopoética, após terapia mieloablativa. Recomenda-se que a quantidade de células CD34⁺ seja, em média, de 2,2 a 5,0 x 10⁶ células por quilo de peso do paciente para TCTH autólogo, de 2,0 a 3,0 x 10⁶ células por quilo de peso do paciente para TCTH alogênico de células progenitoras periféricas (CPP) e de 3,0 a 6,0 x 10⁸ células nucleadas por quilo de peso do paciente para TCTH alogênico de MO, com o objetivo de alcançar a enxertia segura. No entanto, existem discussões a respeito da quantidade ideal dessas células no TCTH, devido à possibilidade de enxertia mesmo em quantidades diferentes do preconizado ⁽¹⁴⁾.

O TCTH pode ser dividido em quatro fases: o condicionamento, que pode ser mieloablativo (MAC), não mieloablativo (NMA) e de intensidade reduzida (RIC); o transplante propriamente dito, a enxertia e a recuperação imunológica ^(3,15,16).

Nos regimes de condicionamento há uma combinação de altas doses de quimioterápicos e, em alguns casos, a associação de irradiação corporal total (ICT), com o objetivo de destruir as células tumorais que são resistentes ao tratamento quimioterápico convencional. Outro objetivo do regime de condicionamento é proporcionar imunossupressão ao receptor de CTH alogênicas e evitar desta forma, no período pós transplante, uma rejeição deste enxerto ^(15,16).

Os tipos de condicionamento apresentam diferenças em relação à intensidade dos fármacos quimioterápicos e/ou irradiação e, quanto à gravidade da citopenia causada no receptor decorrente a este regime de condicionamento. O MAC causa citopenia irreversível sendo necessária a infusão de CTH para a recuperação hematológica do transplantado. Já nos condicionamentos NMA e de RIC há uma diminuição da intensidade dos quimioterápicos, o que proporciona a redução da toxicidade e da mortalidade dos receptores, bem como, possibilita a realização do TCTH para pacientes idosos (≥ 60 anos) e com comorbidades. Além disso, os regimes

de condicionamento, NMA e RIC, são os mais indicados para doenças em remissão (15,16).

O condicionamento apresenta uma contagem padronizada de dias prévios ao TCTH (dia da infusão). Esta contagem estabelece uma identificação da fase em que o paciente se encontra. Previamente ao dia da infusão a contagem é retrospectiva, e se inicia conforme os dias planejados de condicionamento, podendo variar a quantidade de dias (D-8 até D-1). O dia da infusão das CTH, o transplante propriamente dito, é denominado D zero, que pode ocorrer em mais de um dia, a depender do volume a ser infundido ou da quantidade de células CD34⁺ desejável ao receptor. Após o dia da infusão das CTH, a contagem se torna progressiva (D+1) e, assim, sucessivamente ⁽³⁾.

Após 24-48 horas do término do regime de condicionamento, o receptor estará apto a receber a infusão das CTH ^(15,17), que poderá ser, em alguns casos, a fresco ou imediatamente após o descongelamento em “banho-maria” a 37°C ⁽¹⁷⁾, se estiverem criopreservadas. Esta infusão ocorre através do cateter venoso central, de curta ou longa permanência, previamente implantado no período de condicionamento ⁽¹⁸⁾.

Nos casos em que o concentrado de CTH será criopreservado, o crioprotetor Dimethyl Sulfóxido (DMSO), nas concentrações entre 5 e 10%, é frequentemente utilizado. A bolsa de CTH, com o crioprotetor, deverá ser estocada em tanque contendo nitrogênio líquido a uma temperatura que gradativamente atingirá -150°C ou menos, para ser posteriormente, descongelada e utilizada na ocasião do TCTH. O processo lento de congelamento e descongelamento do concentrado de CTH, bem como, a adição do crioprotetor, previnem a lise celular e preservam a viabilidade das células coletadas, cuja perda resultaria em alteração do funcionamento celular (10,19,20,21).

O DMSO é um composto químico, que penetra na membrana celular prevenindo a formação de gelo no interior das células e, conseqüentemente, a desidratação celular ⁽²²⁾. A tolerância osmótica dos granulócitos é menor comparada aos linfócitos ou CTH maduras, portanto, mais suscetíveis a danos durante o processo de congelamento. No período de descongelamento, as hemácias podem sofrer lise que, em conjunto com conteúdo de hemoglobina livre e detritos de granulócitos, são

possíveis contaminantes causadores de eventos adversos (EA) no receptor de CTH criopreservadas ⁽²⁰⁾.

Considera-se EA qualquer sintoma, sinal ou doença desfavorável (incluindo alterações laboratoriais), temporalmente associado com o uso de um tratamento médico ou procedimento, que pode, ou não, ser atribuído ao tratamento médico ou ao procedimento ⁽²³⁾.

Os EA em pacientes de TCTH apresentam várias causas prováveis, descritas na literatura ^(10,19,24,25). O DMSO, como citado anteriormente, pode permitir a liberação de histaminas, levar à hipotensão arterial e a reações anafiláticas durante a infusão de CTH, assim como, à vagotonia, com ocorrência de bradicardia ^(20,26).

Com o intuito de reduzir o número de EA, alguns estudos recomendam a técnica de lavagem das CTH com diluição de albumina-dextran para remoção do DMSO. Outra possibilidade é a adição da solução salina com 10% de anticoagulante ácido-citrato-dextrose (ACD) na bolsa, que previne a formação de grumos, causado pelo rompimento de granulócitos, durante o congelamento e descongelamento das CTH. Estudos apontam que esses procedimentos melhorariam a viabilidade das células do enxerto em todo o processo de criopreservação e consequentemente causariam menos EA ^(10,21,22,27,28).

Entretanto, este procedimento de lavagem poderia ocasionar a perda de CTH. Além disso, caso o sistema de lavagem utilizado seja aberto, com alta manipulação, haveria maior risco de contaminação do conteúdo de células coletadas. Sendo assim, é recomendado o uso de equipamentos especializados para tal função, com objetivo de reduzir este risco ⁽²⁹⁾.

Outro tipo de crioprotetor utilizado no processo de criopreservação é o Hidroxetilamido (HES), considerado como não penetrante à célula e como agente expansor plasmático. Sua função envolve o auxílio da vitrificação no espaço extracelular e, quando associado a outro crioprotetor penetrante, como o DMSO, diminui a intensidade dos danos ocorridos pela desidratação celular e proporciona a formação de uma camada protetora ao redor das células, prevenindo dano mecânico pelos cristais de gelo gerados no extracelular. Alguns autores descrevem que o uso

deste crioprotetor, poderia diminuir os EA apresentados pelos pacientes submetidos ao TCTH ^(20,21,22).

Entretanto, mesmo existindo EA relacionados ao DMSO, ele ainda é o crioprotetor frequentemente mais utilizado em suas diversas porcentagens, de 5% a 10%, para o armazenamento das CTH, devido a sua capacidade de penetrar mais rapidamente no interior das células, diminuir a formação de gelo, proporcionar maior ponto de vitrificação e reduzir a temperatura no congelamento, comparado aos demais crioprotetores. Em temperatura ambiente, o DMSO torna-se tóxico às CTH coletadas, sendo aconselhável a infusão do conteúdo em aproximadamente 10-15 minutos ^(17,29).

Em diferentes estudos, os EA são descritos como sendo mais comuns nos receptores de CTH criopreservadas, mas, outros fatores poderiam estar presentes e contribuir para o aparecimento ou intensificação dos mesmos, como o número de hematócrito e de granulócitos, assim como, a contaminação das CTH que serão infundidas. Além disso, fatores como, idade do receptor, comorbidades, método e tempo de infusão poderiam também contribuir para a ocorrência de EA ^(9,20,24,25).

A avaliação prévia das comorbidades é extremamente importante para que o paciente seja classificado adequadamente quanto ao risco do TCTH. Para isto é utilizado o índice de comorbidade específico aos pacientes submetidos a este procedimento, com o objetivo de melhor predizer os riscos que poderiam aumentar a exposição do paciente à morbimortalidade ⁽³⁰⁾.

Alguns estudos sugerem que, o tempo de infusão do conteúdo de CTH poderia estar diretamente associado ao aparecimento de EA cardiovasculares ⁽²⁷⁾, a infusão rápida do conteúdo resfriado pode levar a uma resposta vagal, proporcionando também eventos neurológicos e gastrointestinais, ambos pela baixa temperatura e expansão rápida do fluido extracelular ^(26,31).

Para reduzir os EA decorrentes ao tempo de infusão durante o TCTH, a técnica de infusão das CTH deverá ser realizada com cautela. Esta poderá ser realizada conforme duas técnicas diferentes, técnica manual utilizando seringas ou através de bolsas, com auxílio da gravidade ou bombas de infusão para o controle rigoroso do gotejamento, por meio de equipo transfusional com filtro padronizado de 170-210 µm ^(17,32).

Estudo no estado de Minnesota ⁽⁹⁾, nos EUA, teve como objetivo determinar os EA relacionados a duas técnicas de infusão de CTH, por seringas e bolsas por infusão gravitacional. Foram acompanhados 645 pacientes, sendo que 49% das infusões ocorreram por seringa e 51% através de bolsas, 325 (50,4%) dos pacientes apresentaram EA (n= 461). O EA de maior incidência foi o rubor (46%), seguido de náusea (21%) e hipertensão arterial (11%). Os EA apresentados na infusão por seringa ocorreram em 57,2% dos casos e na infusão por bolsas em 42,8%. Desta forma, pode-se concluir que a infusão de CTH periféricas por seringas contribuiu com a maior incidência de EA (OR 1,82; p=0,002), devido a taxa de infusão ser mais rápida quando utilizada a técnica de seringa comparada à infusão por bolsa, que deve ser mais constante e relativamente mais lenta.

Em outra investigação ⁽¹⁹⁾, sobre pacientes submetidos ao TCTH autólogo, em um Hospital Universitário de Madrid, foram observados 144 pacientes com o objetivo de determinar a incidência dos EA durante a infusão. Destes, 97 pacientes (67,4%) desenvolveram EA grau 1 (59%), conforme a escala de toxicidade *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. Os EA mais frequentes foram reações alérgicas (n=63) como rash cutâneo, rubor facial e broncoespasmos, seguidos de sintomas gerais (n=38) como calafrios e tremores. Além disso, os pacientes apresentaram os seguintes sinais e sintomas: gastrointestinais (n=36) como náuseas, vômitos e dor abdominal; respiratórios (n=30) como dispneia e tosse, além dos cardiovasculares e neurológicos, que foram raros (n=17 e n=5) respectivamente. Foram considerados fatores de risco para a ocorrência de EA, o número de granulócitos (RR 1,18; p=0,002) e a ocorrência de grumos (RR 1,94; p=0,013).

Em análise retrospectiva realizada pela Universidade de Northwestern, Chicago ⁽²⁴⁾, foram observados 460 pacientes, entre TCTH autólogos e alogênicos. Os receptores de CTH, alogênico e autólogo, apresentaram, respectivamente, maior incidência de EA como os cardiovasculares (50% e 47,6%), seguidos de pulmonares (17,9% e 13,6%). Nos pacientes de TCTH alogênico e autólogo predominaram, respectivamente, os EA de grau 1 (41% e 37,4%) seguidos dos EA de grau 3 (25,6% e 16,2%). Os EA mais graves demonstrados pelo estudo foram dois casos de acidente vascular encefálico, um caso de parada cardiorrespiratória e três mortes. Foram fatores associados ao maior número de EA, o segundo transplante (p=0,005) para o grupo autólogo e o maior número de hematócritos (p=0,010) para o grupo alogênico.

Quanto a incompatibilidade ABO, esta foi descrita como presente em 20 a 40% dos receptores e doadores de CTH. Neste estudo ⁽³³⁾, foram determinados três tipos de incompatibilidade. A incompatibilidade ABO maior, quando o receptor apresenta isoaglutininas contra antígenos do doador (doador do grupo A para o receptor do grupo O), a incompatibilidade ABO menor, quando o doador apresenta isoaglutininas contra o receptor (como no doador do grupo O para o receptor do grupo A) e a incompatibilidade ABO bidirecional, quando ambas situações estão presentes.

Um estudo observacional ⁽³⁴⁾, retrospectivo, com 133 pacientes submetidos ao TCTH alogênico, que usou a MO como fonte de células, mostrou que 34 transplantes (25,6%) apresentaram incompatibilidade maior entre doador e receptor. No entanto, não houve ocorrência clinicamente significativa de hemólise aguda ou subaguda. Deste subgrupo (n=34), oito pacientes não necessitaram de plasmáfereze, devido aos títulos de isoaglutininas serem baixos, porém, 26 receptores (76,5%) foram submetidos ao procedimento. Em nove pacientes não foi alcançado o título alvo após plasmáfereze, sendo que dois destes foram submetidos ao procedimento de depleção de hematócrito no enxerto. O estudo indica que a diminuição dos títulos de isoaglutininas do receptor por plasmáfereze no pré-transplante de MO seria uma abordagem segura para manejar incompatibilidade ABO maior, assim como a depleção de hematócrito.

Outros estudos^(35,36) apontam que os pacientes de TCTH com incompatibilidade ABO maior, apresentam risco para hemólise aguda, no momento da infusão, retardo na enxertia e aplasia pura de células vermelhas. Nos eventos hemolíticos menores podem ocorrer o aumento da bilirrubina e creatinina, hemoglobinúria e febre. Para diminuir estas complicações, o hematócrito e as isoaglutininas do receptor deveriam ser reduzidas antes do transplante, por meio de técnicas de centrifugação ou sedimentação.

Com a possibilidade de ocorrência desses EA durante a infusão de CTH, seja no transplante autólogo, em sua maioria, descritos como associados ao uso de crioprotetor (DMSO), ou no alogênico, frequentemente relacionados à incompatibilidade ABO, é imprescindível o uso de medicamentos pré-infusão, como anti-histamínicos e corticoides, assim como, a realização da hidratação sistêmica ^(20,36).

Devido à ampla possibilidade de ocorrência de EA neste período, o receptor de CTH deverá receber monitorização hemodinâmica, como da pressão arterial, frequência cardíaca, taxa de oxigenação e temperatura a cada 5-15 minutos durante a infusão e, após, a cada 30-60 minutos por 6 horas. Eventualmente, a depender de cada paciente e da presença do EA, essa monitorização de dados vitais, bem como, do débito urinário deve estender-se até 24 horas após o término do procedimento (20,37).

O enfermeiro como profissional especializado, tem importante atuação no cenário do TCTH. A Resolução do Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) 0511/2016, regulamenta todas as atividades da equipe de enfermagem neste contexto e descreve a competência do enfermeiro como parte imprescindível na equipe multidisciplinar que assiste o paciente submetido ao TCTH (38).

A resolução supracitada é consonante com a portaria do Ministério da Saúde, nº 931 de 02 de maio de 2006, que aprova o regulamento técnico para o TCTH, a qual aponta o enfermeiro como profissional obrigatório para o funcionamento da unidade devido ao seu conhecimento técnico e científico para o cuidado ao paciente crítico, ao doador e à família (18,39).

Deste modo, em diversos centros de TCTH, é de responsabilidade do enfermeiro a infusão das CTH, assim como parte da assistência oferecida neste período, devido à possibilidade da ocorrência de EA em gravidade variada durante e após o procedimento (37,38). Sendo assim a assistência especializada e crítica tem apresentado grandes desafios para o enfermeiro, manifestando a necessidade de reconhecer precocemente estes EA e de prestar um cuidado seguro ao paciente (39).

Pelo exposto anteriormente, no dia da infusão das CTH, o receptor se torna mais vulnerável a EA potencialmente graves, exigindo do enfermeiro e da equipe multidisciplinar uma atuação direta. O melhor entendimento desses eventos e dos seus fatores relacionados possibilitaria a realização de intervenções precoces e a redução de complicações.

Considerando-se que os fatores associados aos EA no dia da infusão, estão descritos na literatura em uma diversidade de possíveis causas para a sua ocorrência

e mesmo assim, ainda não completamente elucidados, elaborou-se este estudo, para a segurança do paciente submetido ao TCTH.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Identificar eventos adversos e seus fatores relacionados no dia da infusão de células-tronco hematopoéticas.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Classificar a gravidade de eventos adversos no dia da infusão de células-tronco hematopoéticas por tipo de transplante (autólogo e alogênico);

3. MÉTODO

3.1 TIPO E LOCAL DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal, com coleta prospectiva. O estudo transversal é aquele em que o pesquisador descreve um fenômeno. Não é realizado um período de acompanhamento dos sujeitos da pesquisa e sim a observação em um único momento ⁽⁴⁰⁾.

