**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO**

LIVIA MARIA GARBIN

**Nível sérico de ciclosporina no transplante de células-tronco
hematopoéticas: influência do intervalo de tempo entre a interrupção da
infusão e a obtenção das amostras de sangue considerando a via de coleta e
o volume de descarte – ensaio clínico randomizado**

Ribeirão Preto

2014

LIVIA MARIA GARBIN

Nível sérico de ciclosporina no transplante de células-tronco hematopoéticas: influência do intervalo de tempo entre a interrupção da infusão e a obtenção das amostras de sangue considerando a via de coleta e o volume de descarte – ensaio clínico randomizado

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em Ciências,
Programa Enfermagem Fundamental.

Linha de Pesquisa: Processo de cuidar do
adulto com doenças agudas e crônico-
degenerativas.

Orientador: Prof^ª Dr^ª Emilia Campos de
Carvalho

Ribeirão Preto
2014

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Garbin, Livia Maria.

Nível sérico de ciclosporina no transplante de células-tronco hematopoéticas: influência do intervalo de tempo entre a interrupção da infusão e a obtenção das amostras de sangue considerando a via de coleta e o volume de descarte – ensaio clínico randomizado. Ribeirão Preto, 2014.

121p. : il.; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP. Área de Concentração: Enfermagem Fundamental.

Orientador: Profa. Dra. Emilia Campos de Carvalho

1. Transplante de células-tronco hematopoéticas. 2. Transplante de medula óssea. 3. Ciclosporina. 4. Cateteres. 5. Cuidados de Enfermagem.

FOLHA DE APROVAÇÃO

GARBIN, Livia Maria

Nível sérico de ciclosporina no transplante de células-tronco hematopoéticas: influência do intervalo de tempo entre a interrupção da infusão e a obtenção das amostras de sangue considerando a via de coleta e o volume de descarte – ensaio clínico randomizado

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.
Programa Enfermagem Fundamental.

Aprovado em / /

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedicatórias

À DEUS, pela dádiva da vida, por me dar sabedoria, ser meu amparo e direcionar meus caminhos.

Ao meu filho, tão desejado e já tão amado, que mesmo ainda em meu ventre foi a principal fonte de inspiração para a finalização desta etapa.

Agradecimentos Especiais

Aos meus pais, os quais, com todo carinho, amor e dedicação, nunca mediram esforços para oferecer condições que me permitissem alcançar meus objetivos, sempre me apoiando e incentivando a prosseguir mesmo diante dos obstáculos e dos momentos menos felizes. Vocês são a base da minha existência!

Ao meu esposo, pelo seu companheirismo, por ser meu amparo imediato nos momentos difíceis e incentivo neste percurso, por compreender minhas ausências em diversos momentos e respeitar minhas escolhas.

Ao meu irmão, que sempre torceu por mim e vibra com cada conquista minha como se elas fossem suas.

A minha afilhada, você trouxe mais luz às nossas vidas!

Agradecimentos

À Profa. Dra. Emilia Campos de Carvalho, tão presente desde o início de minha formação, obrigada pelos ensinamentos, por acreditar em mim e me impulsionar, me mostrando desta forma do que sou capaz.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio financeiro fornecido para compra do material para desenvolvimento do projeto, por meio de Projeto Regular - Processo 2011/18459-4.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo apoio financeiro fornecido para realização da análise estatística referente ao projeto, por meio do Projeto Universal – Processo 471636/2012.

Às Profas. Dras. Renata Cristina de Campos Pereira Silveira e Cláudia Benedita dos Santos, suas contribuições desde a concepção deste projeto foram fundamentais para que eu pudesse chegar até aqui, me direcionando sempre para o melhor caminho. Obrigada pelos ensinamentos e pela amizade.

Ao Rubens Donizete Silveira e Neifi Hassan Saloum Deghaide, funcionários do Laboratório de Imunologia Molecular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, que tão carinhosamente me acolheram e realizaram as análises laboratoriais. Sem a dedicação de vocês a realização deste trabalho não seria possível.

À Suleimy Mazin, que de forma tão serena e paciente me mostrou que os caminhos da estatística podem não ser tão assombrosos quanto me pareciam.

Às amigas Fernanda Titareli, Silvia Canini e Maria Célia Dalri, muito mais do que colegas de trabalho, amigas que estão em meu coração e que levarei por toda a vida. É difícil expressar todo carinho e admiração que sinto por cada uma, mas saibam que a presença de vocês é primordial tanto em minha vida profissional quanto pessoal.

Às colegas de trabalho Daniela, Juliana, Karina, Luciana, Luiza, Margareth, Maria Verônica e Rosicler, a presença de cada uma de vocês em meu dia a dia é muito especial. Obrigada pela troca de vivências, pelas risadas, por compartilhar conhecimentos e até momentos de angústia. Esta caminhada foi mais amena com vocês ao meu lado.

*Aos colegas do grupo de pesquisa **Enfermagem e Comunicação**, pelas vivências e pela troca de conhecimentos e experiências.*

À Equipe da Unidade de Transplante de Medula Óssea, retornar a esta casa após três anos significou muito para mim. Obrigada por me receberem tão carinhosamente e me proporcionarem momentos muito especiais durante a fase de coleta dos dados.

Aos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas, em especial aos sujeitos desta pesquisa, que de forma tão generosa, mesmo em um momento de tanta dor e sofrimento, se dispuseram a se doar um pouquinho pensando no bem do próximo. Sem vocês a realização deste trabalho não seria possível. Vocês são nossas fontes de inspiração!

"Eu sei de muito pouco. Mas tenho a meu favor tudo o que não sei e – por ser um campo virgem – está livre de preconceitos. Tudo o que não sei é a minha parte maior e melhor: é minha largueza. É com ela que eu compreenderia tudo. Tudo o que eu não sei é que constitui a minha verdade."

