

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: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

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). 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 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 à 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:** Barão Geraldo**CEP:** 13.083-887**UF:** SP**Município:** CAMPINAS**Telefone:** (19)3521-8936**Fax:** (19)3521-7187**E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

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 x 10⁶ células por quilo de peso do paciente para TCTH autólogo e de 2,0 a 3,0 x 10⁶ 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:** 13.083-887**UF:** SP**Município:** CAMPINAS**Telefone:** (19)3521-8936**Fax:** (19)3521-7187**E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 2.033.743

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), temporalmente 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)3521-8936**Fax:** (19)3521-7187**E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 2.033.743

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 Hidroxitilamido (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:** (19)3521-8936**Fax:** (19)3521-7187**E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 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 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 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)(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)3521-8936**Fax:** (19)3521-7187**E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 2.033.743

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, hemoglobinúria 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)3521-8936**Fax:** (19)3521-7187**E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 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)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 2.033.743

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(eis) 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)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 2.033.743

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)3521-8936

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)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 2.033.743

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: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

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)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Continuação do Parecer: 2.033.743

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_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 Apreciação 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)3521-8936**Fax:** (19)3521-7187**E-mail:** cep@fcm.unicamp.br