O presente estudo foi realizado com pacientes submetidos ao TCTH na Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, São Paulo.

A unidade dispõe de nove leitos para internação, distribuídos em sete quartos, encontrando-se em funcionamento desde 1993. Fazem parte da equipe assistencial nove enfermeiros, 16 técnicos de enfermagem, duas enfermeiras supervisoras e uma enfermeira diretora. O turno de trabalho é dividido em três períodos (manhã, tarde e noite). A equipe médica é formada por dois médicos responsáveis diretos pela unidade, um médico supervisor e um residente, que cumpre escala mensal de revezamento conforme o programa de residência da especialidade de hematologia. Além disso, a equipe conta com uma nutricionista que assiste diretamente os pacientes durante o período de internação e com uma equipe de fisioterapia e de assistência social que fornecem serviços nesta unidade, assim como, em outros locais do hospital.

3.2 AMOSTRA

A amostra foi consecutiva e composta por pacientes que atenderam os seguintes critérios de inclusão: com doenças onco-hematológicas (malignas e benignas) submetidos ao TCTH autólogo ou alogênico (aparentado e não aparentado), e como critério de exclusão, aqueles com dados incompletos, segundo as variáveis selecionadas no estudo.

Para este trabalho foram considerados dados de pacientes transplantados de janeiro de 2013 a abril de 2014 (n=62), bem como, dados coletados no período de abril de 2017 até janeiro de 2018 (n=32). Todos os sujeitos desta pesquisa foram transplantados na mesma unidade de TCTH e foram submetidos a protocolos de

condicionamentos semelhantes. Em junho de 2015 o uso do antineoplásico bussulfano por via oral foi modificado para via de administração intravenosa, no protocolo de condicionamento. Além disso, o processo de criopreservação de CTH, previamente era realizado com o crioprotetor DMSO à 10% e a partir de junho de 2016, até julho de 2018, houve a adição do crioprotetor HES à 20% neste processo.

No momento da análise estatística dos dados foram excluídos nove sujeitos devido à ausência de informações sobre algumas variáveis independentes como, quantidade de células CD34⁺ e células nucleadas. Estes sujeitos (n=9) foram submetidos ao TCTH alogênico não aparentado e determinados dados não constavam no sistema de informação. Portanto, dos 94 participantes do estudo, 85 sujeitos fizeram parte da amostra que foi analisada.

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

Após autorização dos responsáveis pela unidade de TCTH para realização do estudo no local, o projeto de pesquisa foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Instituição de Ensino Superior, via Plataforma Brasil, do Ministério da Saúde. Os aspectos éticos da Resolução 466/2012 sobre diretrizes e normas que regulamentam a pesquisa envolvendo seres humanos ⁽⁴¹⁾ foram considerados. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo CEP, por meio dos pareceres de número 256.642 (Anexo 1) e 2.033.743 (Anexo 2).

Posteriormente à aprovação do projeto de pesquisa pelo CEP, os participantes, receptores de TCTH, foram esclarecidos sobre o objetivo do estudo e mediante aceite, assim como, assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Apêndice 1), a coleta de dados teve início.

3.4 PROCEDIMENTOS E INSTRUMENTOS PARA A COLETA DE DADOS

A coleta dos dados de 2017-2018 foi realizada por meio de observação direta da pesquisadora, que é enfermeira assistencial da unidade de TCTH e, portanto, responsável pelas infusões de CTH que ocorreram durante seu horário de trabalho (turno da manhã). No período em que a pesquisadora não foi a responsável direta pelo TCTH, ela acompanhou o procedimento realizado por outros enfermeiros da unidade. Além da observação no momento da infusão de CTH, os registros da equipe

multiprofissional foram utilizados, a fim de identificar e classificar os EA no momento da infusão de CTH e em até 24 horas após o procedimento ^(20,37).

A coleta dos dados de 2013-2014, realizada na mesma unidade de TCTH foi, do mesmo modo, prospectiva, e realizada com base nos prontuários dos pacientes, considerando-se os registros de toda equipe multiprofissional no dia da infusão de TCTH. A coleta neste período foi realizada por duas pesquisadoras, após terem recebido treinamento.

Foram utilizados os seguintes instrumentos para a coleta de dados: A) Caracterização demográfico-clínica (Apêndice 2); B) Prescrição médica de medicamentos referentes ao(s) dia(s) zero (Apêndice 3); C) Perfil de exames laboratoriais (Apêndice 4); D) Perfil de sinais e/ou sintomas (EA) (Apêndice 5); E) Índice de Comorbidade em TCTH (Anexo 3). Os dados foram extraídos do prontuário do paciente composto por prescrições, evoluções e anotações da equipe multiprofissional, bem como, pelos registros de exames laboratoriais.

Para a aplicação do Instrumento A (Apêndice 2), este foi submetido à validade de face (*face validity*) e, para tal, foi avaliado por quatro especialistas da unidade de TCTH. A validade de face ou aparente visa garantir que o pesquisador consiga medir as variáveis de interesse e, para isto, utiliza juízes ou especialistas da área, com o objetivo de avaliar a clareza e pertinência dos itens que compõem o instrumento em questão ^(40,42,43).

Para avaliar a presença de comorbidades, foi utilizado o índice de comorbidade específico para pacientes submetidos ao TCTH, instrumento que consta no prontuário do paciente e aplicado pela equipe médica previamente à internação. Este instrumento tem o objetivo de melhor predizer a relação entre a morbimortalidade e o transplante ^(30,44), e apresenta a seguinte classificação: baixo risco (zero pontos), risco intermediário (1 a 2 pontos) e alto risco (igual ou maior que 3 pontos) ⁽⁴⁵⁾, conforme demonstrado no Anexo 3.

3.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO

No presente estudo, os EA (número e gravidade) foram considerados variáveis dependentes e as variáveis demográfico-clínicas foram analisadas como

independentes (Quadro 1). Estas foram selecionadas a partir do embasamento na literatura e pela prática clínica vivenciada pela pesquisadora.

Quadro 1 – Variáveis independentes selecionadas no estudo. Campinas - SP, 2018.

Variáveis Independentes	Categorias
Sexo	Masculino/Feminino
Idade	Anos completos
Índice de Comorbidade específico para TCTH	Risco baixo, intermediário e alto
Diagnóstico TCTH	Leucemia, Linfoma, Mieloma Múltiplo e outros.
Tipo de TCTH	Autólogo/Alogênico
Fonte de CTH	Medula óssea ou CPP
Tipo de Condicionamento	MAC/NMA/RIC *
Tempo de infusão	Minutos
Volume da bolsa de CTH infundido	Mililitros
Células nucleadas/Kg/peso do receptor	Número
Células CD34 ⁺ /Kg/peso do receptor	Número
Viabilidade celular	Porcentagem
Compatibilidade do sistema ABO	Sim/Não (se não – tipo de incompatibilidade)
Criopreservação	Sim/Não (se sim – tipo de crioprotetor)
Número de medicamentos utilizados no D Zero	Número

***MAC**= condicionamento mieloablativo; **NMA**= condicionamento não mieloablativo; **RIC**= condicionamento de intensidade reduzida.

Não foram incluídas as variáveis que apresentaram frequência baixa como controle microbiológico, método de infusão e valor de hematócrito, pois, não seria possível usá-las nas análises estatísticas.

Para calcular a frequência e realizar as análises estatísticas referentes aos EA, foi necessário agrupá-los por sistemas orgânicos. Os agrupamentos foram feitos respeitando as similaridades entre as funções orgânicas como, alterações cardíacas

e alterações vasculares; alterações do sistema sanguíneo e linfático, alterações do metabolismo e nutrição, investigações laboratoriais, alterações do sistema imunológico; alterações do sistema nervoso e alterações psiquiátricas; infecções e infestações, lesão, intoxicação e complicações de procedimentos; alterações da pele e tecido subcutâneo, alterações nos olhos e metrorragia.

3.6 PROCEDIMENTOS PARA ANÁLISE DE DADOS

A identificação e classificação do EA, no período 2017-2018, foi realizada pela pesquisadora/mestranda e, de modo independente, por outro enfermeiro da unidade de TCTH, que foi o mesmo profissional no decorrer do estudo. Em relação aos dados do período 2013-2014, as análises dos prontuários, foram realizadas em tempo quase real, durante a internação do paciente e, igualmente analisados por duas pesquisadoras, com o intuito de garantir a acurácia das avaliações.

Na ocorrência de incongruências entre as avaliações acerca dos EA, foi solicitada a análise de um terceiro profissional médico da mesma unidade, para que os EA apresentados fossem avaliados adequadamente, com o objetivo de realizar uma validação clínica destes.

O instrumento utilizado – CTCAE – é subdividido por Classes e os EA são distribuídos por sistemas ou segmentos anatômicos. O Quadro 2 ilustra esta classificação.

Quadro 2 – Classificação dos eventos adversos, segundo o *Common Terminology Criteria for Adverse Events*. Campinas - SP, 2018.

Alterações ou Disfunções do sistema sanguíneo e linfático
Alterações cardíacas
Alterações genética, congênita e familiar
Alterações do ouvido e labirinto
Alterações endócrinas
Alterações oculares
Alterações gastrointestinais
Alterações gerais e condições do sítio de administração
Alterações hepatobiliares
Alterações do sistema imunológico
Infecções e infestações
Lesões, intoxicações e complicações de procedimento
Investigações
Alterações do metabolismo e nutrição
Alterações do tecido musculoesquelético e conjuntivo
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)
Alterações do sistema nervoso
Gravidez, puerpério e condições perinatais
Alterações Psiquiátricas
Alterações renal e urinária
Alterações do sistema reprodutivo e mamário
Alterações respiratória, torácica e mediastinal
Alterações de pele e tecido subcutâneo
Circunstâncias Sociais
Procedimentos cirúrgico e médico
Alterações Vasculares

Fonte: National Cancer Institute. *Common Terminology Criteria for Adverse Events 2010*.

Em relação aos EA, estes foram classificados de acordo com o CTCAE (Versão 4.03) ⁽²³⁾, que classifica os eventos conforme o grau de gravidade, que varia de 1 até

5, para a maioria dos EA. O quadro 3 apresenta uma classificação geral sobre os EA, e o quadro 4 exemplifica, detalhadamente, um dos itens de acordo com o instrumento.

Quadro 3 – Classificação geral dos eventos adversos segundo *Common Terminology Criteria for Adverse Events*. Campinas – SP, 2018.

Grau 1	Leve: assintomático ou sintomas leves; somente observações clínicas ou diagnósticas; intervenção não indicada.
Grau 2	Moderado: indicada intervenção não invasiva ou local, mínima; limita atividades de vida diária (AVD) instrumentais próprias para a idade (como preparar refeições, comprar mantimentos ou roupas, usar o telefone, manejar dinheiro, etc).
Grau 3	Grave ou clinicamente significativa, mas não representa risco de vida imediato, hospitalização ou prolongamento da hospitalização é indicado; incapacitante; limita atividades de vida diária relacionadas ao autocuidado (como tomar banho sozinho, colocar e retirar as próprias roupas).
Grau 4	Consequências que representam risco de vida; indicada intervenção urgente.
Grau 5	Morte relacionada ao evento adverso.

Fonte: National Cancer Institute. *Common Terminology Criteria for Adverse Events 2010*.

Quadro 4 – Graduação do evento adverso relacionado ao item anemia, segundo *Common Terminology Criteria for Adverse Events*. Campinas - SP, 2018.

Doenças do Sistema Sanguíneo e Linfático					
Graduação					
Eventos Adversos	1	2	3	4	5
Anemia	Redução da hemoglobina (Hb) < limite inferior de normalidade (LIN) até 10.0 g/dL (LIN) masc. <13.0 g/dL (LIN) fem. <11.5 g/dL	↓ Hb < 10.0 g/dL até 8.0 g/dL	↓ Hb < 8.0 g/dL	Risco de morte; Indicada intervenção urgente	Morte
Definição: a disfunção é causada pela redução na quantidade de hemoglobina em 100 ml de sangue. Sinais e sintomas de anemia podem incluir palidez da pele e mucosas, dispneia, palpitações, letargia e fadiga.					

Fonte: National Cancer Institute. *Common Terminology Criteria for Adverse Events 2010*.

Os medicamentos apresentados na prescrição médica dos pacientes (Apêndice 3), foram classificados e analisados por meio do sistema de classificação “*Anatomical-Therapeutic-Chemical*” (ATC), da Organização Mundial de Saúde (OMS). O Quadro 5 apresenta os grupos anatômicos e terapêuticos da classificação ATC, que é dividida em cinco níveis. No 1º nível, os medicamentos são divididos em 14 grupos principais, segundo a estrutura anatômica; 2º nível – são os subgrupos terapêuticos; 3º e 4º nível – representam os subgrupos farmacológicos e químicos; 5º nível – refere-se à substância química ⁽⁴⁶⁾.

Quadro 5 – Grupos anatômicos e terapêuticos correspondentes ao primeiro nível da classificação *Anatomical-Therapeutical-Chemical*. Campinas - SP, 2018.

GRUPOS ANATÔMICOS E TERAPÊUTICOS	
Classificação <i>Anatomical-Therapeutical-Chemical</i>	
A	– Aparelho digestivo e metabolismo
B	– Sangue e órgãos hematopoiéticos
C	– Aparelho cardiovascular
D	– Dermatológicos
G	– Aparelho genito-urinário e hormônios sexuais
H	– Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas
J	– Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico
L	– Agentes anti-neoplásicos e imunomoduladores
M	– Sistema músculo esquelético
N	– Sistema nervoso
P	– Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes
R	– Aparelho respiratório
S	– Órgãos do sentido
V	– Vários

Fonte: WHO. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo; 2016.

Neste estudo, os medicamentos foram classificados no nível 1 (grupos anatômicos e terapêuticos) e nível 5 (substância química), conforme o ATC.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram armazenados em planilhas do Microsoft Excel for Windows 2010® e processados pelo programa *Statistical Analysis System* (SAS), versão 9.4 ⁽⁴⁷⁾.

Para os dados descritivos qualitativos foram utilizados cálculos de frequência e porcentagem e para os dados quantitativos foram realizadas medidas de tendência central e de dispersão.

Para as associações entre as variáveis qualitativas foi aplicado o teste *Qui-quadrado*, no entanto, para os casos onde os pressupostos do mesmo não foram atendidos, foi utilizado o teste *exato de Fisher*. Para as comparações envolvendo uma variável qualitativa com duas categorias e uma variável quantitativa foi aplicado o teste não-paramétrico de *Mann-Whitney*. As correlações entre as variáveis quantitativas foram avaliadas por meio do *coeficiente de correlação de Spearman*. Na avaliação da relação do conjunto de variáveis independentes e a variável dependente gravidade dos EA, foi construído um modelo de regressão logística multinomial. Para avaliação da relação do conjunto de variáveis independentes e a variável dependente número dos EA, foi construído um modelo de regressão múltipla, via modelos lineares generalizados. Para as análises, foi considerado o nível de significância de 5% ⁽⁴⁸⁾.

4. RESULTADOS

A amostra foi constituída por 85 pacientes, cujas variáveis demográfico-clínicas são apresentadas na **Tabela 1**. Observou-se na amostra que 50,6% era do sexo feminino e a média de idade dos participantes foi de 50,9 anos (DP 12,5), 58,8% apresentava índice de comorbidade classificado como de baixo risco, 52,9% foi submetida ao TCTH alogênico aparentado e as doenças mais frequentes, que indicaram o TCTH, foram as leucemias (31,8%; n=27).

Tabela 1 - Características demográfico-clínicas dos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas. Campinas - SP, 2018.

Variáveis demográfico-clínicas		
	n	(%)
Sexo		
Feminino	43	50,6
Masculino	42	49,4
Idade em anos		
Média (DP)	50,9 (12,5)	—
Mediana (min-máx)	53 (21-73)	—
Diagnóstico		
Leucemias	27	31,8
Linfomas	25	29,4
Mieloma Múltiplo	23	27,0
Outros*	10	11,8
Tipo de TCTH		
Alogênico aparentado		
Idêntico	45	52,9
Não Idêntico	01	1,2
Alogênico não-aparentado	01	1,2
Autólogo	38	44,7
Índice de Comorbidade		
Baixo Risco	50	58,8
Risco Intermediário/Alto	35	41,2

*Outros= anemia aplástica; mielodisplasia; mielofibrose; amiloidose; síndrome de poeims.