Clarice Lispector

RESUMO

GARBIN, L. M. Nível sérico de ciclosporina no transplante de células-tronco hematopoéticas: influência do intervalo de tempo entre a interrupção da infusão e a obtenção das amostras de sangue considerando a via de coleta e o volume de descarte – ensaio clínico randomizado. 2014. 121 f. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

Há evidências de que a ciclosporina, imunossupressor utilizado nos transplantes de células-tronco hematopoéticas, impregna nos cateteres de silicone quando os mesmos são utilizados para a sua infusão; podendo a coleta de amostras para dosagem sérica do medicamento por essa via resultar em níveis falsamente elevados. Apesar de já existirem dados comprovando a possibilidade de se coletar as amostras da via do cateter venoso central não utilizada para a infusão, há escassez de estudos e também controvérsias quanto ao melhor momento para realizar o procedimento, assim como divergências quanto ao volume de sangue ideal a ser descartado. Esse ensaio clínico controlado randomizado teve como objetivo verificar o efeito do tempo transcorrido entre a interrupção da infusão de ciclosporina e a coleta das amostras na dosagem sérica do medicamento, em relação à via utilizada para a coleta e ao volume de descarte. Os sujeitos foram aleatorizados em dois grupos. No grupo A, a coleta das amostras em acesso venoso periférico, via do cateter utilizada para a infusão da ciclosporina e via não utilizada para infusão foi realizada imediatamente após a interrupção da infusão do medicamento, sendo que na última a coleta foi realizada após descarte de 5 mL e de 10 mL de sangue. No grupo B os mesmos procedimentos foram realizados, porém cinco minutos depois da interrupção. Participaram 32 sujeitos adultos, a maioria do sexo masculino (68,75%), portadores de leucemia (59,37%), com doadores aparentados (84,37%) e histocompatibilidade total (90,62%). A coleta realizada previamente ao início da infusão da ciclosporina atestou ausência desta no sangue e impregnada nos cateteres. As demais foram realizadas nos 32 sujeitos depois de 24 horas do início da infusão; em 12 do grupo A e 16 do grupo B sete dias depois; e em nove do grupo A e 13 do B 14 dias após iniciado o uso do medicamento. O principal motivo que levou à interrupção da coleta foi a transição da ciclosporina para via oral (71,87%). Inicialmente, nas análises intra sujeitos, a diferença entre a dosagem sérica obtida na via do cateter utilizada para a infusão da ciclosporina e as outras vias foi significativa ($p < 0,001$), enquanto entre o acesso venoso periférico e via não utilizada para a infusão, independente do volume de descarte, não houve diferença ($p > 0,05$). Quando realizadas as

comparações entre os grupos, não foram observadas diferenças ($p > 0,05$) quanto à influência do tempo transcorrido entre a interrupção da infusão e a coleta das amostras de sangue, independente da via de coleta utilizada e do volume descartado. Conclui-se que a via do cateter não utilizada para infusão da ciclosporina é segura para ser utilizada na coleta das amostras para dosagem sérica desse medicamento; e o procedimento pode ser realizado imediatamente após a interrupção da infusão, desde que empregada a técnica adequada com descarte de 5 mL de sangue. Assim evita-se que o sujeito, já fragilizado e submetido a um tratamento complexo, seja exposto a mais um procedimento doloroso e associado ao estresse que é punção venosa periférica.

Palavras-chave: Transplante de medula óssea. Transplante de células-tronco hematopoéticas. Ciclosporina. Cateteres. Cuidados de Enfermagem.

ABSTRACT

Garbin, L. M. **Cyclosporine serum level in hematopoietic stem cell transplantation: influence of time interval between discontinuation of the infusion and collection of blood samples considering collection line and volume of discard - a randomized clinical trial.** 2014. 121p. Dissertation (Ph.D.) - Ribeirão Preto College of Nursing, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

There is evidence that cyclosporine, an immunosuppressant used in hematopoietic stem cell transplantation, impregnate in silicone catheters when they are used for its infusion; and the sample collection for serum levels of medication through this line may result in falsely elevated levels. Although there are data demonstrating the possibility to collect samples through the line of the central venous catheter not used for the infusion, there are few studies and also controversies regarding the best time to perform the procedure, as well as disagreement about the optimal volume of blood to be discarded. This randomized controlled trial aimed to verify the effect of time elapsed between discontinuation of the infusion and serum sample collection in relation to the line used for collection and volume of discard. The subjects were randomized into two groups. In group A, samples collected from a peripheral venous access, through catheter line used for cyclosporine infusion and catheter line not used for cyclosporine infusion was performed immediately after discontinuation of the drug infusion, and the last collection was performed after discarding 5ml and 10ml of blood. In group B, the same procedures were done, but five minutes after the interruption. The participants were 32 adults, most males (68,75%), with leukemia (59,37%), with related donors (84,37%), and total histocompatibility (90,62%). The collection performed prior to the start of cyclosporine infusion attested absence of cyclosporine in blood and presence of it in catheters. The others were performed in 32 subjects after 24 hours prior the start of infusion; in 12 of group A and 16 of group B after seven days; and in 9 of group A and 13 of B fourteen days after starting the medication. The main reason that led to discontinuation of the collection was the switch of cyclosporine to oral administration (71,87%). Initially, in the intra-subject analysis, the difference between the serum levels obtained in the line used for cyclosporine infusion of and other lines was significant ($p < 0,001$), while there was no difference between the peripheral venous access and the line not used for infusion, independently of the volume of discard ($p > 0,05$). When performed comparisons between groups, no differences were observed ($p > 0,05$) in the influence of time elapsed between

discontinuation of the infusion and collection of blood samples, regardless the line used for collection and volume of discard. It is concluded that the catheter line not used for infusion of cyclosporine seems to be safe for use in serum samples collection of this medication; and the procedure can be performed immediately after discontinuation of the infusion, since used the technique with adequate discard of 5ml of blood. This avoids that the subject, already weakened and subordinated to a complex treatment, be exposed to a painful and stressful procedure such as peripheral venipuncture.

Keywords: Bone marrow transplantation. Hematopoietic stem cell transplantation. Cyclosporine. Catheters. Nursing care.

RESUMEM

Garbin, L. M. **Nivel sérico de ciclosporina en el trasplante de células madre hematopoyéticas: influencia del intervalo de tiempo entre la interrupción de la infusión y la obtención de muestras de sangre considerando la vía de recolección y el volumen de descarte - un ensayo clínico aleatorizado.** 2014. 121h. Tesis (Doctorado) - Escuela de Enfermería de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

Hay evidencias de que la ciclosporina, un inmunosupresor utilizado en trasplante de células madre hematopoyéticas, impregna en catéteres de silicona cuando son usados para su infusión; y recoger muestras para los niveles séricos del fármaco por medio de esta vía puede resultar en niveles falsamente elevados. Aunque existen datos que comprueban la posibilidad de recoger muestras de la vía del catéter venoso central no utilizada para la infusión, hay pocos estudios y también controversias acerca del mejor momento para realizar el procedimiento, así como divergencias acerca del volumen óptimo de la sangre para descarte. Este ensayo clínico aleatorizado objetivó verificar el efecto del tiempo transcurrido entre la interrupción de la infusión de ciclosporina y la recogida de muestras en los niveles séricos del medicamento en relación a la vía utilizada para recogida y el volumen de descarte. Los sujetos fueron aleatorizados en dos grupos. En el grupo A, la recogida de muestras en acceso venoso periférico, vía del catéter utilizada para la infusión de ciclosporina y vía no utilizada para la infusión, se realizó inmediatamente después de la interrupción de la infusión del medicamento, y la última recogida se realizó después del descarte de 5ml y 10ml de sangre. En el grupo B los mismos procedimientos fueron hechos, pero cinco minutos después de la interrupción. Participantes fueron 32 adultos, mayoría hombres (68,75%), con leucemia (59,37%), con donadores emparentados (84,37%), y histocompatibilidad total (90,62%). La recogida realizada antes del inicio de la infusión de ciclosporina atestiguó ausencia de ciclosporina en la sangre y impregnada en los catéteres. Las otras se realizaron en 32 sujetos después de 24 horas del inicio de la infusión; en 12 del grupo A y 16 del grupo B siete días después, y en 9 del grupo A y 13 del B catorce días después del inicio del medicamento. La razón principal que llevó a interrupción de la recogida fue la transición de ciclosporina para vía oral (71,87%). Inicialmente, en análisis intra-sujeto, la diferencia entre el nivel sérico obtenido en la vía del catéter utilizada para la infusión de ciclosporina y las otras vías fue significativa ($p < 0,001$), mientras no hubo diferencia entre acceso venoso periférico y vía no utilizada para la infusión, independiente del volumen de descarte ($p > 0,05$). Cuando se

realizan comparaciones entre los grupos, no hubo diferencias ($p > 0,05$) en relación a la influencia del tiempo transcurrido entre la interrupción de la infusión y la recogida de muestras de sangre, independientemente de la vía de recogida utilizada y del volumen de disposición. Se concluyó que la vía del catéter no utilizada para la infusión de ciclosporina es segura para el uso en la recogida de muestras del nivel sérico de este medicamento; y el procedimiento se puede realizar inmediatamente después de la interrupción de la infusión, si empleada la técnica adecuada con descarte de 5ml de sangre. Esto evita que el sujeto, ya debilitado y sometido a un tratamiento complejo, sea expuesto a más uno procedimiento doloroso y asociado al estrés como la punción venosa periférica.

Palabras-clave: Trasplante de médula ósea. Trasplante de células madre hematopoyéticas. Ciclosporina. Catéteres. Atención de enfermería.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Distribuição dos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas (n = 32) segundo sexo, idade, peso e grupo do estudo. Ribeirão Preto, 2013.....	67
Tabela 2 –	Distribuição dos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas (n = 32) segundo grupo do estudo e variáveis clínicas. Ribeirão Preto, 2013.....	69
Tabela 3 –	Distribuição dos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas segundo grupo do estudo, dia da enxertia e da transição da ciclosporina endovenosa para via oral; e motivo de interrupção da coleta dos dados. Ribeirão Preto, 2013.....	71
Tabela 4 –	Distribuição dos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas segundo grupo do estudo e momento da coleta. Ribeirão Preto, 2013.....	72
Tabela 5 –	Indicadores de função renal e hepática segundo grupo do estudo e momento da coleta. Ribeirão Preto, 2013.....	74
Tabela 6 –	Dosagem de ciclosporina infundida (mg/kg/dia) em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas segundo grupo do estudo e momento da coleta. Ribeirão Preto, 2013.....	75
Tabela 7 –	Dosagem sérica de ciclosporina (ng/mL) em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas segundo grupo de estudo, via e momento da coleta. Ribeirão Preto, 2013.....	76
Tabela 8 –	Resultados das comparações entre as dosagens séricas de ciclosporina obtidas em amostras coletadas em diferentes vias segundo grupo do estudo e momento da coleta (valor de <i>p</i>). Ribeirão Preto, 2013.....	77
Tabela 9 –	Resultados das comparações entre as dosagens séricas de ciclosporina obtidas em amostras coletadas em uma mesma via, em diferentes momentos da coleta (valor de <i>p</i>). Ribeirão Preto, 2013....	78
Tabela 10 –	Resultados das comparações, entre os grupos, das dosagens séricas de ciclosporina obtidas em amostras coletadas na mesma via, em	

	diferentes momentos da coleta (valor de p). Ribeirão Preto, 2013....	78
Tabela 11 –	Resultados das análises, entre grupos, quando comparadas as médias das diferenças entre as dosagens séricas de ciclosporina obtidas em amostras coletadas através de diferentes vias, segundo cada momento de coleta (valor de p). Ribeirão Preto, 2013.....	79

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 –	Intensidade das manifestações clínicas da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda que servem de base para a classificação da doença...	35
Quadro 2 –	Graduação clínica da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda....	36
Quadro 3 –	Sequencia de randomização gerada pelo programa de computação Random Allocation Software, versão 1.0.....	55