Em relação às variáveis relacionadas ao TCTH, 90,6% (n=77) dos pacientes receberam CTH provenientes de sangue periférico pelo método de aférese, 50,6% (n=43) foram criopreservadas e o crioprotetor mais utilizado foi o DMSO a 10% (34,1%, n=29) seguido pelo DMSO a 10% com HES a 20% (16,5%, n=14). A média de células CD34⁺ foi de $5,75 \times 10^6$ por quilo de peso do paciente (DP 5,24) e a média de células nucleadas foi de $5,50 \times 10^8$ por quilo de peso do paciente (DP 2,34). Quanto

à viabilidade celular a média encontrada foi de 96,64% (DP 5,80) nas CTH infundidas. O número de bolsas de CTH infundidas, variou de uma a seis unidades, com volume total médio de 374,44 ml (DP 280,77). A média de tempo utilizado para cada procedimento de infusão foi de 52 minutos (DP 23,92). Foi utilizado com maior frequência para a infusão de CTH o método por gravidade (97,6%, n=83), com equipo transfusional de filtro padronizado de 170-210 μm , e em dois pacientes de TCTH o método por seringa foi utilizado.

Para os pacientes submetidos ao TCTH alogênico aparentado e não aparentado, a incompatibilidade ABO esteve presente em 29,8% deles (n=14). Em relação à análise microbiológica das CTH, quase a totalidade das amostras (98,8%, n=84) apresentou resultados negativos quanto à presença de contaminação no processo de coleta; uma amostra coletada foi positiva para *Staphylococcus Coagulase Negativa*.

O número médio de medicamentos utilizados pelos pacientes submetidos ao TCTH no dia da infusão de CTH foi de 13,11 (DP 3,12). Foram identificados 93 medicamentos diferentes nas prescrições médicas, com o número máximo de 20 medicamentos e o mínimo de seis por paciente. Os medicamentos utilizados no D Zero conforme a classificação *Anatomical-Therapeutical-Chemical*, nos níveis 1 e 5, foram demonstrados na **Tabela 2**.

Tabela 2 – Distribuição dos medicamentos utilizados no dia da infusão das células-tronco hematopoéticas conforme a classificação *Anatomical-Therapeutical-Chemical*. Campinas - SP, 2018.

Nº medicamentos D Zero		
Classificação ATC		
	nº de pacientes	(%)
A. Aparelho Digestivo e Metabolismo		
Bromoprida	10	(11,7)
Carbonato de Cálcio	03	(3,5)
Cloreto de Potássio	07	(8,2)
Dimeticona	02	(2,3)
Fósforo Ácido de Potássio	03	(3,5)
Glicazida	01	(1,1)
Gluconato de Cálcio	05	(5,8)

Continuação

Hioscina	03	(3,5)
Insulina	08	(9,4)
Lactulose	05	(5,8)
Metformina	01	(1,1)
Metoclopramida	73	(85,8)
Omeprazol	83	(97,6)
Ondasentrone	76	(89,4)
Óxido de Magnésio	01	(1,1)
Ranitidina	01	(1,1)
Soro Fisiológico 0,9%	85	(100)
Soro Glicosado 5%	47	(55,2)
Sulfato de Magnésio	07	(8,2)
B. Sangue e Órgãos Hematopoiéticos		
Bicarbonato de Sódio	02	(2,3)
Enoxaparina	08	(9,4)
Manitol	44	(51,7)
C. Aparelho Cardiovascular		
Amilodipina	14	(16,4)
Amiodarona	01	(1,1)
Atenolol	07	(8,2)
Captopril	09	(10,5)
Ciprofibrato	01	(1,1)
Enalapril	03	(3,5)
Espironolactona	02	(2,3)
Furosemida	53	(62,3)
Hidroclorotiazida	08	(9,4)
Lisinopril+Anlodipino	01	(1,1)
Losartana	05	(5,8)
Nifedipina	02	(2,3)
Propanolol	02	(2,3)
Sinvastatina	05	(5,8)
G. Aparelho genito-urinário e hormônios sexuais		
Drospirenona + Etinilestradiol	01	(1,1)
Etinilestradiol + Norgestrel	01	(1,1)
Levonorgestrel + Etinilestradiol	01	(1,1)
H. Preparações Hormonais Sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas		
Dexametasona	04	(4,7)
Hidrocortisona	52	(61,1)
Hidroxizina	02	(2,3)
Levotiroxina Sódica	08	(9,4)
Loratadina	01	(1,1)
Metilprednisolona	01	(1,1)
Prednisona	01	(1,1)
J. Anti-infecciosos Gerais para o uso Sistêmico		

Continuação

Aciclovir	83	(97,6)
Anfotericina B	02	(2,3)
Cefepime	06	(7)
Ciprofloxacina	18	(21,1)
Fluconazol	77	(90,5)
Imipenem	04	(4,7)
Levofloxacina	68	(80)
Meropenem	02	(2,3)
Metronidazol	02	(2,3)
Penicilina Cristalina	01	(1,1)
Piperacil-Tazobactam	02	(2,3)
Polimixina B	01	(1,1)
Vancomicina	05	(5,8)
Voriconazol	07	(8,2)
L. Agentes Anti-neoplásicos e Imunomoduladores		
Ciclosporina	46	(54,1)
Micofenolato Mofetila	08	(9,4)
Micofenolato Sódico	02	(2,3)
M. Sistema Músculo Esquelético		
Alopurinol	08	(9,4)
N. Sistema Nervoso		
Amitríptilina	11	(12,9)
Ampricitil	01	(1,1)
Betaistina	01	(1,1)
Carbamazepina	02	(2,3)
Codeína	01	(1,1)
Clonazepam	37	(43,5)
Diazepam	02	(2,3)
Dimenidrato	73	(85,8)
Dipirona/Metamizol	09	(10,5)
Escitalopran	01	(1,1)
Fenitoína	01	(1,1)
Fentanil	03	(3,5)
Flunarizina	01	(1,1)
Gabapentina	03	(3,5)
Haloperidol	04	(4,7)
Lorazepam	01	(1,1)
Midazolam	03	(3,5)
Mirtazapina	01	(1,1)
Morfina	05	(5,8)
Paracetamol	02	(2,3)
Sertralina	02	(2,3)
Tramadol	06	(7)
P. Produtos Antiparasitários, inseticidas e repelentes		
Albendazol	07	(8,2)

Continuação

Mebendazol	05	(5,8)
Tiabendazol	12	(14,11)
R. Aparelho Respiratório		
Difenidramina	79	(92,9)
Montelucaste	01	(1,1)
V. Vários		
Ácido Ursodesoxicólico	01	(1,1)
Fósforo Quelado	07	(8,2)

No regime terapêutico apresentado no dia da infusão (D zero), os grupos prevalentes foram aqueles com atuação no sistema nervoso – grupo N (23,4%), no aparelho digestivo e metabolismo – grupo A (20,2%), no aparelho cardiovascular – grupo C (14,8%) e os anti-infecciosos – grupo J (14,8%).

Para os regimes de condicionamento, 68,2% dos pacientes submetidos ao TCTH utilizou antineoplásicos mieloablativos (n=58). Os demais utilizaram medicamentos não mieloablativos (9,5%, n=8) ou de intensidade reduzida (22,3%, n=19). Os quimioterápicos mais utilizados foram o Bussulfano (47% n=40; BU oral n=19 e BU EV n=21), Melfalano (37,6%, n=32), Ciclofosfamida (36,4%, n=31) e Fludarabina (29,4%, n=25), conforme a **Tabela 3**.

Tabela 3 – Distribuição de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas, alogênico e autólogo, segundo o regime de condicionamento. Campinas - SP, 2018.

Regimes de Condicionamento		TCTH autólogo n (%)	TCTH alogênico n (%)
BU (EV) 3,2mg/kg / CY 60mg/Kg / VP 40mg/Kg	MAC	-	2 (2,3)
BU (EV) 3,2mg/kg / CY 60mg/Kg	MAC	4 (4,7)	5 (5,8)
FLU 30mg/m ² / BU (EV) 3,2mg/kg / CY 60mg/Kg	MAC	-	2 (2,3)
Melfalano 200mg/m ²	MAC	21 (24,7)	-
Melfalano 140mg/m ²	RIC	1 (1,1)	-
Melfalano 140mg/m ² / MITO 60mg/m ²	RIC	3 (3,5)	-

Continuação

BU (EV) 3,2mg/Kg / FLU 30mg/m ²	RIC	-	2 (2,3)
BU (EV) 3,2mg/kg / CY 60mg/Kg / VP 40mg/Kg / ATG 3,75mg/Kg	MAC	-	1 (1,1)
BU (EV) 3,2mg/Kg / CY 60mg/kg / ATG 3,75mg/Kg	MAC	-	3 (3,5)
Carmustine 300mg/Kg / VP 100mg/Kg / Citarabina 100mg/KG / Melfalano 140mg/Kg	RIC	7 (8,2)	-
FLU 30mg/m ² / CY 60mg/Kg / MITO 20mg/Kg	RIC	-	1 (1,1)
FLU 30mg/m ² / ICT 200 cGy	NMA	-	8 (9,4)
BU oral 16mg/Kg / CY 120mg/Kg	MAC	2 (2,3)	6 (7)
BU oral 8mg/Kg / FLU 120mg/m ²	RIC	-	4 (4,7)
BU oral 16mg/Kg / CY 120mg/Kg / ATG 6mg/Kg	MAC	-	2 (2,3)
BU oral 16mg/Kg / FLU 120mg/m ²	MAC	-	4 (4,7)
CY 120mg/kg / ICT 1200 cGy	MAC	-	3 (3,5)
BU oral 16mg/Kg / FLU 120mg/m ² / ATG	MAC	-	3 (3,5)
FLU 2000mg / MITO 1400mg/ Citarabina 1400mg (dose total)	RIC	-	1 (1,1)
TOTAL		38	47

BU (EV)=bussulfano endovenoso; **BU oral**=bussulfano oral; **CY**=ciclofosfamida; **ICT**=irradiação corporal total; **ATG**=globulina anti-timocítica; **FLU**=fludarabina; **VP**=vepeside; **MITO**=mitoxantrona; **cGy**=centigray; **MAC**=condicionamento mieloablativo; **NMA**=condicionamento não mieloablativo; **RIC**=condicionamento de intensidade reduzida.

A **Tabela 4** apresenta a distribuição das médias de ocorrência e de gravidade dos EA segundo tipo de TCTH. Os dados indicam que os pacientes submetidos ao TCTH alogênico apresentaram maior média de ocorrência dos EA e maior média de gravidade comparado aos pacientes submetidos ao TCTH autólogo, porém, sem diferença estatística significativa.

Tabela 4 – Distribuição das médias de ocorrência e gravidade dos eventos adversos segundo tipo de transplante de células-tronco hematopoéticas. Campinas - SP, 2018.

Dia da Infusão (D Zero)						
	n	Média nº EA	DP	Média Gravidade	DP	p-valor
Tipo de TCTH atual						
Autólogo	38	9,89	4,21			0,8452*
Alogênico	47	10,32	4,40			
Autólogo	38			2,84	0,89	0,1849*
Alogênico	47			3,17	0,89	

*p-valor obtido por meio do teste de Mann-Whitney.

A **Tabela 5** e **6** apresentam a distribuição das médias de ocorrência e gravidade dos EA segundo tipo de TCTH e sistemas orgânicos, conforme divisão do CTC AE. Nota-se que não houve diferença estatística significativa entre os grupos comparados em relação à média de ocorrência e gravidade dos EA, exceto para as alterações do sistema sanguíneo e linfático, alterações do metabolismo e nutrição, investigações laboratoriais, alterações do sistema imunológico quanto a gravidade ($p=0,0386$).

Tabela 5 - Distribuição das médias de ocorrência dos eventos adversos segundo tipo de transplante de células-tronco hematopoéticas e sistemas orgânicos. Campinas - SP, 2018.

Dia da Infusão (D Zero)					
Sistemas Orgânicos	Autólogo		Alogênico		p-valor
	Média EA	DP	Média EA	DP	
Grupo 1	1,21	0,47	1,15	0,75	0,3186*
Grupo 2	5,24	2,49	6,02	2,46	0,2217*
Grupo 3	0,29	0,57	0,30	0,66	0,8361*
Grupo 4	1,29	1,14	1,13	0,95	0,6247*
Grupo 5	0,66	0,75	0,74	0,87	0,7797*
Grupo 6	0,50	0,76	0,45	0,95	0,2873*

*p-valor obtido por meio do teste de Mann-Whitney. **1**=alterações cardíacas e alterações vasculares; **2**=alterações do sistema sanguíneo e linfático, alterações do metabolismo e nutrição, investigações laboratoriais, alterações do sistema imunológico; **3**=alterações do sistema nervoso e alterações

psiquiátricas; 4=alterações gastrointestinais; 5=alterações gerais e condições do sítio de administração; 6= respiratória, torácica e mediastinal.

Tabela 6 - Distribuição das médias de gravidade dos eventos adversos segundo tipo de transplante de células-tronco hematopoéticas e sistemas orgânicos. Campinas - SP, 2018.

Dia da Infusão (D Zero)							
Sistemas Orgânicos	Autólogo			Alogênico			p-valor
	n	Média Gravidade EA	DP	n	Média Gravidade EA	DP	
Grupo 1	37	2,30	0,68	41	2,11	0,81	0,2850*
Grupo 2	38	1,54	0,42	47	1,84	0,64	0,0386*
Grupo 3	9	1,11	0,33	10	1,30	0,67	0,5626*
Grupo 4	27	1,18	0,34	33	1,26	0,53	0,6875*
Grupo 5	19	1,47	0,59	24	1,40	0,78	0,3146*
Grupo 6	14	2,17	1,03	11	2,75	1,02	0,1287*

*p-valor obtido por meio do teste de Mann-Whitney. 1=alterações cardíacas e alterações vasculares; 2=alterações do sistema sanguíneo e linfático, alterações do metabolismo e nutrição, investigações laboratoriais, alterações do sistema imunológico; 3=alterações do sistema nervoso e alterações psiquiátricas; 4=alterações gastrointestinais; 5=alterações gerais e condições do sítio de administração; 6= respiratória, torácica e mediastinal.

A frequência das alterações renais e urinárias (hemoglobínúria), nos grupos autólogo e alogênico, classificadas como grau 1, foi de 52,6% (n=20) nos autólogos e de 10,6% (n=5) nos alogênicos com CTH criopreservadas, com diferença estatística significativa ($p < 0,0001$). As Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos, bem como, as Infecções e Infestações estiveram presentes em 7,89% (n=3) dos autólogos e em 21,28% (n=10) dos alogênicos ($p = 0,0883$); nas alterações de pele, olhos e metrorragia, estes EA estiveram presentes em 10,53% (n=4) dos autólogos e em 21,28% (n=10) dos alogênicos ($p = 0,1840$), entretanto, sem diferença estatística significativa.

A **Tabela 7** aponta a distribuição dos pacientes segundo as variáveis demográfico-clínicas e gravidade dos EA. De um modo geral, independentemente do tipo de TCTH, os pacientes com índice de comorbidade intermediário/alto risco, apresentaram EA de maior gravidade (4 ou 5), com diferença estatística significativa

($p=0,0019$). Além disso, o tipo de crioprotetor utilizado apresentou relação com a gravidade dos EA apresentados ($p=0,0205$).

Tabela 7 – Distribuição dos pacientes de TCTH segundo variáveis demográfico-clínicas e gravidade dos eventos adversos. Campinas - SP, 2018.