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Cateter de Hickman.....	42
Figura 2 –	Fluxograma de composição da amostra do estudo.....	57
Figura 3 –	Condução do estudo de acordo com grupos de aleatorização.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BD	Bilirrubina direta
BT	Bilirrubina total
Cr	Creatinina
CSA	Ciclosporina
CTH	Células-tronco hematopoéticas
CVC	Cateter venoso central
CVC-LP	Cateter venoso central de longa permanência
DECH	Doença do enxerto contra o hospedeiro
ECCR	Ensaio clínico controlado randomizado
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
EERP	Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto
EV	Endovenoso(a)
FA	Fosfatase alcalina
GGT	Gama glutamil transferase
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HLA	Antígeno leucocitário humano
ICMJE	International Committee of Medical Journals
IFN	Interferon
IL	Interleucina
IMP	Interação medicamentosa provável
LLA	Leucemia linfóide aguda
LMA	Leucemia mieloide aguda
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade
OMS	Organização Mundial da Saúde
PVC	Cloreto de polivinil
REDOME	Registro de doadores de medula óssea
SCUP	Sangue de cordão umbilical e placentário
SOS	Síndrome obstrutiva sinusoidal
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoéticas
TGO	Transaminase glutâmico oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
TMO	Transplante de medula óssea
TNF	Fator de necrose tumoral
Ur	Ureia
USP	Universidade de São Paulo
UTMO	Unidade de Transplante de medula óssea
VO	Via oral

SUMÁRIO

1	Apresentação.....	21
2	Introdução.....	25
2.1	Transplante de células-tronco hematopoéticas.....	26
2.2	Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e imunossupressão.....	32
2.3	Cateter venoso central de longa permanência.....	40
2.4	Infusão de CSA e coleta de amostras de sangue para dosagem sérica do medicamento.....	42
3	Objetivos.....	48
3.1	Objetivo geral.....	49
3.2	Objetivo específico.....	49
3.3	Objetivos secundários.....	49
4	Material e método.....	51
4.1	Delineamento do estudo.....	52
4.2	Local do estudo.....	52
4.3	População, seleção dos sujeitos e constituição da amostra.....	53
4.3.1	Critérios de inclusão.....	53
4.3.2	Critérios de exclusão.....	53
4.3.3	Critérios de descontinuidade da coleta de dados.....	53
4.3.4	Constituição da amostra.....	54
4.3.4.1	Tamanho amostral.....	54
4.3.4.2	Randomização.....	54
4.3.4.3	Composição da amostra do estudo.....	55
4.4	Variáveis de interesse.....	56
4.5	Padronização da infusão da ciclosporina.....	57
4.6	Coleta e registro dos dados.....	58
4.6.1	Instrumento de coleta de dados.....	58
4.6.2	Caracterização dos sujeitos.....	59
4.6.3	Coleta das amostras de sangue para dosagem sérica de ciclosporina.....	59
4.7	Quantificação do nível sérico de ciclosporina.....	61
4.8	Mascaramento.....	62
4.9	Análise dos dados.....	63

4.10	Aspectos éticos.....	64
5	Resultados.....	66
5.1	Caracterização demográfica e clínica dos sujeitos.....	67
5.2	Dosagem sérica de ciclosporina.....	75
6	Discussão.....	80
7	Conclusões.....	93
8	Limitações do estudo.....	96
9	Implicações para a prática e para futuras pesquisas.....	99
	Referências.....	102
	Apêndices.....	113
	Anexos.....	119

Apresentação

1. Apresentação

Meu primeiro contato com pacientes portadores de doenças hematológicas ocorreu no terceiro ano de graduação, ocasião em que cursei a disciplina de Enfermagem Médica.

Frente ao interesse despertado nesse momento e buscando aperfeiçoar meu conhecimento na área, no último ano de graduação realizei o estágio supervisionado na Unidade de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP) da Universidade de São Paulo (USP), período no qual pude prestar assistência aos pacientes portadores de doenças hematológicas malignas e não malignas internados para tratamento clínico e também para realização do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) autólogo, o que fez crescer ainda mais meu interesse pela área.

Assim, ao término da graduação ingressei no curso de especialização, modalidade residência, na área de Hematologia e Hemoterapia, oferecido pela Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto (EERP) da USP, Hemocentro de Ribeirão Preto e HCFMRP. Durante o curso foram desenvolvidas atividades teóricas e práticas, sendo que dentre os setores onde desenvolvi as atividades práticas estava a Unidade de Transplante de Medula Óssea (UTMO).

Nesse setor tive a oportunidade de desenvolver habilidades técnicas e, principalmente, adquirir conhecimentos específicos que embasavam o planejamento e desenvolvimento de uma assistência de enfermagem especializada e de alta qualidade, assistência essa extremamente requerida em virtude das especificidades da clientela atendida.

Próximo ao término do curso de especialização, em outubro de 2004, fui admitida como enfermeira nessa mesma unidade, na qual eram realizados transplantes alogênicos para doenças hematológicas e transplantes autólogos para doenças autoimunes. Meu trabalho era composto tanto por atividades administrativas quanto assistenciais que englobavam todas as fases do transplante, desde os exames pré-transplante para verificação da viabilidade da realização do procedimento até o acompanhamento pós-transplante tardio.

Em cada uma dessas fases os pacientes podem apresentar complicações que se configuram em situações desafiadoras e requerem habilidade e conhecimento da equipe de enfermagem para que seja prestado um cuidado qualificado e livre de danos aos pacientes.

Na fase pós-transplante, a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) se destaca como uma das principais complicações, sendo que o adequado manejo da dosagem dos imunossupressores utilizados para a sua prevenção é imprescindível para que resultados satisfatórios sejam alcançados.

O principal imunossupressor utilizado no TCTH é a ciclosporina (CSA). Embora em nosso país o enfermeiro não tenha autonomia para fazer as adequações relacionadas à dose administrada, a equipe de enfermagem é responsável pela administração do medicamento, assim como pela coleta das amostras de sangue para a verificação de sua dosagem sérica. A dosagem sérica, junto a outros parâmetros avaliados, é o que norteia a equipe médica nesse manejo. Assim, a forma como a coleta das amostras de sangue é realizada pode determinar as condutas futuras.

No ano de 2005 foi defendida uma dissertação de mestrado (SILVEIRA, 2005) desenvolvida por uma enfermeira. Tratava-se de uma revisão integrativa da literatura acerca dos cuidados relacionados ao cateter de Hickman, que é um cateter venoso central (CVC) amplamente utilizado pelos pacientes submetidos ao TCTH. Dentre os resultados foi apresentado o problema de se coletar as amostras de sangue para dosagem sérica de CSA utilizando esse CVC. O problema era justificado, pois, pelas propriedades lipofílicas do medicamento, ele poderia ser adsorvido pela superfície do cateter e haver desprendimento das moléculas no momento da coleta, levando a valores séricos falsamente elevados.

Apesar de abordarem o problema, os estudos avaliados acerca dessa temática traziam recomendações inconclusivas e apresentavam baixo nível de evidência, não havendo nenhuma recomendação com evidência forte que justificasse se as amostras de sangue deveriam ser coletadas através da via do cateter que não era utilizada para a infusão da CSA ou se era necessário realizar esse procedimento utilizando um acesso venoso periférico.

Frente a essa indefinição, o grupo de enfermeiros do qual eu fazia parte estabeleceu que a infusão da CSA fosse realizada utilizando exclusivamente uma das vias do CVC e que a coleta das amostras para dosagem sérica desse medicamento fosse realizada pela via não utilizada para sua infusão, as quais são independentes. Essa decisão foi tomada tendo em vista que os pacientes que recebíamos para realizar o transplante alogênico eram, em sua maioria, portadores de malignidades hematológicas, já haviam sido submetidos a tratamentos anteriores com a utilização de agentes quimioterápicos e apresentava rede venosa periférica bastante comprometida, o que dificultava a realização da punção venosa e lhes causava grande desconforto.

No entanto, não se sabia se essa medida proporcionava resultados confiáveis, sendo constatada a necessidade de desenvolvimento de estudos a fim de verificar se a dosagem sérica obtida na amostra coletada através da via do CVC não utilizada para a infusão do medicamento era fidedigna em relação à coletada em acesso venoso periférico.

Tal dúvida levou à elaboração de um estudo em 2007, proposto por três enfermeiras da unidade durante um curso de aprimoramento sobre pesquisa clínica, oferecido pela EERP aos enfermeiros do HCFMRP.

Seu desenvolvimento ocorreu a partir de julho de 2008, culminando na publicação de um artigo (GARBIN et al., 2012) no qual é mostrado que, quando as amostras de sangue são coletadas imediatamente após a interrupção de infusão da CSA, não há diferença estatística entre os valores obtidos nas amostras coletadas em acesso venoso periférico e através da via do CVC não utilizada para a infusão do medicamento.

Contudo, em casos isolados, a dosagem obtida na amostra coletada da via do CVC não utilizada para a infusão do medicamento foi superior à obtida na amostra de sangue coletada em acesso venoso periférico, fato que levaria a diferentes condutas clínicas a depender do valor considerado na avaliação do paciente.

Assim, apesar dos resultados positivos, ainda perduraram dúvidas sobre a possibilidade de ter ocorrido contaminação da amostra coletada através do CVC, sendo a principal delas a necessidade de existência de um intervalo de tempo entre a interrupção da infusão da CSA e a coleta da amostra de sangue; e também o volume de sangue a ser descartado com o intuito de assegurar que a amostra coletada esteja livre de contaminantes.

Diante dessas dúvidas foi proposto um novo projeto, sendo apresentadas a seguir as particularidades acerca dessa temática.

Destaca-se que o relato dessa investigação foi realizado de acordo com as recomendações do Enunciado CONSORT – Consolidated Standards of Reporting Trials (SCHULZ; ALTMAN; MOHER, 2010).

Introdução

2. Introdução

2.1 Transplante de células-tronco hematopoéticas

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) consiste em um tratamento no qual se utiliza quimioterapia, que pode ou não estar associada à irradiação corporal total, seguida da infusão de células-tronco hematopoéticas (CTH) (LI; SYKES, 2012).

A infusão tem como objetivo recuperar o processo de hematopoese, destruído pela utilização de altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia. Junto às CTH podem ou não ser infundidas células do sistema imunológico como as células B, células T e as células natural killer (LI; SYKES, 2012).

Salienta-se que a hematopoese se refere ao processo de formação de todas as células sanguíneas maduras a partir das CTH (MENDRONE JUNIOR, 2009).

Quando proposto, o transplante foi empregado com o propósito de recuperar a hematopoese de pacientes que recebiam doses letais de radiação e quimioterapia para o tratamento de suas doenças, sendo utilizado em especial para o tratamento de doenças hematológicas malignas, como as leucemias (GYURKOCZA; REZVANI; STORB, 2010; LI; SYKES, 2012).

Historicamente, o primeiro relato da infusão de medula óssea alógena em pacientes com câncer após receberem altas doses de quimioterapia e radiação ocorreu em 1957 e foi feito pelo médico americano Edward Donnall Thomas e sua equipe. Na ocasião, seis pacientes receberam a infusão de medula óssea e, embora nenhum tenha apresentado efeitos adversos relacionados à infusão, apenas dois tiveram a comprovação de enxertia e nenhum sobreviveu até 100 dias após o procedimento (THOMAS et al., 1957 apud APPELBAUM, 2007).

Outras tentativas de utilização de células de medula óssea foram feitas na ocasião, porém, diante dos insucessos, muitos pesquisadores tornaram-se pessimistas quanto à possibilidade de enxertia e recuperação dos pacientes (APPELBAUM, 2007).

Apesar das dificuldades, alguns estudiosos mantiveram suas investigações clínicas e laboratoriais, até que mais de 10 anos depois o primeiro procedimento foi realizado com sucesso. Isso ocorreu após Thomas perceber que a seleção adequada do doador poderia ser a chave para a solução dos problemas até então vivenciados (APPELBAUM, 2007).