Variável	Gravidade eventos						p-valor
	1 ou 2 (Leve)		3 (Moderado)		4 ou 5 (Grave)		
	n	%	n	%	n	%	
Sexo							0,5552*
Masculino	13	30,95	17	40,48	12	28,57	
Feminino	9	20,93	21	48,84	13	30,23	
Tipo de TCTH							0,2721*
Autólogo	10	26,32	20	52,63	8	21,05	
Alogênico	12	25,53	18	38,30	17	36,17	
Diagnóstico que indica o TCTH							0,0733**
Leucemia	7	25,93	10	37,04	10	37,04	
Linfoma	8	32,00	10	40,00	7	28,00	
Mieloma múltiplo	6	26,09	15	65,22	2	8,70	
Outros	1	10,00	3	30,00	6	60,00	
Tipo de condicionamento							0,2577*
Não Mieloablativo/RIC	9	37,50	8	33,33	7	29,17	
Mieloablativo	13	21,31	30	49,18	18	29,51	
Índice de Comorbidade							0,0019*
Baixo	18	36,00	24	48,00	8	16,00	
Intermediário/Alto	4	11,43	14	40,00	17	48,57	
Incompatibilidade ABO							0,1306**
Compatível	11	33,33	10	30,30	12	36,36	
Não compatível	1	7,14	8	57,14	5	35,71	
Autólogo	10	26,32	20	52,63	8	21,05	
Criopreservação							0,2399*
Não	12	28,57	15	35,71	15	35,71	
Sim	10	23,26	23	53,49	10	23,26	
Crioprotetor							0,0104**
DMSO	4	13,79	15	51,72	10	34,48	
DMSO+HES	6	42,86	8	57,14	0	0,00	
Fonte de células							0,2465**
Óssea	1	12,50	6	75,00	1	12,50	
CPP	21	27,27	32	41,56	24	31,17	

*p-valor obtido por meio do teste Qui-quadrado.

**p-valor obtido por meio do teste exato de Fisher.

A **Tabela 8** apresenta a relação entre a maior viabilidade celular ($p=0,035$) e o índice de comorbidade específico para o TCTH ($p=0,004$) com a gravidade dos EA apresentados pelos pacientes no dia da infusão de CTH.

Tabela 8 – Variáveis independentes que constituíram a análise de regressão logística multinomial em que se considerou a gravidade dos eventos adversos. Campinas - SP, 2018.

Variável dependente	Variáveis independentes	OR**	IC (95%)***		p-valor
Gravidade eventos*	Idade	1,032	0,993	1,074	0,1117
	Nº de células CD34 ⁺ /Kg/peso do receptor	1,004	0,914	1,102	0,9408
	Nº de células nucleadas/Kg/peso do receptor	1,083	0,893	1,312	0,4185
	Viabilidade celular	1,092	1,006	1,185	0,0352
	Volume total de bolsas infundidas (ml)	1,000	0,998	1,002	0,8550
	Nº de medicamentos	1,119	0,955	1,310	0,1634
	Sexo (Feminino)	1,294	0,503	3,329	0,5923
	Tipo de TCTH (Alogênico)	3,244	0,398	26,443	0,2717
	Tipo de condicionamento (Mieloablativo)	2,296	0,669	7,875	0,1864
	Índice de Comorbidade (Intermediário/Alto)	4,205	1,581	11,182	0,0040
	Criopreservação (Sim)	1,899	0,254	14,178	0,5320

* Foi estimada a chance de apresentar níveis mais elevados de gravidade.

OR= (*Odds Ratio*). * IC 95% OR= intervalo de 95 % de confiança para a razão de chance.

A **Tabela 9** mostra que houve relação estatística significativa entre o número de EA e o maior volume total de bolsas infundidas ($p=0,0011$), tipo de TCTH - alogênico ($p=0,0093$), o diagnóstico que indica o TCTH (linfoma – $p=0,0001$ e mieloma múltiplo – $p=0,0136$), o índice de comorbidade específico para o TCTH ($p=0,0010$), a criopreservação ($p=0,0023$) e a maior viabilidade celular ($p<0,0001$).

Tabela 9 – Variáveis independentes que constituíram a análise de regressão múltipla em que se considerou o número de eventos adversos. Campinas - SP, 2018.

Variável dependente	Variáveis independentes	β^*	IC (95%)**		p-valor
Número de eventos	Idade	-0,012	-0,080	0,057	0,7415
	Nº de células CD34 ⁺ /Kg/peso do receptor	-0,043	-0,195	0,109	0,5812
	Nº de células nucleadas/Kg/peso do receptor	0,203	-0,136	0,541	0,2407
	Viabilidade celular	0,294	0,150	0,438	<0,0001
	Volume total de bolsas infundidas	0,006	0,003	0,010	0,0011
	Nº de medicamentos	0,176	-0,096	0,447	0,2047
	Sexo (Feminino)	0,279	-1,300	1,858	0,7295
	Tipo de TCTH (Alogênico)	4,990	1,228	8,752	0,0093
	Diagnóstico que indica o TCTH (Linfoma)	5,151	2,524	7,779	0,0001
	Diagnóstico que indica o TCTH (Mieloma Múltiplo)	3,481	0,718	6,245	0,0136
	Diagnóstico que indica o TCTH (Outros)	-0,287	-2,953	2,378	0,8327
	Tipo de condicionamento (Mieloablativo)	1,776	-0,550	4,101	0,1344
	Índice de Comorbidade (Intermediário/Alto)	2,786	1,127	4,445	0,0010
	Criopreservação (Sim)	5,398	1,934	8,862	0,0023

* β =coeficiente de regressão. **IC= intervalo de 95 % de confiança.

5. DISCUSSÃO

Referente aos dados demográfico-clínicos dos participantes, foi observado que o TCTH prevalente no centro pesquisado foi o alogênico (55,3%; n=47), o que difere de outros centros transplantadores. De um modo geral, nota-se um predomínio do TCTH autólogo no Brasil. Em 2017 foram realizados 1.668 (59,7%) TCTH autólogos e 1.126 (40,3%) alogênicos ⁽⁸⁾. Do mesmo modo, o último dado mundial mostrou que 53% dos pacientes foram submetidos ao TCTH autólogo e 47% ao TCTH alogênico ⁽⁶⁾. A maior frequência dos transplantes autólogos pode ser justificada devido às suas indicações para diversas doenças, como tumores sólidos, diabetes e doenças auto-imunes ^(49,50).

A unidade de transplante estudada diferencia-se neste contexto, por não realizar TCTH para pacientes com tumores sólidos, diabetes e doenças auto-imunes. Soma-se a isso, o fato da unidade de TCTH em questão dispor de uma estrutura física e de recursos humanos capaz de assistir aos pacientes transplantados, na própria unidade, durante todo o período de internação, mesmo, que estes passem a demandar cuidados intensivos. Deste modo, tais características deste centro transplantador possibilitam uma maior frequência de transplantes alogênicos.

Quanto ao diagnóstico que indica o TCTH, foi observado a prevalência do diagnóstico de leucemia (31,8%; n=27) seguido de linfoma (29,4%; n=25), realidade também presente em estudos semelhantes, nos quais as leucemias são a principal indicação para o TCTH alogênico ^(11,24,50,51). No mundo, este tipo de câncer ocupa o 11º lugar ⁽⁵²⁾ e no Brasil ocupa a 9ª posição. Para o ano de 2018, as estimativas do Ministério da Saúde para todos os tipos de leucemias são de 10.800 casos novos, e em relação aos linfomas, Hodgkin e Não Hodgkin, são de 2.530 e 10.180 casos novos, respectivamente ⁽⁵³⁾.

Os pacientes com Linfoma e Mieloma Múltiplo, levaram a um aumento de 5,15 e 3,48 ($p=0,0001$; $p=0,0136$), respectivamente, no número de EA, em média, em relação aos demais diagnósticos levantados neste estudo. No que diz respeito ao tipo de TCTH, o alogênico contribuiu para um aumento de 4,99 no número de EA, em média, em comparação com o autólogo ($p=0,0093$). No TCTH alogênico há necessidade do uso de imunossupressores devido as reações aloimunes e prevenção

de DECH, que podem contribuir para o maior número de EA no dia da infusão de CTH ou, até mesmo, potencializar esses eventos ^(54,55).

Independentemente do diagnóstico e do tipo de TCTH, os pacientes submetidos a este tratamento, estão expostos à toxicidade dos regimes de condicionamento e terapêuticos utilizados durante o período de internação, o que leva a várias disfunções orgânicas. Os antineoplásicos como Bussulfano e Ciclofosfamida utilizados por parte expressiva dos pacientes (47,0%, n=40 e 36,4%, n=31, respectivamente), são hepatotóxicos, sendo os seus efeitos potencializados por outras associações com antineoplásicos, como a Fludarabina e ATG ^(56,57). A toxicidade hematológica esteve presente nos autólogos e alogênicos, no entanto, esta alteração pode ter sido agravada pelos condicionamentos MAC (68,2%, n=58). O antineoplásico Melfalano frequentemente utilizado em TCTH autólogos, em altas doses pode levar a toxicidade medular profunda ^(58,59). Sendo assim, a combinação desses fatores expõe o paciente submetido ao TCTH ao aparecimento de EA ou à intensificação destes.

A polifarmácia, definida pelo uso de cinco ou mais medicamentos, bem como, a diversidade das classes terapêuticas utilizadas pelos pacientes submetidos ao TCTH, podem contribuir para a ocorrência de diversos EA e/ou para a maior gravidade destes. Neste estudo, os pacientes utilizaram em média 13,11 medicamentos (DP 3,12), de diversas classes terapêuticas, o que pode ser corroborado por estudos realizados nesta especialidade⁽⁶⁰⁾. Os medicamentos utilizados desde o condicionamento como os antineoplásicos e os imunomoduladores, acrescido pela terapia medicamentosa profilática, tem uma implicação nos EA que os pacientes apresentarão no decorrer de toda a internação para o TCTH.

De um modo geral, os pacientes deste estudo, puderam experienciar pelo menos um EA, conforme a classificação do CTCAE, fato que pode ter sido atribuído à observação da presença de qualquer EA independente da gravidade.

Neste estudo, foi observado que pacientes, no momento do TCTH, com índice de comorbidade considerado intermediário ou de alto risco, apresentaram maior ocorrência de EA ($p=0,0010$) e EA de maior gravidade (4 ou 5; $p=0,0040$). A chance do paciente, que apresenta o índice de comorbidade de intermediário a alto risco, no momento do TCTH, é igual a 4,21 vezes a chance do paciente de baixo risco de

apresentar EA de maior gravidade. Do mesmo modo, foi observado que o paciente submetido ao TCTH que apresenta o índice de comorbidade entre intermediário a alto risco tem um aumento médio de 2,78 no número de EA, comparado ao paciente que apresenta baixo risco.

Estes dados referentes ao índice de comorbidade são corroborados por estudo retrospectivo, realizado com pacientes submetidos ao TCTH alogênico (NMA), no qual, os que foram classificados como de intermediário a alto risco apresentaram EA considerados graves (grau 4), conforme o CTCAE ($p=0,030$) ⁽⁴⁴⁾.

Outros estudos associaram a presença de comorbidades com um pior prognóstico de pacientes oncológicos ^(30,45,61). Desta forma, a avaliação das condições clínicas do paciente submetido ao TCTH é necessária, por meio de um índice de comorbidade ⁽⁴⁵⁾, para estimar os riscos de morbimortalidade.

Os EA foram divididos por sistemas orgânicos e estiveram relacionados às alterações do sistema sanguíneo e linfático, alterações do metabolismo e nutrição, investigações laboratoriais, alterações do sistema imunológico; alterações gastrointestinais; alterações cardíacas e alterações vasculares, mas não houve diferença estatística significantes entre os grupos de autólogos e de alogênicos.

Estudos apontam que os EA apresentados pelos pacientes submetidos ao TCTH em relação as investigações laboratoriais, sistema sanguíneo e linfático são inerentes aos regimes de condicionamento, principalmente aqueles onde se utiliza altas doses de quimioterápicos, em consequência da toxicidade que eles produzem aos sistemas orgânicos do paciente. Alterações metabólicas e gastrointestinais, são decorrentes de diversos medicamentos administrados neste período ^(62,63,64). Alguns antineoplásicos como Ciclofosfamida, Melfalano, Bussulfano, causam toxicidade gastrointestinal, como náuseas e vômitos. A ICT e outros medicamentos profiláticos como antibióticos, antifúngicos e imunossupressores também podem contribuir para o aparecimento ou intensificação destes EA ^(65,66).

Quanto às alterações renais e urinárias (hemoglobinúria), os pacientes de TCTH autólogo apresentaram maior frequência destes EA ($p<0,0001$), fato que pode ser atribuído à criopreservação das CTH, especialmente, quando realizada com o DMSO ⁽¹⁹⁾. No período de descongelamento das CTH, pode ocorrer lise celular das

células vermelhas do sangue e presença de hemoglobina livre, o que resulta em hemoglobinúria ^(20,22).

Neste estudo, pacientes que tiveram as CTH criopreservadas, apresentaram maior número de EA ($p=0,0023$). Observou-se maior número e gravidade dos EA, com o uso de DMSO, comparados àqueles que utilizaram DMSO associado ao HES ($p=0,0205$). Deste modo, os pacientes que receberam enxerto criopreservado apresentaram aumento médio de 5,39 no número de EA, comparado aos pacientes que receberam CTH a fresco.

Este achado é corroborado por estudos semelhantes, que citam a possível toxicidade do crioprotetor DMSO, que produz uma resposta alérgica no paciente, com liberação de histaminas. A associação do uso do HES ao DMSO tem o objetivo de reduzir EA nos pacientes submetidos ao TCTH. Esta associação permite a formação de uma camada protetora nas células progenitoras, o que contribui para a melhora da viabilidade celular ^(67,68). O dano celular, neste processo, pode ser também uma das causas de EA ^(20,21,22,24)

O volume total de bolsas infundidas no dia da infusão de CTH apresentou relação com o número de EA ($p=0,0011$). Pacientes que receberam maior volume de bolsas infundidas no momento do TCTH tem um aumento médio de 0,006 no número de EA. Tal fato pode ser atribuído à maior quantidade de detritos de granulócitos, hemoglobina livre, assim como, à incompatibilidade celular no grupo alogênico ^(20,24,31,33).

A maior média de viabilidade celular, neste estudo, apresentou relação com o número e a gravidade dos EA ($p<0,0001$; $p=0,0352$), respectivamente. O paciente que apresenta a maior viabilidade celular das CTH coletadas, apresenta uma maior chance de apresentar EA de maior gravidade, no momento da infusão de CTH: 1,09 vezes a chance do grupo com menor viabilidade celular, bem como, apresenta um aumento de 0,29 no número de EA. No entanto, este achado diverge da literatura. É demonstrado que no processo de criopreservação a viabilidade das células CD34⁺ pode estar comprometida, bem como a redução de células viáveis para a infusão ⁽⁶⁹⁾. A viabilidade celular difere entre os períodos pré e pós congelamento, estando relacionado com a baixa temperatura, a formação de cristais de gelo ou o uso do DMSO ⁽²⁸⁾. Entretanto é sugerido que quanto melhor a viabilidade celular após o

descongelamento das CTH, menos dano celular foi causado ^(70,71), desta forma reduzindo EA potenciais ao paciente por este processo.

Contudo, os pacientes deste estudo, que apresentaram a maior média de viabilidade celular, foram também aqueles submetidos ao condicionamento mieloablativo, no qual o uso deste tipo de condicionamento pode causar citopenia irreversível no paciente ^(15,16), o que poderia justificar a presença dos EA de maior gravidade no momento da infusão de CTH.

Apesar das contribuições, podemos apontar como limitações neste estudo, as variáveis que não puderam ser analisadas estatisticamente devido a baixa frequência, como o controle microbiológico, método de infusão e valor de hematócrito, mesmo sendo descritos na literatura como possíveis causas ou potencializadores dos EA na infusão das CTH.

6. CONCLUSÃO

Os pacientes de TCTH autólogo apresentaram, em média, 9,89 EA no dia do transplante, com gravidade, em média, de 2,84. No mesmo período, os pacientes de TCTH alogênico apresentaram, em média, 10,32 EA, com gravidade, em média, de 3,17. Entretanto, não houve diferença estatística significativa, entre os grupos autólogos e alogênicos quanto ao número de EA ($p=0,8452$) e gravidade dos EA ($p=0,1849$).

Em relação à média de gravidade de EA, nas alterações relativas ao sistema sanguíneo e linfático, alterações do metabolismo e nutrição, investigações laboratoriais, alterações do sistema imunológico (Grupo 2 de EA), os pacientes de TCTH alogênico apresentaram gravidade superior ao grupo de autólogos (1,84 *versus* 1,54; $p=0,0386$). No entanto, a frequência das alterações renais e urinárias foi superior no grupo de autólogos (52,6% *versus* 10,6%; $p<0,0001$).