Assim, foi iniciado o estudo da histocompatibilidade em cães e em meados da década de 1960 começaram a ser desenvolvidos métodos para tipificação dos antígenos leucocitários

humanos (HLA). No ano de 1969, Thomas e sua equipe retomaram os estudos clínicos utilizando como doadores irmãos HLA compatíveis e obtiveram os primeiros resultados positivos em pacientes com leucemia (APPELBAUM, 2007).

HLA é a denominação utilizada para se referir aos genes do complexo principal de histocompatibilidade humana, os quais estão localizados no braço curto do cromossomo 6 e são em sua maioria relacionados ao sistema imune (TORRES; MORAES, 2011).

As moléculas de histocompatibilidade são glicoproteínas presentes na superfície das células. Esses genes têm sido agrupados em três regiões subdivididas em classes I, II e III (DONADI, 2000), devendo-se preferencialmente selecionar doadores com compatibilidade alélica 8/8, ou seja, nos locos HLA-A, B, C e DRB1. Na presença de incompatibilidade na classe I, pode ser realizada a busca, por exemplo, de doador com compatibilidade DQB1 (9x10) ou doador com compatibilidade DRB1 e uma incompatibilidade em um dos locos de classe I (A, B ou C) (PEREIRA et al., 2010).

Assim, quando duas pessoas compartilham os mesmos antígenos leucocitários humanos, diz-se que seus tecidos são imunologicamente compatíveis, ou seja, que há histocompatibilidade entre elas.

Dessa forma, o TCTH alogênico tornou-se factível a partir da identificação do HLA (COPELAN, 2006).

Até então vinha sendo vislumbrada apenas a possibilidade de realização do transplante alogênico, ou seja, utilizando CTH provenientes de um doador. No entanto, em meados da década de 1970, observou-se que o transplante autólogo de medula óssea parecia ser potencialmente útil quando alguns pacientes com linfoma não Hodgkin eram curados com altas doses de quimioterapia seguidas da infusão de sua própria medula sadia que fora previamente coletada e criopreservada (APPELBAUM, 2007).

Além disso, rapidamente tornou-se evidente que muito da efetividade do TCTH nas doenças malignas estava associada às reações imunológicas desencadeadas pelas células do doador contra as células malignas do hospedeiro, efeito denominado enxerto versus tumor (GYURKOCZA; REZVANI; STORB, 2010).

Atualmente, o TCTH consiste na terapia celular mais utilizada ao redor do mundo e está em rápida evolução, sendo que progressos substanciais têm sido feitos nesse campo, incluindo novas aplicações e melhora nos resultados (LI; SYKES, 2012).

Estima-se que a cada ano sejam realizados de 55.000 a 60.000 TCTH no mundo, sendo a maioria deles para as malignidades hematológicas (GYURKOCZA; REZVANI; STORB, 2010; LI; SYKES, 2012).

No Brasil, em janeiro de 2014, havia 52 centros de transplante cadastrados pela Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, concentrados em 12 estados, sendo 22 deles no estado de São Paulo (SBTMO, 2014).

De acordo com dados do Center for International Blood and Marrow Research (CIBMTR), no ano de 2011 havia registro de mais de 350.000 transplantes realizados (CIBMTR, 2011). No Brasil, conforme dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), no ano de 2012 foram realizados 1.753 TCTH. No período de janeiro a setembro de 2013 este número já era de 1187 procedimentos (742 autólogos e 445 alogênicos), sendo 406 deles apenas no estado de São Paulo (ABTO, 2013).

Dentre as condições nas quais se podem empregar essa terapêutica estão os tumores malignos, sendo eles os tumores sólidos ou as malignidades hematológicas; doenças genéticas, como as imunodeficiências e as hemoglobinopatias; e as doenças autoimunes como a esclerose múltipla e o lúpus eritematoso sistêmico (COPELAN, 2006; GYURKOCZA; REZVANI; STORB, 2010; LI; SYKES, 2012).

Conforme mencionado, a depender da origem das CTH, os transplantes podem ser classificados em autólogos ou alogênicos. No caso dos transplantes autólogos, as CTH infundidas são provenientes do próprio paciente, e o alogênico se refere ao transplante realizado entre indivíduos da mesma espécie. No transplante alogênico, o doador HLA compatível tanto pode ter algum grau de parentesco com o paciente, geralmente um irmão, como também pode ser um doador não relacionado (LI; SYKES, 2012). Quando o doador é um irmão gêmeo univitelino, o transplante é denominado singênico.

No caso de não haver doadores compatíveis, o transplante haploidêntico, que é uma modalidade do transplante alogênico, pode ser utilizado. Nesse caso ocorre compatibilidade entre doador e receptor de apenas um dos haplótipos do cromossomo 6, ou seja, a compatibilidade HLA ocorre numa proporção de 50%. Uma de suas vantagens em relação ao procedimento convencional é não haver a necessidade de espera, além da não dependência de se encontrar um doador totalmente compatível, uma vez que, tendo em vista que cada indivíduo herda um haplótipo HLA do pai e um da mãe, e também transfere um haplótipo para cada filho, sempre que houver um dos pais ou filhos vivos a realização do transplante é possível. Da mesma forma, a chance de ocorrência de compatibilidade entre irmãos é 50%, situação na qual os irmãos herdaram o mesmo haplótipo do pai ou da mãe (FUCHS, 2012; SABOYA et al., 2010).

Contudo, é importante considerar que, devido às incompatibilidades existentes, esse tipo de transplante deve ser indicado de forma racional e quando não há mais alternativas de

tratamento, nem tampouco doador compatível, seja ele aparentado ou não, disponível. Até a década de 1990, esse tipo de procedimento apresentava altas taxas de insucesso, no entanto, devido aos avanços relacionados aos regimes de condicionamento específicos, controle e tratamento diferenciado da DECH, vigilância e tratamento de processos infecciosos com antimicrobianos de última geração e equipe multidisciplinar treinada, essa modalidade de tratamento se tornou factível e vem apresentando bons resultados (SABOYA et al., 2010).

O doador considerado ideal seria um irmão com HLA idêntico, sendo essa chance de cerca de 25%. Levando em consideração essa baixa porcentagem, a utilização de CTH de doadores não aparentados tem sido crescente (COPELAN, 2006).