No modelo de regressão multinomial, foram considerados fatores associados à gravidade dos EA, a maior viabilidade celular ($p=0,0352$) e o índice de comorbidade específico para o TCTH classificado como intermediário a alto risco ($p=0,0040$).

No modelo de regressão linear generalizado, foram considerados fatores associados ao número de EA: a maior viabilidade celular ($p<0,0001$), o maior volume total de bolsas infundidas ($p=0,0011$), o TCTH alogênico ($p=0,0093$), os diagnósticos de Linfoma ($p=0,0001$) e Mieloma Múltiplo ($p=0,0136$), índice de comorbidade específico para o TCTH classificado como intermediário a alto risco ($p=0,0010$) e a criopreservação ($p=0,0023$).

O índice de comorbidade dos pacientes, classificado como de médio e alto risco, apresentou relação com a gravidade dos EA. Desta forma, a avaliação prévia do índice de comorbidade e a identificação precoce dos EA pelo enfermeiro, bem como, pelos demais membros da equipe multidisciplinar, pode reduzir complicações potencialmente graves para os pacientes de TCTH.

Apesar de avanços nesta especialidade, os pacientes de TCTH permanecem suscetíveis a uma variedade de fatores que os predispõe a EA, o que representa um desafio para o enfermeiro e equipe multidisciplinar nessa especialidade.

7. REFERÊNCIAS

1. Boehm A, Rabitsch W, Locker GJ, Worel N, Robak O, Laczika KF, et al. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia during respiratory failure and invasive mechanical ventilation. *The Central Europ J Med*. 2011; 123:354-58.
2. Voltarelli JC. História do Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas no Brasil e no Mundo. In: *Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas*. 1ª ed. Atheneu, São Paulo; 2009: p.3-42.
3. Léger CS, Nevill TJ. Hematopoietic stem cell transplantation: a primer for the primary care physician. *CMAJ*. 2004; 170:1569-77.
4. Antin JH, Raley DY. Types of transplantation. In: *Manual of stem cell and bone marrow transplantation*. 2ª ed. Cambridge, Cambridge University Press; 2013: p.3-5.
5. Ezzone AS. History of hematopoietic stem cell transplantation. *Seminars in Oncology Nursing*. 2009; 25:95-9.
6. Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation [Internet]. Switzerland; 2006-2013. Disponível em: <http://www.wbmt.org> [acesso em abril de 2018]
7. European Society for Blood and Marrow Transplantation [Internet]. Annual Report; 2015. Disponível em: <http://www.ebmt.org> [acesso em janeiro de 2017]
8. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado. Ano XXIII nº 4. (2010-2017); Disponível em: www.abto.org.br; [acesso em abril de 2018]
9. Mulay SB, Greiner CW, Mohr A, Bryant SC, Lingineni RK, Padley D, et al. Infusion technique of hematopoietic progenitor cells and related adverse events. *Transplantation and Cellular Engineering*. 2014; 54:1997-3.
10. Shu Z, Heimfeld S, Gao D. Hematopoietic SCT with cryopreserved grafts: adverse reactions after transplantation and cryoprotectant removal before infusion. *Bone Marrow Transplantation*. 2014; 49:469-76.
11. Bear AS, Hanley PJ, Bosque DM, Cruz CR, Kaur I, Liu H, et al. Low rate of infusional toxicity after expanded cord blood transplantation. *International Society for Cellular Therapy*. 2014; 16:1153-7.

12. Hamerschlak N. Haploidentical Transplantation of hematopoietic stem cells. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2016; 62:29-33.
13. Canaani J, Savani BN, Labopin M, Huang XJ, Ciceri F, Arcese W, et al. Donor age determines outcome in acute leucemia patients over 40 undergoing haploidentical hematopoietic cell transplantation. *American Journal Hematology*. 2018; 93:246-253.
14. Voltarelli JC. Fontes, mobilização e coleta de células-tronco. In: *Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas*. 1ª ed. Atheneu, São Paulo; 2009: p.565-88.
15. Voltarelli JC. Regimes quimioterápicos de condicionamento para transplante de células-tronco hematopoéticas. In: *Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas*. 1ª ed. Atheneu, São Paulo; 2009: p.527-53.
16. Antin JH, Raley DY. Conditioning regimes. In: *Manual of stem cell and bone marrow transplantation*. 2ª ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013: p.21-30.
17. Donmez A, Tombuloglu M, Gungor A, Soyer N, Saydam G, Cagircan S. Clinical side effects during peripheral blood progenitor cell infusion. *Transfusion and Apheresis Science*. 2007; 36:95-01.
18. Machado LN, Camandoni VO, Leal KPH. Papel do enfermeiro nas diferentes fases do TMO. In: *Transplante de Medula Óssea – abordagem multidisciplinar*. 1ª ed. Lemar, São Paulo; 2009: p.57-68.
19. Cordoba R, Arrieta R, Kerguelen A, Navarro FH. The occurrence of adverse events during the infusion of autologous peripheral blood stem cells is related to the number of granulocytes in the leukapheresis product. *Bone Marrow Transplantation*. 2007; 40:1063-67.
20. Heilborn AS, Kadidlo D, McCullough J. Patient care during infusion of hematopoietic progenitor cells. *Transplantation and Cellular Engineering*. 2004; 44:907-16.
21. Santis GC, Prata KL. Criopreservação de células-progenitoras hematopoéticas. *Medicina*. 2009; 42(1): 36-47.
22. Decot V, Houzé P, Stoltz JF, Bensoussan D. Quantification of residual dimethylsulfoxide after washing cryopreserved stem cells and thawing tissue grafts. *Bio-Medical Materials and Engineering*. 2009; 19:293-00.
23. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events 2010; 4(3): 1-80.

24. Vidula N, Villa M, Helenowski IB, Merchant M, Jovanovic BD, Meagher R, et al. Adverse events during hematopoietic stem cell infusion: analysis of the infusion product. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2015; 15:157-62.
25. Truong TH, Moorjani R, Dewey D, Guilcher GMT, Prokopishyn NL, Lewis VA. Adverse reactions during stem cell infusion in children treated with autologous and allogenic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2016; 1-7.
26. Milone G, Mercurio S, Strano A, Leotta S, Pinto V, Battiato S, et al. Adverse events after infusions of cryopreserved hematopoietic stem cells depend on non-mononuclear cells in the infused suspension and patient age. *Cytotherapy*. 2007; 9:348-55.
27. Castillo N, Cadenas IG, Garcia O, Barba P, Heredia CD, Martino R, et al. Few and nonsevere adverse infusion events using an automated method for diluting and washing before unrelated single cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21:682-87.
28. Fois E, Desmartin M, Benhamida S, Xavier F, Vanneaux V, Rea D, et al. Recovery, viability and clinical toxicity of thawed and washed haematopoietic progenitor cells: analysis of 952 autologous peripheral blood stem cell transplantations. *Bone Marrow Transplantation*. 2007; 40:831-35.
29. Salinas AS. An automatic wash method for dimethyl sulfoxide removal in autologous hematopoietic stem cell transplantation decreases the adverse effects related to infusion. *Transfusion*. 2012; 52:2382-86.
30. Colella MP, Miranda ECM, Aranha FJP, Vigorito AC, De Souza CA. Hematopoietic cell transplant specific comorbidity index, disease status at transplant and graft source as risk factors in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Journal of Hematology & Transfusion*. 2014; 2(3):1031.
31. Calmels B, Lemarié C, Esterni B, Malugani C, Charbonnier A, Coso D, et al. Occurrence and severity of adverse events after autologous hematopoietic progenitor cell infusion are related to the amount of granulocytes in the apheresis product. *Transfusion*. 2007; 47:1268-75.
32. Bojanic I, Cepulic BG, Mazic S, Batinic D, Nemet D, Labar B. Toxicity related to autologous peripheral blood haematopoietic progenitor cell infusion is

- associated with number of granulocytes in graft, gender and diagnosis of multiple myeloma. *Vox Sanguinis*. 2008; 95:70-75.
33. Tekgündüz SA, Özbek N. ABO blood group mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion and Apheresis Science*. 2016; 54:24-29.
 34. Sheppard D, Tay J, Bryant A, McDiarmid S, Huebsch L, Tokessy M, et al. Major ABO-incompatible BMT: isohemagglutinin reduction with plasma exchange is safe and avoid graft manipulation. *Bone Marrow Transplantation*. 2013; 48:953-957.
 35. Patrick K, Lau W, Gassas A, McDougall E, Doyle J, Ali M, et al. Major ABO incompatible BMT in children: determining what residual volume of donor red cells can safely be infused following red cell depletion. *Bone Marrow Transplantation*. 2015; 50:536-39.
 36. Nickel RS, Waller EK, Qayed M, Chiang KY. Letter to the editor. Clinically significant adverse events after major ABO mismatch BMT. *Bone Marrow Transplantation*. 2015; 51:148-49.
 37. Timuragaoglu A. The role of the nurses and technicians for stem cell mobilisation and collection. *Transfusion and Apheresis Science*. 2015; 53:30-33.
 38. Resolução 0511 de 31 de março de 2016 (BR). Aprova a Norma Técnica que dispõe sobre a atuação de Enfermeiros e Técnicos de Enfermagem em Hemoterapia. Conselho Federal de Enfermagem. Disponível em: <http://www.portalfen.com.br> [acesso em abril de 2018]
 39. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 931, de 02 de maio de 2006. Aprova o regulamento técnico para Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. 2006. Disponível em: http://www.redsang.ial.sp.gov.br/site/docs_leis/ps/ps4.pdf [acesso em março de 2018].
 40. Polit DF. Assessing measurement in health: beyond reliability and validity. *International Journal of Nursing Studies*. 2015; 52:1746-53.
 41. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 466, Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília; 2012.
 42. Medeiros RKS, Júnior MAF, Pinto DPSR, Vitor AF, Santos VEP, Barichello E. Modelo de validação de conteúdo de Pasquali nas pesquisas em enfermagem. *Revista de Enfermagem Referência*. 2015; 4:127-35.

43. Pasquali L. Validade dos testes psicológicos: será possível reencontrar o caminho? *Psicologia: Teoria e Pesquisa*. 2007; 23:99-107.
44. Sorrow M, 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. *American Cancer Society*. 2008; 122:1992-01.
45. Sorrow M. Comorbidities and hematopoietic cell transplantation outcomes. *American Society of Hematology. Issues of Toxicity in Allogeneic Bone Marrow Transplantation*. 2010; 237:247.
46. World Health Organization. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo, 2016.
47. SAS/STAT® User's Guide, Version 9.2, Cary, NC, USA: SAS Institute Inc., 2008.
48. Pagano M, Gauvreau K. Regressão linear simples, múltipla e logística. In: *Princípios de Bioestatística*. 2ª ed. Cengage Learning, São Paulo; 2015: p.367-15.
49. Curcioli ACJV, Carvalho EC. Infusão de células-tronco hematopoiéticas: tipos, características, reações adversas e transfusionais e implicações para a enfermagem. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2010; 18(4): [09 telas].
50. Pokorny KS. Expanding indications for stem cell transplantation. *Seminars in Oncology Nursing*. 2009; 25:105-114.
51. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, et al. Indications for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015; 20:1-7.
52. Moraes ES, Mello MSC, Nogueira FA, Otero UB, Carvalho FN. Análise de indivíduos com leucemia: limitações do sistema de vigilância de câncer. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2017; 22:3321-32.
53. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Incidência de câncer no Brasil. Estimativa, 2018.
54. Harousseau JL. The allogeneic dilemma. *Bone Marrow Transplantation*. 2007; 40(12):1123-8.

55. Robert N, Wong GWK, Wright JM. Effect of cyclosporine on blood pressure. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010; 1-52.
56. Krivoy N, Hoffer E, Lurie Y, Bentur Y, Rowe JM. Busulfan use in hematopoietic stem cell transplantation: pharmacology, dose adjustment, safety and efficacy in adults and children. *Curr Drug Saf*. 2008; 3:60-66.
57. Cantoni N, Gerull S, Heim D, Halter J, Bucher C, Buser A, et al. Order of application and liver toxicity in patients given BU and CY containing conditioning regimens for allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46(3):344-49.
58. Nath CE, Shaw PJ, Trotman J, Zeng L, Duffull SB, Hegarty G, et al. Population pharmacokinetics of melphalan in patients with multiple myeloma undergoing high dose therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 69(5):484-97.
59. Shaw PJ, Nath CE, Lazarus HM. Not too little, not too much – just right! (Better ways to give high dose melphalan). *Bone Marrow Transplantation*. 2014; 49:1457-65.
60. Turner JP, Shakib S, Singhal N, Hogan-Doran J, Prowse R, Johns S, et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy in older people with cancer. *Support Care Cancer*. 2014; 22:1727-34.
61. Keller JW, Andreadis C, Damon LE, Kaplan LD, Martin TG, Wolf JL, et al. Hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI) is predictive of adverse events and overall survival in older allogeneic transplant recipients. *Journal of Geriatric Oncology*. 2014; 238-244.
62. Fischer-Carlidge EA. Assessment and management of gastrointestinal toxicities and lab abnormalities related to targeted therapy. *Seminars in Oncology Nursing*. 2014; 30:183-89.
63. Diaconescu R, Flowers CR, Storer B, Sorrow ML, Maris MB, Maloney DG, et al. Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors. *Transplantation*. 2004; 104(5):1550-58.
64. Rimkus C. Acute complications of stem cell transplant. *Seminars in Oncology Nursing*. 2009; 25(2):129-38.
65. Antin JH, Raley DY. Transplant-related complications. In: *Manual of stem cell and bone marrow transplantation*. 2^a ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013: p.39.

66. Yeh SP, Lo WC, Hsieh CY, Bai LY, Lin CC, Lin PH, et al. Palonosetron and dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer*. 2014; 22:1199-206.
67. Zhu F, Heditke S, Kurtzberg J, Waters-Pick B, Hari P, Margolis DA, et al. Hydroxyethyl starch as a substitute for dextran 40 for thawing peripheral Blood progenitor cell products. *Cytotherapy*. 2015; 17(12):1813-19.
68. Stolzing A, Naaldijk Y, Fedorova V, Sethe S. Hydroxyethylstarch in cryopreservation “mechanisms, benefits and problems”. *Transfusion and Apheresis Science*. 2012; 46(2):137-47.
69. Reich-Slotky R, Colovai AI, Semidei-Pomales M, Patel N, Cairo M, Jhang J, et al. Determining pos-thaw CD34⁺ cell dose of cryopreserved haematopoietic progenitor cells demonstrates high recovery and confirms their integrity. *Vox Sanguinis*. 2008; 94:351-57.
70. Allan DS, Keeney M, Howson-Jan K, Popma J, Weir K, Bhatia M, et al. Number of viable CD34⁺ cells reinfused predicts engraftment in autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2002; 29:967-72.
71. Lee S, Kim S, Kim H, Baek EJ, Jin H, Kim J, et al. Post-thaw viable CD34⁺ cell count is a valuable predictor of haematopoietic stem cell engraftment in autologous peripheral Blood stem cell transplantation. *Vox Sanguinis*. 2008; 94:146-52.
72. Silva JB. Eventos adversos e a carga de trabalho de enfermagem em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas: estudo de coorte [tese]. São Paulo: Escola de Enfermagem: Universidade de São Paulo, 2015.
73. Colella MP. *Hematopoietic Cell Transplant Specific Comorbidity Index (HCT-IC)* como ferramenta na avaliação da mortalidade não relacionada a recidiva em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico [dissertação]. Campinas - SP: Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, 2014.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO: EVENTOS ADVERSOS NO DIA DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS: ESTUDO TRANSVERSAL

Pesquisadores: Profa. Dra. Juliana Bastoni da Silva e Andressa Gomes Melo.

Endereço profissional: Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Enfermagem. Av. Tessália Vieira de Camargo, 126 - Cidade Universitária 13083-887 - Campinas, SP –Brasil.

Convite: Você está sendo convidado a participar como voluntário do estudo “Eventos adversos no transplante de células-tronco hematopoéticas: estudo transversal”. Este documento, chamado “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido”, visa assegurar seus direitos e deveres como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador. Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se você tiver dúvidas, poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

Objetivo: Este estudo tem o objetivo de identificar eventos adversos (que são complicações indesejadas e não intencionais decorrentes de um tratamento médico ou procedimento) e seus fatores relacionados no dia da infusão de células-tronco hematopoéticas. **Justificativa:** No dia da infusão das células-tronco hematopoéticas o receptor do transplante se torna mais vulnerável a eventos adversos potencialmente graves. O melhor entendimento desses eventos e dos seus fatores relacionados possibilita a realização de ações precoces resultando na redução de complicações.

Procedimentos da Pesquisa: Os participantes serão observados no momento da infusão das células-tronco hematopoéticas pelo pesquisador, com o intuito de identificar e classificar os eventos adversos e será acompanhado através das anotações da equipe multidisciplinar em prontuário médico até o período de 24 horas após o transplante.

Desconforto e Possíveis Riscos Associados à Pesquisa: Ao participar desta pesquisa, você não correrá risco algum previsível. Sua identidade será mantida em

Rubrica do pesquisador:_____ Rubrica do participante:_____

absoluto sigilo. O tempo da coleta de dados ocorrerá no período da infusão do transplante e será mantida até 24 horas após o seu término.

Benefícios da Pesquisa: Os benefícios dessa pesquisa englobam descobertas sobre os eventos adversos no dia da infusão do transplante, com o objetivo de identificá-los precocemente, oferecendo medidas preventivas futuras para evitá-los ou amenizá-los, contribuindo para uma assistência segura ao paciente submetido ao transplante de células-tronco hematopoéticas.

Ressarcimento: A pesquisa será realizada durante sua internação, desta forma, não acarretará em nenhum custo ao (a) senhor (a) ou à sua família.

Esclarecimentos e Direitos: A qualquer momento, você poderá obter esclarecimentos sobre todos os procedimentos utilizados na pesquisa e nas formas de divulgação dos resultados. Terá também a liberdade e o direito de recusar a sua participação ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, bastando entrar em contato com o pesquisador.

Contato: Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Andressa Gomes Melo, no endereço - Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 - Cidade Universitária 13083-887 - Campinas, SP – Brasil. E-mail: dressagomes@yahoo.com.br; telefone (19) 38911169 ou (19) 994495327.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação no estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 35218936; fax (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br de segunda-feira à sexta-feira das 08:30hs – 11:30hs e das 13:00hs – 17:00hs.

Confidencialidade e Avaliação dos Registros: A sua identidade e de todos os voluntários será mantida em total sigilo, tanto pelo executor como pela instituição onde será realizada a pesquisa. Na divulgação dos resultados desse estudo, seja nacionalmente ou internacionalmente, seu nome não será citado.

Rubrica do pesquisador:_____ Rubrica do participante:_____

Eu, _____,
portador (a) da Carteira de identidade nº _____ expedida pelo
Órgão _____, por me considerar devidamente informado(a) e esclarecido(a) sobre o
conteúdo deste termo e da pesquisa a ser desenvolvida, expresso livremente meu
consentimento para inclusão como participante da pesquisa. Fui informado que meu
número de registro na pesquisa é _____ e recebi uma via desse
documento por mim assinado.

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e
complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de
Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma
via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP
perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os
dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste
documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

Assinatura do Pesquisador Responsável

_____/_____/_____
Data

Assinatura do Participante Voluntário

_____/_____/_____
Data

Rubrica do pesquisador: _____ Rubrica do participante: _____

APÊNDICE 2 - A) CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICO-CLÍNICA

A. Caracterização do paciente: aspectos demográfico-clínicos	
Iniciais do paciente: Data de internação: ____/____/____	Nº Prontuário (HC):
Data de nascimento: ____/____/____	Sexo () masculino () feminino
Índice de Comorbidade do TCTH () 0 () 1-2 () ≥ 3	Diagnóstico que indica o TCTH:
Tipo de TCTH Atual () autólogo () alogênico TCTH Anterior () sim () não Especificar: Data da infusão CTH (Dia 0):	Tipo de doador no TCTH alogênico: () doador aparentado Sexo doador: () doador não aparentado () F () M () Idêntico () Não-idêntico
Sistema ABO no TCTH alogênico: Doador = Receptor = Incompatibilidade Maior () Menor () Plasmaférese Sim () Não () Título anticorpo:	Fonte de células: () medula óssea () CPP Viabilidade celular: ____% Tempo de coleta: Controle microbiológico:
Início do condicionamento (Dia -): Tipo de condicionamento: () Condicionamento Mieloablativo (MAC) () Condicionamento Não Mieloablativo (NMA) () Condicionamento de Intensidade Reduzida (RIC)	Criopreservação: () sim () não () DMSO ____% () DMSO e HES ____% () ACD ____%
Protocolo utilizado no condicionamento: () BUCY () MITO+MELFALAN () MELFALAN 200MG/M ² () MELFALAN 140MG/M ² () FLU+TBI () FLUMEL () BUFLU () BUCY+VP+ATG () BUCY+ATG () BUCY+ VP () BEAM () outro	Método de Infusão () seringa () gravitacional Tempo de infusão: _____
Protocolo utilizado no condicionamento: () BUCY () MITO+MELFALAN () MELFALAN 200MG/M ² () MELFALAN 140MG/M ² () FLU+TBI () FLUMEL () BUFLU () BUCY+VP+ATG () BUCY+ATG () BUCY+ VP () BEAM () outro	Protocolo pré-infusão (especificar):
	Volume total da(s) bolsa(s) infundida(s): ____ ml Quantidade de bolsa(s) infundida(s): ____ unidades
	Quantidade de células na infusão: CD34 (no enxerto): Nucleadas: Hematócrito:

APÊNDICE 3 – B) PRESCRIÇÃO MÉDICA DE MEDICAMENTOS REFERENTE AO(S) DIA(S) ZERO

Medicamentos (apresentação e dose prescrita)	Via	Aprazamento
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		
11.		
12.		
13.		
14.		
15.		
16.		
17.		
18.		
19.		
20.		
21.		
22.		
23.		
24.		
25.		
26.		
27.		
28.		

APÊNDICE 4 – C) PERFIL DE EXAMES LABORATORIAIS

Exames	Data	Data	Data
Hemoglobina			
Hematócrito/ Ret			
Leucócitos			
Neutrófilos			
Plaquetas			
Creatinina sérica			
Sódio (Na ⁺)			
Potássio (K ⁺)			
BD/BI			
AST (TGO)			
ALT (TGP)			
FA/GGT			
Hemocultura			
Outros/especificar			

APÊNDICE 5 - D) PERFIL DE SINAIS E/OU SINTOMAS (EA)

Eventos adversos		Data / /		Data / /		Data / /	
Alterações Cardíacas	Parada cardíaca	S		S		S	
		N		N		N	
	Outros EA cardíacos	S		S		S	
		N		N		N	
Alterações do TGI	Diarreia	S		S		S	
		N		N		N	
	Náusea	S		S		S	
		N		N		N	
	Vômitos	S		S		S	
		N		N		N	
Alterações Gerais do sítio de administração	Dor	S		S		S	
		N		N		N	
	Febre	S		S		S	
		N		N		N	
		N		N		N	
	Reação infusional	S		S		S	
		N		N		N	
Alterações sistema imunológico	Reação alérgica	S		S		S	
		N		N		N	
	Anafilaxia	S		S		S	
		N		N		N	

Eventos adversos		Data / /		Data / /		Data / /	
Alterações Psiquiátricas	Agitação	S		S		S	
		N		N		N	
	Confusão	S		S		S	
		N		N		N	
Alterações do sistema nervoso (SN)	Cefaléia	S		S		S	
		N		N		N	
	Tontura	S		S		S	
		N		N		N	
	Convulsões	S		S		S	
		N		N		N	
	Outros EA SN	S		S		S	
		N		N		N	
Alterações renal e urinária	Hemoglobinúria	S		S		S	
		N		N		N	
	Outros EA renal e vias urinárias	S		S		S	
		N		N		N	
Alterações respiratórias, torácica e mediastinal	Broncoespasmo	S		S		S	
		N		N		N	
	Tosse	S		S		S	
		N		N		N	
	Dispneia	S		S		S	
		N		N		N	
	Falência respiratória	S		S		S	
		N		N		N	
	Outros EA respiratórios, torácico ou mediastinal	S		S		S	
		N		N		N	
Alterações na pele e tecido subcutâneo	Rash máculo-papular	S		S		S	
		N		N		N	
	Outros EA na pele e tecido subcutâneo	S		S		S	
		N		N		N	
Desordens Vasculares	Hipertensão	S		S		S	
		N		N		N	
	Hipotensão	S		S		S	
		N		N		N	
Outros							
Outros							

Adaptado de: Silva JB. Eventos adversos e a carga de trabalho de enfermagem em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas: estudo de coorte; 2015 ⁽⁷²⁾.

ANEXO 1 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Eventos adversos relacionados a medicamentos e a associação com carga de trabalho de enfermagem em unidade de transplante de medula óssea

Pesquisador: Sílvia Regina Secoli

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 12328713.8.0000.5392

Instituição Proponente: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo - EEUSP

Patrocinador Principal: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico ((CNPq))

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 256.642

Data da Relatoria: 23/04/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma coorte de pacientes adultos submetidos a transplante de células-tronco hematopoiética (TCTH), no Hospital das Clínicas da Universidade de Campinas, no ano de 2013. O principal foco de investigação serão os eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM) e a carga de trabalho de enfermagem demandada.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Analisar o impacto dos eventos adversos relacionados a medicamentos na segurança do paciente submetido ao TCTH e na carga de trabalho de enfermagem em Unidade de Transplante de Medula Óssea.

Objetivo Secundário: Identificar a incidência de EAM, segundo o uso da Escala do CTCAE e do IHI; Classificar os EAM segundo CTCAE e IHI; Determinar a incidência de interações medicamentosas (IM) potenciais em pacientes submetidos ao TCTH nas diferentes fases do tratamento, condicionamento, pós-transplante e alta. Analisar as IM potenciais quanto aos seguintes aspectos: tipo de interações, nível de gravidade, evidências científicas e implicações clínicas potenciais; Verificar associação da gravidade das IM potenciais entre grupos de pacientes submetidos ao TCTH autólogos e alogênicos. Identificar a carga de trabalho de enfermagem demandada pelos pacientes submetidos ao TCTH; Comparar as incidências e gravidade dos EAM quanto à fase do tratamento: condicionamento, dia da infusão das células tronco e no período pós-infusão da

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.063-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8836

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

**FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)**



medula; Verificar associação entre a carga de trabalho de enfermagem e a ocorrência de eventos adversos relacionados a medicamentos (Nursing Activities Score & NAS) Avaliar a influência da gravidade dos eventos adversos relacionado a medicamento no tempo de hospitalização do paciente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não haverá riscos aos pacientes, pois serão analisados dados registrados em prontuários.

Benefícios: Espera-se que os achados possam apontar os principais EAMs em pacientes submetidos a TCTH para proposição de medidas de monitoramento e prevenção, especialmente aqueles que trazem risco de morte aos pacientes e podem ocorrer devido a sobrecarga de trabalho da enfermagem.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

É uma proposta de co-participação entre Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (EEUSP) e a Unicamp. Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, que será realizado em uma Unidade de transplante de medula óssea de pacientes adultos do Hospital de Clínicas da Unicamp. A coleta de dados será feita, por meio da consulta aos prontuários dos pacientes, utilizando-se diferentes instrumentos (Ficha de coleta de dados do prontuário; Ficha de acompanhamento do EAM baseada no Common Toxicity Criteria -CTC; Ficha para avaliação de eventos adversos segundo IHI; Formulário para avaliação da carga de trabalho- NAS). A coleta de dados será executada por uma equipe de coletadores, previamente capacitados, os quais farão análise diária dos prontuários. Farão parte da amostra todos os prontuários de pacientes com idade igual ou superior a 18 anos internados na unidade de transplante de medula óssea, no período de um ano (2013). Todos serão acompanhados até a saída da unidade (alta ou óbito). Pesquisa financiada pelo CNPq- Edital Universal.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Este estudo possui um parecer consubstanciado aprovado pelo CEP da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (EEUSP) e Folha de rosto com a assinatura da diretora da instituição. Como os prontuários serão levantados no HC da Unicamp, consta uma carta de autorização do responsável pelo setor de transplante do HC, assim como do superintendente do mesmo hospital.

TCLE: não há. Solicita dispensa do TCLE visto que os dados serão coletados a partir de prontuários de pacientes. No projeto consta um TERMO DE RESPONSABILIDADE da pesquisadora que se compromete a manter o sigilo das informações obtidas e usá-las somente no desenvolvimento do estudo.

Projeto e Cronograma adequados.

Recomendações:

Nada a declarar

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.063-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8836 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

**FACULDADE DE CIENCIAS
MEDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)**



Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Proposta adequada.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

CAMPINAS, 26 de Abril de 2013

Assinador por:
Fátima Aparecida Bottcher Luiz
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.063-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8836

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

ANEXO 2 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EVENTOS ADVERSOS NO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS: ESTUDO TRANSVERSAL

Pesquisador: ANDRESSA GOMES MELO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 65311817.5.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.033.743

Apresentação do Projeto:

Introdução: O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é caracterizado como uma modalidade de tratamento efetivo e potencialmente curativo, para pacientes com uma variedade de distúrbios hematológicos malignos e não-malignos, tumores sólidos e doenças autoimunes(1,2). A terminologia transplante de medula óssea (TMO), utilizada inicialmente, foi substituída ao longo dos anos, devido à obtenção de células-tronco hematopoéticas (CTH) de outras fontes, além da medula óssea(2). A infusão de CTH é capaz de proporcionar a reconstituição hematológica e imune, após exposição a altas doses de quimioterapia, associada, ou não, à irradiação(3,4). O início da história do TCTH foi descrito em 1949 em diversos estudos, que utilizaram camundongos. Os experimentos mostravam a capacidade das células do baço e medula óssea em desenvolver aspectos citogenéticos do doador pela infusão de medula óssea alogênica e garantir a sobrevivência do animal, mesmo após exposição à irradiação(2). A primeira infusão de medula óssea foi descrita por E. Donnall Thomas em pacientes que receberam irradiação e quimioterapia em diversas condições. Ainda que houvesse a recuperação hematológica, não foi possível determinar se o seu benefício permaneceu a longo prazo. No início de 1960 um melhor entendimento do Human Leukocyte Antigen (HLA) foi descrito para o uso do transplante alogênico de doador irmão, tal como esforços nas áreas de histocompatibilidade, regimes de condicionamento, prevenção e

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-867

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8938

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@foc.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.030.743

tratamento da doença do enxerto contra hospedeiro (DECH). Alguns anos após, ocorreram avanços quanto ao uso de antibióticos e de regimes de condicionamento mais efetivos(2,5).No final da década de 80, um acidente nuclear na Rússia gerou mielossupressão em centenas de pessoas, ocasião em que o TCTH foi realizado em maior número e possibilitou a recuperação hematológica desses indivíduos, mostrando a efetividade do transplante. Neste mesmo período, novos critérios para realizar o TCTH foram descritos, assim como fatores de risco, status da doença, tipo de transplante, presença de infecções e toxicidades decorrentes do tratamento. O crescimento gradativo nesta área permaneceu juntamente com a descoberta de outras fontes possíveis de CTH(2,5). Foi também na década de 80, no ano de 1981, que ocorreu o primeiro TCTH bem sucedido no Brasil e América Latina, o que impulsionou novos estudos na área(2).Atualmente, no mundo, mais de 50.000 pacientes recebem TCTH e, em média, 53% são transplantes autólogos e 47% são transplantes alogênicos. Destes, 50% são realizados na Europa, 28% na América, 19% na Região Pacífica da Ásia e 3% na Região Leste do Mediterrâneo(6).Segundo informações da European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), em 2014, foram realizados 40.829 transplantes, 23.883 (58%) de transplantes autólogos e 16.946 (42%) de transplantes alogênicos(7).Nos dados disponibilizados pelo Registro Brasileiro de Transplantes (RBT), de 2015, foram realizados 2137 TCTH no país, entre 1344 autólogos (62,9%) e 793 alogênicos [37,1%]. O estado de São Paulo foi responsável pelo maior número de transplantes (n=1096), com 670 autólogos (61,1%) e 426 alogênicos (38,9%)(8).Nos últimos anos, a área de TCTH tem apresentado progressos, mesmo em países em desenvolvimento como o Brasil, entretanto, melhorias são necessárias no âmbito dos recursos financeiros, do controle de qualidade e educação continuada para possibilitar avanços constantes(2,5).No transplante, as CTH podem ser obtidas de diferentes fontes, como da medula óssea por aspiração, do sangue periférico, utilizando-se, previamente, agentes de mobilização ou por meio do sangue de cordão umbilical. Além disso, os transplantes podem ser classificados em alogênico (aparentado com doador irmão ou não aparentado, com doador não relacionado, mas compatível), autólogo (com células previamente coletadas do próprio paciente) ou singênico (gêmeos idênticos)(3,9,10,11).As CTH de cordão umbilical, são coletadas após o nascimento do recém-nascido, criopreservadas e após armazenadas. Seu uso apresenta menor taxa de DECH comparado a fonte de medula óssea, mas, em contra partida, maior tempo de recuperação imunohematológica e maior incidência de falha da enxertia, devido à menor quantidade de células coletadas e infundidas(11,12).Até recentemente, o procedimento de aspiração de medula óssea da região pélvica (cristas ilíacas posteriores) era o único meio de obtenção de células progenitoras, sendo o doador submetido à anestesia geral e a punções para