Com o objetivo de aumentar o número de candidatos à doação cadastrados, como é o caso do Registro de Doadores de Medula Óssea (REDOME) no Brasil, várias atividades de esclarecimento e incentivo têm sido realizadas.

De acordo com Gyurkocza, Rezvani e Storb (2010), o número de candidatos à doação de CTH cresceu rapidamente nos últimos 20 anos, sendo que em 2010 estavam registrados no Programa Nacional de Doadores de Medula dos Estados Unidos mais de 7,4 milhões de potenciais doadores e 90.000 unidades de sangue de cordão umbilical e placentário (SCUP). Outro trabalho também publicado em 2010 (GRATWOHL et al., 2010) relatou que nesse mesmo ano existiam registrados ao redor do mundo mais de 14 milhões de candidatos a doação de medula óssea.

No entanto, é necessário considerar que entre pessoas não relacionadas, a chance de se encontrar um doador compatível depende de alelos HLA específicos e também da etnicidade (GYURKOCZA; REZVANI; STORB, 2010). Considerando a raça, a chance de se encontrar um doador no banco de medula pode variar de 60 a 70% no grupo caucasiano, e cair para apenas 10 a 20% para outros grupos raciais e suas miscigenações (SABOYA et al., 2010).

Quando não há doadores HLA compatíveis, o paciente tem ainda a possibilidade de utilizar células de doadores não relacionados com disparidades HLA. É relatado na literatura que transplantes com disparidade em apenas um dos alelos têm sido realizados com sucesso em pacientes mais jovens, sendo que os pacientes normalmente são tipados em cinco loci HLA (HLA-A, B, C, DRB1, DQB1) (GYURKOCZA; REZVANI; STORB, 2010).

Com isso, nos dias atuais, CTH podem ser encontradas praticamente para qualquer paciente que tenha indicação de receber um transplante alogênico (LOGUE; SAVANI, 2013).

Em relação à fonte de CTH, inicialmente conhecia-se apenas a medula óssea, daí a denominação transplante de medula óssea originalmente empregada. Porém, a partir do início dos anos 1980, após descrições de que estas células também poderiam ser encontradas na

circulação, o sangue periférico passou a ser utilizado para a realização de transplantes autólogos e alogênicos (LI; SYKES, 2012; MENDRONE JUNIOR, 2009).

A mobilização das CTH da medula óssea para o sangue periférico é feita com a utilização de fatores estimuladores de crescimento de granulócitos, o qual pode estar associado, no caso dos transplantes autólogos, ao uso de doses não mieloablativas de agentes citostáticos. As células coletadas de sangue periférico promovem uma enxertia mais rápida quando comparado à medula óssea, porém elas também estão relacionadas ao aumento da incidência de DECH crônica, a qual será discutida adiante (COPELAN, 2006).

Posteriormente, observou-se que as CTH também poderiam ser obtidas do SCUP, o qual tem um número significativo de CTH com capacidade de recuperar a hematopoese (GYURKOCZA; REZVANI; STORB, 2010; LI; SYKES, 2012; NARDI; AFONSO, 2006).

Uma de suas vantagens é que, dada a imaturidade imunológica das células, não há necessidade de compatibilidade total, podendo haver disparidade em dois lócus analisados (GYURKOCZA; REZVANI; STORB, 2010). Uma desvantagem se relaciona ao fato de o número de células progenitoras muitas vezes ser insuficiente para adultos de maior peso. Outro ponto a ser considerado é que, em situações nas quais se busca o efeito enxerto *versus* tumor, e que em alguns casos requer a infusão posterior ao transplante de linfócitos do doador, o doador não está mais disponível para doação (SABOYA et al., 2010). Além disso, pelo fato de a reconstituição hematológica e imunológica ser lenta, infecções são comuns (COPELAN, 2006).

O TCTH é um processo longo, dividido em três fases principais, a saber: pré-transplante, transplante e pós-transplante. De acordo com Ortega, Stelmachuck e Cristoff (2009), essa divisão também pode compreender sete etapas, sendo elas: etapa ambulatorial, pré-transplante na unidade de internação, etapa do TCTH (infusão das CTH), pós-TCTH precoce (complicações agudas), pós-TCTH envolvendo o planejamento e a alta hospitalar, etapa ambulatorial pós-TCTH, envolvendo as complicações agudas até 100 dias após infusão das CTH, e etapa ambulatorial após 100 dias da infusão, a qual engloba as complicações tardias. Em revisão da literatura publicada recentemente, cada uma destas fases é detalhadamente apresentada (LOGUE; SAVANI, 2013).

Com o intuito de identificar rapidamente a fase em que o paciente se encontra e quais são as complicações prováveis em cada período, utiliza-se uma padronização para a contagem dos dias relacionados ao transplante, na qual o dia da infusão das CTH é denominado de dia zero (D0). Os dias que antecedem a infusão e que correspondem aos dias nos quais é instituído o regime de condicionamento são contados de forma regressiva, ou seja, se o

regime de condicionamento for composto por sete dias, a contagem compreende o D-7 a D-1 (dia menos sete a dia menos um). Após o D0 a contagem passa a ser progressiva, ou seja, D+1 (dia mais um) (SILVEIRA, 2008).

O regime de condicionamento consiste na preparação do receptor para a infusão das CTH, momento no qual ele receberá altas doses de quimioterapia associada ou não a irradiação corporal total (ORTEGA; STELMATCHUCK; CRISTOFF, 2009).

Historicamente, pensava-se que doses mieloablativas de quimioterapia e irradiação corporal total eram necessárias para a erradicação da doença maligna, para promover a imunossupressão do receptor, o que permitiria a enxertia das CTH do doador, e para criar “espaço” na medula óssea (GYURKOCZA; REZVANI; STORB, 2010).

No entanto, atualmente compreende-se que sua toxicidade está associada a importante ocorrência de morbidade e mortalidade, sendo considerado muito agressivo para pacientes mais velhos, pacientes que apresentam doença ativa, que falharam na resposta a tratamentos anteriores ou apresentam danos em órgãos sólidos (LI; SYKES, 2012).