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Bairro Cidade Universitária CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8038 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Protocolo: 2.030.743

obter a quantidade necessária de células para o receptor. Esta fonte de CTH apresenta particularidades quanto ao doador, como possíveis contraindicações ao processo anestésico, dificuldades relacionadas à aspiração e eventual necessidade de autotransfusão após a coleta. Além disso, se o doador apresenta comorbidades, estas podem aumentar o risco do procedimento. Entretanto, existem recomendações pertinentes para a utilização da medula óssea nos dias atuais(12). No transplante autólogo e, em alguns casos no doador alogênico, as CTH serão coletadas por via periférica, após um processo chamado mobilização(9). Em condições normais estas células estão em pequena quantidade na circulação sanguínea e para obter número de células suficientes para a necessidade do receptor, as mesmas deverão, para tal finalidade, ser aumentadas em quantidade(12). O agente mobilizador é classificado como fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF) ou fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) entre outros, sendo estes, responsáveis pelo estímulo ao aumento da produção de tais células na circulação periférica(9,12). Após o uso do fator de crescimento hemopoético inicia-se o processo de coleta. O receptor ou doador alogênico serão submetidos ao procedimento de leucaférese, que poderá ocorrer em um ou dois procedimentos (em alguns casos até três) no qual 10 a 20 litros de sangue serão processados e o concentrado de CTH coletadas será criopreservado(3). Equipamentos específicos apresentam a capacidade de separar os diversos componentes sanguíneos, por um circuito extracorpóreo, por centrifugação ou filtração. O concentrado de células esperado seria aquele com uma quantidade desejável de células CD34+ para que possa promover a recuperação hemopoética, após terapia mieloablativa. Recomenda-se que a quantidade de células CD34+ seja, em média, de $2,2$ a $5,0 \times 10^6$ células por quilo de peso do paciente para TCTH autólogo e de $2,0$ a $3,0 \times 10^6$ para alogênico, com o objetivo de alcançar a enxertia segura. No entanto, existem discussões a respeito da quantidade ideal dessas células no TCTH(12). O TCTH pode ser dividido em quatro fases: o condicionamento, que pode ser mieloablativo (MAC), não mieloablativo (NMA) e de intensidade reduzida (RIC); o transplante propriamente dito, a enxertia e a recuperação imunohematológica(3,13,14). Nos regimes de condicionamento há uma combinação de altas doses de quimioterápicos e, em alguns casos, a associação de irradiação corporal total (ICT), com o objetivo de destruir as células tumorais que são resistentes ao tratamento quimioterápico convencional. Outro objetivo do regime de condicionamento é proporcionar imunossupressão ao receptor de CTH alogênicas e evitando no período pós transplante, uma rejeição deste enxerto(13,14). Os tipos de condicionamento apresentam diferenças em relação à intensidade dos fármacos quimioterápicos e/ou irradiação e, consequentemente, quanto à gravidade da citopenia causada no receptor. O MAC causa citopenia irreversível sendo necessária a infusão de CTH para a

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-867
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8038 Fax: (19)3521-7167 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Protocolo 2.030.743

recuperação hematológica do transplantado. Nos condicionamentos NMA e de RIC há uma diminuição da intensidade dos quimioterápicos, o que proporciona a redução da toxicidade e da mortalidade dos receptores, bem como, possibilita a realização do TCTH para pacientes idosos (60 anos) e com comorbidades. Além disso, os regimes de condicionamento, NMA e RIC, são os mais indicados para doenças em remissão(13,14).O condicionamento apresenta uma contagem padronizada de dias prévios ao TCTH (dia da infusão) e pós TCTH. Esta contagem estabelece uma identificação da fase em que o paciente se encontra. Previamente ao dia da infusão a contagem é retrospectiva, e se inicia conforme os dias planejados de condicionamento, podendo variar a quantidade de dias (D-8 até D-1). O dia da infusão das CTH, o transplante propriamente dito, é denominado D zero, que pode ocorrer em mais de um dia, a depender do volume a ser infundido ou da quantidade de células CD34+ desejável ao receptor. Após o dia da infusão das CTH, a contagem se torna progressiva (D+1) e, assim, sucessivamente(3).Após 24-48 horas do término do regime de condicionamento, o receptor estará apto a receber a infusão das CTH(13,15), que poderá recebê-las, em alguns casos, a fresco ou imediatamente após o descongelamento em "banho-maria" a 37°C(15), se estiverem criopreservadas. Esta infusão ocorre através do cateter venoso central, de curta ou longa permanência, previamente implantado no período de condicionamento(16).Nos casos de criopreservação do concentrado de CTH, o Dimethyl Sulfoxide (DMSO), nas concentrações entre 5 e 10%, é um crioprotetor frequentemente utilizado. A bolsa de CTH, com o crioprotetor, deverá ser estocada em tanque contendo nitrogênio líquido a uma temperatura menor que -150°C, para ser posteriormente, descongelada e utilizada na ocasião do TCTH. O processo lento de congelamento e descongelamento do concentrado de CTH, bem como, a adição do crioprotetor, previnem a lise celular e preservam a viabilidade das células coletadas, cuja perda resultaria em alteração do funcionamento celular(10,17,18,19).O DMSO é um composto químico, que penetra na membrana celular prevenindo a formação de gelo no interior das células e, conseqüentemente, a desidratação celular(20). A tolerância osmótica dos granulócitos é menor comparada aos linfócitos ou CTH maduras, portanto, mais suscetíveis a danos durante o processo de congelamento. No período de descongelamento, as células vermelhas do sangue podem passar por lise celular que, em conjunto com conteúdo de hemoglobina livre e detritos de granulócitos, são possíveis contaminantes causadores de eventos adversos (EA) no receptor de CTH(18).Considera-se EA qualquer sintoma, sinal ou doença desfavorável (incluindo exames laboratoriais alterados), temporariamente associado com o uso de um tratamento médico ou procedimento, que pode, ou não, ser atribuído ao tratamento médico ou ao procedimento(21).Os EA em pacientes de TCTH apresentam várias causas prováveis, descritas na literatura(10,17,22,23). O DMSO, como

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8958

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer 2.003.743

citado anteriormente, pode proporcionar a liberação de histaminas, levar à hipotensão arterial e a reações anafiláticas durante a infusão de CTH, assim como, à vagotonia, com ocorrência de bradicardia(18,24). Com o intuito de reduzir o número de EA, alguns estudos recomendam a técnica de lavagem das CTH com diluição de albumina-dextran para remoção do DMSO. Outra possibilidade é a adição da solução salina com 10% de anticoagulante ácido-citrato-dextrose (ACD) na bolsa, que previne a formação de grumos, causado pelo rompimento de granulócitos, durante o congelamento e descongelamento das CTH. Esses procedimentos melhoram a viabilidade das células do enxerto em todo o processo de criopreservação(10,19,20,25,26). Entretanto, este procedimento de lavagem de CTH pode ocasionar a perda de células. Além disso, caso o sistema de lavagem utilizado seja aberto, com alta manipulação, haverá maior risco de contaminação do conteúdo de células coletadas. Sendo assim, é recomendado o uso de equipamentos especializados para tal função, com objetivo de reduzir este risco(27). O Hidroxielamido (HES), considerado um crioprotetor não penetrante e agente expansor plasmático, é amplamente utilizado no TCTH, no momento da criopreservação. Sua função envolve o auxílio da vitrificação no espaço extracelular e, quando associado a outro crioprotetor penetrante, como o DMSO, diminui a intensidade dos danos ocorridos pela desidratação celular e proporciona a formação de uma camada protetora ao redor das células, prevenindo dano mecânico pelos cristais de gelo gerados no extracelular. São raros os EA quando o HES é utilizado(18,19,20). Entretanto, mesmo existindo EA relacionados ao DMSO, ele ainda é o crioprotetor frequentemente mais utilizado para o armazenamento das CTH, devido a sua capacidade de penetrar mais rapidamente no interior das células, diminuir a formação de gelo, proporcionar maior ponto de vitrificação e reduzir a temperatura no congelamento, comparado aos demais crioprotetores. Em temperatura ambiente, o DMSO torna-se tóxico à células coletadas, sendo aconselhável a infusão do conteúdo em aproximadamente 10-15 minutos(15,27). Em diferentes estudos, os EA são mais comuns nos receptores de CTH criopreservadas, mas, outros fatores podem estar presentes, como o número de células vermelhas do sangue e de granulócitos, assim como, a contaminação das CTH que serão infundidas. Além disso, fatores como, idade do receptor, comorbidades, método e tempo de infusão podem contribuir para a ocorrência de EA(9,18,22,23). O tempo de infusão do conteúdo de CTH pode estar diretamente associado ao aparecimento de EA cardiovasculares(25), a infusão rápida do conteúdo resfriado pode levar a uma resposta vagal, proporcionando também eventos neurológicos e gastrointestinais, ambos pela baixa temperatura e expansão rápida do fluido extracelular(24,28). Para reduzir estes EA durante o TCTH, a técnica de infusão das CTH deverá ser realizada com cautela. Esta poderá ser realizada através de duas técnicas diferentes, técnica

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (11)3521-8038

Fax: (11)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Protocolo 2.033.743

manual utilizando seringas ou através de bolsas, com auxílio da gravidade ou bombas de infusão com controle de gotejamento, por meio de equipo transfusional com filtro padronizado de 170-210 μ m(15,29). Estudo no estado de Minnesota, nos EUA, teve como objetivo determinar os EA relacionados a duas técnicas de infusão de CTH, por seringas e bolsas por infusão gravitacional. Foram acompanhados 645 pacientes neste estudo, destes 325 (50,4%) apresentaram EA (n= 461), sendo que 49% das infusões ocorreram por seringa e 51% através de bolsas. O EA de maior incidência foi o rubor (46%), seguido de náusea (21%), e hipertensão arterial (11%). Os EA apresentados na infusão por seringa ocorreram em 57,2% dos casos e na infusão por bolsas em 42,8%. Desta forma, pode-se concluir que a infusão de CTH periféricas por seringas contribuiu com a maior incidência de EA (OR 1,82; $p=0,002$), devido a taxa de infusão ser mais rápida quando utilizado a técnica de seringa comparada a infusão por bolsa, que deve ser mais constante e relativamente mais lenta(9). Outra investigação, sobre pacientes submetidos ao TCTH autólogo, em um Hospital Universitário de Madrid, foram observados 144 pacientes com o objetivo de determinar a incidência dos EA durante a infusão. Destes, 97 pacientes (67,4%) desenvolveram EA, em sua maioria no grau 1 (59%), conforme a escala de toxicidade Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Os EA mais frequentes foram reações alérgicas (n=63) como rash cutâneo, rubor facial e broncoespasmos, seguidos de sintomas gerais (n=38) como calafrios e tremores. Além disso, os pacientes apresentaram os seguintes sinais e sintomas: gastrointestinais (n=36) como náuseas, vômitos e dor abdominal; respiratórios (n=30) como dispnéia e tosse, além dos cardiovasculares e neurológicos, que foram raros (n=17 e n=5, respectivamente). Foram considerados fatores de risco para a ocorrência de EA, o número de granulócitos (RR 1,18; $p=0,002$) e a ocorrência de grumos (RR 1,94; $p=0,013$)(17). Em análise retrospectiva realizada pela Universidade de Northwestern, Chicago, foram observados 460 pacientes, entre TCTH autólogos e alogênicos. Os receptores de CTH, alogênico e autólogo, apresentaram maior incidência de EA como os cardiovasculares (50% e 47,6%), seguidos de pulmonares (17,9% e 13,6%). Nos pacientes de TCTH alogênico e autólogo predominaram, respectivamente, os EA de grau 1 (41% e 37,4%) seguidos dos EA de grau 3 (25,6% e 16,2%). Os EA mais graves demonstrados pelo estudo foram dois casos de acidente vascular encefálico, um caso de parada cardiorrespiratória e três mortes. Foram fatores associados ao maior número de EA, o segundo transplante ($p=0,005$) para o grupo autólogo e o maior número de células vermelhas ($p=0,01$) para o grupo alogênico(22). A incompatibilidade ABO foi relatada em 20 a 40% dos receptores e doadores de CTH. Neste estudo, foram descritas três tipos de incompatibilidade. A incompatibilidade ABO maior, quando o receptor apresenta isoaglutininas contra antígenos do doador (doador do grupo A para o receptor

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8938

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.030.743

do grupo O), a incompatibilidade ABO menor, quando o doador apresenta Isoaglutininas contra o receptor (como no doador do grupo O para o receptor do grupo A) e a incompatibilidade ABO bidirecional, quando ambas situações estão presentes(30).Estudo observacional, retrospectivo, com 133 pacientes submetidos ao TCTH alogênico, que usou como fonte de células, a medula óssea, mostrou que 34 transplantes (25,6%) apresentaram incompatibilidade maior entre doador e receptor. Neste estudo não houve ocorrência clinicamente significativa de hemólise aguda ou subaguda. Deste subgrupo (n=34), oito pacientes não necessitaram de plasmáfereze, devido aos títulos de Isohemaglutininas serem baixos, porém, 26 receptores (76,5%) foram submetidos ao procedimento. Em nove pacientes não foi alcançado o título alvo após plasmáfereze, sendo que dois destes foram submetidos ao procedimento de depleção de células vermelhas no enxerto. O estudo indica que a diminuição dos títulos de Isohemaglutininas do receptor por plasmáfereze no pré-transplante de medula óssea é uma abordagem segura para manejar incompatibilidade ABO maior, assim como a depleção de células vermelhas (31). Outros estudos informam que pacientes de TCTH com incompatibilidade ABO maior, apresentam risco para hemólise aguda, no momento da infusão, retardo na enxertia e aplasia pura de células vermelhas. Nos eventos hemolíticos menores podem ocorrer o aumento da bilirrubina e creatinina, hemoglobínúria e febre. Para diminuir estas complicações, o volume de células vermelhas e as Isoaglutininas do receptor devem ser reduzidas antes do transplante, por meio de técnicas de centrifugação ou sedimentação(32,33).Com a possibilidade de ocorrência desses EA durante a infusão de CTH, seja no transplante autólogo, em sua maioria, relacionados ao uso de crioprotetor (DMSO), ou no alogênico, frequentemente relacionados à incompatibilidade ABO, é imprescindível o uso de medicamentos pré-infusão, como anti-histamínicos e corticóides, assim como, a realização da hidratação sistêmica(18,33). Devido à possibilidade de EA neste período, o receptor deverá receber monitorização, da pressão arterial, frequência cardíaca, taxa de oxigenação e temperatura a cada 5-15 minutos durante a infusão de CTH e, após, a cada 30-60 minutos por 6 horas. Eventualmente, a depender de cada paciente e da ocorrência de EA, essa monitorização de dados vitais, bem como, do débito urinário deve estender-se até 24 horas após o término do procedimento(18,34).O enfermeiro tem importante atuação no TCTH. A Resolução do Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) 0511/2016, regulamenta todas as atividades da equipe de enfermagem no cenário do Transplante de Medula Óssea e descreve a competência do enfermeiro como parte imprescindível nesta equipe multidisciplinar(35).A resolução supracitada é consonante com a portaria do Ministério da Saúde, nº 931 de 02 de maio de 2006, que aprova o regulamento técnico para o TCTH, a qual aponta o enfermeiro como profissional obrigatório para o

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8838

Fax: (19)3521-7167

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Protocolo: 2.033.743

funcionamento da unidade devido ao seu conhecimento técnico e científico para o cuidado ao paciente crítico, ao doador e à família(16,36).Deste modo, em diversos centros de TCTH, é de responsabilidade do enfermeiro a infusão das CTH, assim como a assistência oferecida neste período, devido à possibilidade de ocorrência de EA durante e após o procedimento(37,38). Este cenário tem apresentado grandes desafios para o enfermeiro devido à necessidade de monitorização contínua e rigorosa do paciente, com o intuito de reconhecer precocemente os EA decorrentes do procedimento e de prestar um cuidado seguro ao paciente(39). Pelo exposto anteriormente, no dia da infusão das CTH, o receptor se torna mais vulnerável a EA potencialmente graves, exigindo do enfermeiro uma atuação direta. O melhor entendimento desses eventos e dos seus fatores relacionados possibilita a realização de intervenções precoces e a redução de complicações. Considerando-se que os fatores associados aos EA no dia da infusão, não estão completamente elucidados pela literatura e devido a importância do tema para a segurança do paciente submetido ao TCTH, elaborou-se este projeto de pesquisa.

Hipótese: A ocorrência de eventos adversos no transplante de células-tronco hematopoéticas está relacionada a variáveis demográfico-clínicas do paciente.

Metodologia Proposta:

TIPO E LOCAL DO ESTUDO: Trata-se de um estudo transversal, com coleta prospectiva, que será realizado com pacientes submetidos ao TCTH em um hospital público de ensino no interior do estado de São Paulo. **AMOSTRA:** A amostra será de conveniência, consecutiva e composta por pacientes com distúrbios onco-hematológicos submetidos ao TCTH autólogo ou alogênico (aparentado e não aparentado), que serão transplantados em 2017 até fevereiro de 2018, na unidade de TCTH.

ASPECTOS ÉTICOS: Após autorização dos responsáveis pela unidade de TCTH para realização do estudo no local, este será encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Instituição de Ensino Superior, considerados os aspectos éticos da Resolução 466/2012 sobre diretrizes e normas que regulamentam a pesquisa envolvendo seres humanos(40). Após aprovação do projeto de pesquisa pelo CEP, os receptores de TCTH serão esclarecidos sobre o objetivo do estudo e mediante aceite, assim como, assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE - Apêndice 1) ou Termo de Assentimento Livre e Esclarecido para menores de 18 anos (Apêndice 2), a coleta de dados terá início.

PROCEDIMENTOS E INSTRUMENTOS PARA A COLETA DE DADOS: A coleta dos dados será por meio

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8938 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Protocolo: 2.030.743

de observação direta da pesquisadora, que é enfermeira assistencial da unidade de TCTH e, portanto, será responsável pelas Infusões de CTH que ocorrerem durante seu horário de trabalho. Quando a pesquisadora não for a responsável direta pelo TCTH, ela poderá acompanhar os transplantes realizados por outros enfermeiros da unidade e, na impossibilidade de estar presente, utilizará os registros da equipe multiprofissional, a fim de identificar e classificar os EA no momento da infusão de CTH e em até 24 horas após o procedimento(18,34). Serão utilizados os seguintes instrumentos para a coleta de dados: A) Caracterização demográfico-clínica (Apêndice 3); B) Prescrição médica de medicamentos referente ao(s) dia(s) zero (Apêndice 4); C) Perfil de exames laboratoriais (Apêndice 5); D) Perfil de sinais e/ou sintomas (EA) (Apêndice 6). Os dados serão extraídos do prontuário do paciente composto por prescrições, evoluções e anotações da equipe multiprofissional, bem como, pelos registros de exames laboratoriais. Para a aplicação do instrumento A (Apêndice 3), este foi submetido à validade de face (face validity) e, para tal, foi avaliado por quatro especialistas da unidade de TCTH. A validade de face ou aparente visa garantir que o pesquisador consiga medir a(s) variável(ais) de interesse e, para isto, utiliza juízes ou especialistas da área, com o objetivo de avaliar a clareza e pertinência dos itens que compõe o instrumento em questão(41,42,43).

VARIÁVEIS DO ESTUDO: Os EA (número e gravidade) serão considerados variáveis dependentes e as variáveis demográfico-clínicas as independentes

Metodologia de Análise de Dados:

PROCEDIMENTOS PARA ANÁLISE DE DADOS: Os medicamentos apresentados na prescrição médica dos pacientes (Apêndice 4), serão classificados e analisados por meio do sistema de classificação "Anatomical-Therapeutic-Chemical" (ATC), da Organização Mundial de Saúde (OMS). O Quadro 2 apresenta os grupos anatômicos e terapêuticos da classificação ATC, que é dividida em cinco níveis. No 1º nível, os medicamentos são divididos em 14 grupos principais, segundo a estrutura anatômica; 2º nível – são os subgrupos terapêuticos; 3º e 4º nível – representam os subgrupos farmacológicos e químicos; 5º nível – refere-se a substância química(44). Neste estudo, os medicamentos serão classificados no nível 1 (grupos anatômicos e terapêuticos) e nível 5 (substância química), conforme o ATC. Em relação aos EA, estes serão classificados de acordo com o CTCAE (Versão 4.03), que classifica os eventos conforme o grau de gravidade, que varia de 1 até 5, para a maioria dos EA (Quadro 3). O quadro apresenta uma classificação geral sobre os EA, que é apresentada para exemplificar o instrumento. A identificação e classificação do EA serão feitas pela pesquisadora e, de modo independente, por outro profissional, médico e/ou enfermeiro da unidade de TCTH, que serão, preferencialmente, os mesmos no decorrer do estudo. Em caso de

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8038

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Formulário 2.030.743

Incongruências entre as avaliações, será solicitada a análise de um terceiro profissional, médico e/ou enfermeiro da mesma unidade, para que o(s) EA apresentados sejam avaliados adequadamente, com o objetivo de realizar uma validação clínica destes.

ANÁLISE ESTATÍSTICA: Os dados serão armazenados em planilhas do Microsoft Excel for Windows 2010® e processados pelo programa Statistical Analysis System (SAS), versão 9.2. Será utilizada estatística descritiva e inferencial, conforme apropriado. Para as análises, será considerado o nível de significância de 5%.

Desfecho Primário: Eventos adversos (classificados quanto ao número e gravidade).

Critério de Inclusão: Pacientes com distúrbios onco-hematológicos submetidos ao TCTH autólogo ou alogênico (aparentado e não aparentado), com idade igual ou superior a 15 anos, que serão transplantados em 2017 até fevereiro de 2018, na unidade de TCTH (mediante concordância e assinatura do TCLE ou do Termo de Assentimento)..

Critério de Exclusão: Pacientes que evoluírem para óbito antes da infusão das células-tronco hematopoéticas

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Identificar eventos adversos e seus fatores relacionados no dia da infusão de células-tronco hematopoéticas.

Objetivo Secundário:

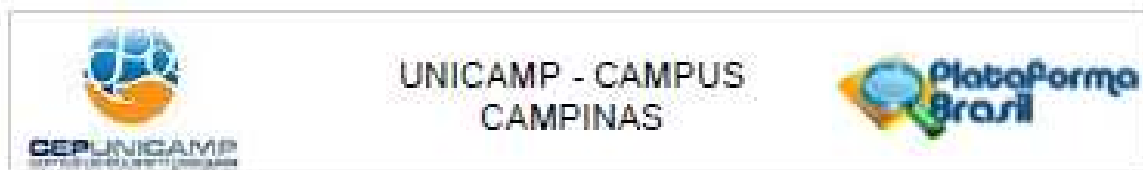
- Identificar, nomear e classificar a gravidade de eventos adversos no dia da infusão de células-tronco hematopoéticas por tipo de transplante (autólogo e alogênico);
- Investigar a relação entre eventos adversos e as seguintes variáveis: sexo, idade, comorbidades, fonte de células-tronco, o método de infusão das CTH, o tempo de infusão das CTH, o volume total do conteúdo infundido, a quantidade de células nucleadas, células vermelhas (hematócrito) e CD34+ infundidas, a viabilidade celular, a compatibilidade do sistema ABO e o método de criopreservação.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O participante não correrá risco algum previsível, além daqueles que podem acontecer, em consequência do próprio transplante. A sua identidade será mantida em absoluto sigilo..

Benefícios: Os benefícios dessa pesquisa englobam descobertas sobre os EA no dia da realização

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8938 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer 2.033.743

do transplante com o objetivo de contribuir para uma assistência segura ao paciente submetido ao transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este protocolo refere-se ao projeto de pesquisa intitulado "Eventos adversos no transplante de células-tronco hematopoéticas: estudo transversal", que tem como pesquisadora responsável Andressa Gomes Melo, aluna de Mestrado da Faculdade de Enfermagem, e proposto pelo Hospital das Clínicas (HC) da UNICAMP. Trata-se do projeto de dissertação da pesquisadora, e tem por objetivo analisar e classificar os efeitos adversos ocorridos nas 24 horas seguintes ao transplante autólogo e alogênico de células-tronco hematopoéticas em pacientes a serem transplantados, buscando assim maior conhecimento que permita o uso de intervenções precoces para reduzir as complicações decorrentes do tratamento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram analisados os seguintes documentos de apresentação obrigatória:

- 1 - Folha de Rosto Para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos: Foi apresentado o documento "folharosto.pdf", devidamente preenchido, datado e assinado.
- 2 - Projeto de Pesquisa: Foram analisados os documentos "PROJETO_cep.pdf" e "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_869488.pdf" (versões revisadas submetidas em 07/04/17): adequado (mas ver "Recomendações")
- 3 - Orçamento financeiro e fontes de financiamento: Informação consta dos arquivos "ORÇAMENTO.pdf", "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_869488.pdf" e "PROJETO_cep.pdf": adequado.
- 4 - Cronograma: consta dos arquivos "CRONOGRAMA.pdf" e "PROJETO_cep.pdf" (versões de 07/04/17): adequado.
- 5 - Termo de consentimento livre e esclarecido e termo de assentimento livre e esclarecido para participantes menores de idade: apresentados no arquivo "TCLE.pdf" (versão de 07/04/17): adequado (mas ver "Recomendações")
- 6 - Currículo do pesquisador responsável e demais colaboradores: Links para currículo Lattes dos pesquisadores foram contemplados no arquivo "PROJETO_cep.pdf".
- 7 - Outros documentos que acompanham o Protocolo de Pesquisa: arquivos "carta_resposta.pdf" (respostas a pendências relativas à versão 1 do protocolo), "AtestadoMatricula.pdf" (referente ao vínculo institucional do pesquisador responsável), "DeclaracaoProfessoraJuliana.pdf" (comprovante de credenciamento da orientadora no programa de pós-graduação), e "autorização.pdf" (para

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8036 Fax: (19)3521-7167 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Protocolo: 3.033.743

coleta de dados no Serviço de Transplante de Medula Óssea, HC/UNICAMP).

Recomendações:

As recomendações feitas por ocasião da primeira análise foram acatadas. Lista-se abaixo recomendações adicionais:

1. Quanto ao arquivo "PB_INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO_869488.pdf":

1.1. Em critérios de inclusão, lê-se "(mediante concordância e assinatura do TCLE ou do Termo de Assentimento)". Isto deve ser corrigido. A conjunção "ou" deve ser substituída por "e", pois o termo de assentimento não pode substituir o TCLE. No caso de pacientes menores de idade, o termo de assentimento é assinado pelo paciente e o TCLE deve ser assinado por seu responsável legal.

2. Quanto ao arquivo "TCLE.pdf" (TCLE e termo de assentimento):

2.1. Há ainda algumas sugestões quanto à redação desses documentos:

- "Risco e desconforto": sugere-se a seguinte redação: "A participação nesta pesquisa não trará a você riscos previsíveis, além dos riscos do próprio transplante". Sugere-se ainda deletar a última frase (repetitiva).
- "Ressarcimento e indenização": deve-se manter o mesmo tratamento (ex., você) em todo o documento. Sugestão neste sentido e para maior clareza: "A pesquisa será realizada durante sua internação, portanto sua participação não causará despesa adicional para você ou sua família. Por esta razão, não haverá ressarcimento de despesas. Caso você sofra algum dano por causa da sua participação nesta pesquisa, você terá garantia ao direito de indenização." (deletar "a ser oferecida pela pesquisadora").

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: São Genésio CEP: 13.083-867
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (16)3521-8936 Fax: (16)3521-7167 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.033.743

consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

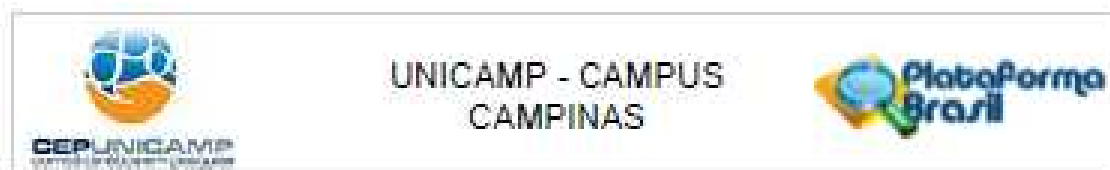
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, Item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8038 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.032.743

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_869488.pdf	07/04/2017 08:55:38		Aceito
Outros	Carta_resposta.pdf	07/04/2017 08:54:38	ANDRESSA GOMES MELO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_cep.pdf	07/04/2017 08:54:05	ANDRESSA GOMES MELO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	07/04/2017 08:53:11	ANDRESSA GOMES MELO	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	07/04/2017 08:52:16	ANDRESSA GOMES MELO	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	02/03/2017 16:43:27	ANDRESSA GOMES MELO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	AtestadoMatricula.pdf	24/02/2017 13:31:19	ANDRESSA GOMES MELO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaoProfessoraJuliana.pdf	24/02/2017 13:26:26	ANDRESSA GOMES MELO	Aceito
Outros	autorizacao.pdf	24/02/2017 13:03:57	ANDRESSA GOMES MELO	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	24/02/2017 13:01:02	ANDRESSA GOMES MELO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apréciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 26 de Abril de 2017

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8538 Fax: (19)3521-7167 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

ANEXO 3 – ÍNDICE DE COMORBIDADE DO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS

Comorbidades	Definição das comorbidades incluídas no TCTH	Índice de comorbidade Pontuação	Total
Arritmia	Fibrilação atrial ou Flutter, Síndrome do Nó Sinusal e Arritmias Ventriculares	1	
Cardíaca	Doença Coronariana, Insuficiência Cardíaca Congestiva, Infarto do Miocárdio ou Fração de Ejeção < 50%	1	
Doença Inflamatória Intestinal	Doença de Crohn ou Colite Ulcerativa	1	
Diabetes	Requer tratamento com insulina ou hipoglicemiantes orais	1	
Doença Cerebrovascular	Ataque Isquêmico Transitório ou Acidente Vascular Cerebral	1	
Distúrbio Psiquiátrico	Depressão ou ansiedade que requer acompanhamento psiquiátrico ou tratamento	1	
Hepático leve	Hepatite Crônica, bilirrubina >1.5 x Valor de Referência, ou AST/ALT >2.5 x Valor de Referência	1	
Obesidade	Pacientes com índice de massa corpórea >35 Kg/m ²	1	
Infecção	Requer tratamento com antimicrobiano que se estende após o dia 0	1	
Reumatológica	Lúpus Eritematoso Sistêmico, Artrite Reumatóide, Polimiosite, Doença Mista do Tecido Conjuntivo, Polimialgia Reumática	2	
Úlcera Péptica	Requer tratamento	2	
Renal Moderada/Grave	Creatinina Sérica >2 mg/dL, em diálise ou transplante renal prévio	2	
Pulmonar Moderado	Fração expirada no primeiro segundo (FEV1) 66%-80% ou dispneia aos leves esforços	2	
Tumor Sólido Prévio	Tratamento a qualquer momento na história do paciente; exclui câncer de pele não melanoma	3	
Doença Cardíaca Valvar	Exceto Prolapso da Valva Mitral	3	
Pulmonar Severa	FEV1 <65%, dispneia no repouso ou que requer oxigenioterapia	3	
Hepática Moderada/Severa	Cirrose Hepática, >1.5 x Valor de Referência, ou AST/ALT >2.5 x Valor de Referência	3	

Fonte: Colella MP. *Hematopoietic Cell Transplant Specific Comorbidity Index (HCT-IC)* como ferramenta na avaliação da mortalidade não relacionada a recidiva em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas; 2014 ⁽⁷³⁾.