Assim, no final da década de 1990, sugeriu-se o uso de regimes de condicionamento não mieloablativos ou de intensidade reduzida. Em virtude da menor intensidade, a enxertia das CTH ocorre sem a ablação do sistema hematopoético do receptor, e a recuperação hematológica pode ocorrer sem a enxertia das células infundidas. Esse tipo de condicionamento permitiu a realização do transplante aos pacientes citados (LI; SYKES, 2012), diminuindo a morbidade e a mortalidade relacionadas ao regime de condicionamento (GYURKOCZA; REZVANI; STORB, 2010).

Com as pesquisas clínicas que vêm sendo desenvolvidas ao longo dos anos, o TCTH tem se tornado menos perigoso (APPELBAUM, 2007) e levado a mais curas e remissões do que os tratamentos convencionais (COPELAN, 2006), contudo, continua sendo associado a taxas de morbidade e mortalidade significantes (GRATWOHL et al., 2010).

Dentre as complicações precoces relacionadas ao regime de condicionamento e ao transplante estão a mucosite, a síndrome obstrutiva sinusoidal (SOS), injúrias pulmonares, infecções e DECH aguda, sendo essa última considerada a mais importante. Dentre os efeitos tardios destaca-se a ocorrência de DECH crônica, cujo risco é aumentado com o aumento da idade do doador e receptor, quando as células são provenientes de sangue periférico e de doadores não relacionados. Outras complicações tardias são a esterilidade, problemas relacionados ao crescimento e desenvolvimento das crianças, e ocorrência de cânceres secundários ao tratamento. Além disso, os pacientes devem ser observados em relação à

ocorrência de hipotireoidismo, problemas sexuais, depressão e ansiedade (COPELAN, 2006; GYURKOCZA; REZVANI; STORB, 2010).

Dessa forma, se durante a fase de aplasia medular a principal preocupação da equipe está centrada na prevenção de infecções, após a enxertia das CTH o foco principal passa a ser o controle da DECH.

Cabe salientar que o TCTH é um procedimento de alto custo e grande especialização. Para sua realização requer-se significativa infraestrutura e uma equipe composta por especialistas de todos os campos (GRATWOHL et al., 2010), incorporando em especial elementos da imunologia, radio biologia, doenças infecciosas e oncologia (GYURKOCZA; REZVANI; STORB, 2010).

Ortega, Stelmachuk e Cristoff (2009) relatam que, nesse cenário de tratamento altamente especializado, cuidar de um paciente submetido ao TCTH representa um desafio constante, e a equipe de enfermagem pode ser sua garantia de sucesso se contar com profissionais treinados e habilitados para desempenhar suas funções.

O cuidado de enfermagem implementado nas diversas etapas do TCTH deve ser integral, centrado nas necessidades biopsicossociais, embasado em conhecimentos científicos e realizado por profissionais especializados (LACERDA; LIMA; BARBOSA, 2007).

Ainda nesse contexto, o conhecimento das práticas e técnicas básicas envolvidas na assistência de enfermagem é fundamental para o cuidado requerido por qualquer paciente (SILVEIRA, 2005), sendo a qualidade da assistência prestada ao receptor de TCTH um aspecto crucial no sucesso do tratamento em todas as suas fases.

2.2 Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e imunossupressão

A DECH é uma das principais complicações no TCTH alogênico, sendo caracterizada por um processo imunológico complexo no qual as células T do doador reconhecem os tecidos do receptor como estranhos e iniciam uma resposta imunológica, ou seja, aloantígenos do hospedeiro causam a ativação de células T do doador (BLAZAR; MURPHY, ABEDI, 2012; GYURKOCZA; REZVANI; STORB, 2010; LI; SYKES, 2012).

Atualmente, pensando na utilização dos transplantes alogênicos como uma modalidade curativa, têm sido considerados e empregados regimes terapêuticos com uma taxa de morbidade relacionada à DECH aceitável (LOGUE; SAVANI, 2013). No entanto, em muitos casos essa complicação se constitui em fator limitante para resultados de sucesso no TCTH,

tem efeitos sobre a morbidade, mortalidade e qualidade de vida (CHOI et al., 2006; DUNCAN; CRADDOCK, 2006; PALMER et al., 2009); e acomete de 40 a 60% dos receptores alogênicos (AZEVEDO, 2010).

Esse processo foi inicialmente observado em estudos desenvolvidos com ratos, levando pesquisadores a propor três requisitos básicos para o desenvolvimento da DECH (BILLINGHAM, 1966 apud GYURKOCZA; REZVANI; STORB, 2010; PALMER et al., 2009):

- 1) O enxerto deve conter células imunologicamente ativas (agora entendido como sendo as células T);
- 2) O receptor deve expressar antígenos não presentes no doador;
- 3) O receptor deve ser incapaz de montar uma resposta imune efetiva para eliminar as células transplantadas.

O desenvolvimento da DECH constitui-se em mecanismo complexo, no qual uma resposta imune acentuada é resultante da injúria causada pelo regime de condicionamento (BLAZAR; MURPHY, ABEDI, 2012; PALMER et al., 2009).

Essa alteração ocorre em três fases. A fase pré-transplante está intimamente relacionada às altas doses de quimioterapia e radioterapia utilizadas. Palmer et al. (2009) descrevem as reações que ocorrem, sendo que, de forma simplificada, em virtude dos danos causados aos tecidos pela instituição do regime de condicionamento, há liberação de grande quantidade de citocinas e outras substâncias que estimulam as células apresentadoras de antígenos, desencadeando uma resposta imune tipo Th1 (T helper), caracterizada por geração de células T citotóxicas, produção de citocinas como interleucina (IL) 2, fator de necrose tumoral (TNF) alfa, interferon (IFN) gama, IL-6 e IL-12. Após a infusão das CTH do doador, a interação que ocorre entre as células deste e do receptor também leva a um efeito exponencial na expansão de células T do doador.

A segunda fase corresponde à ativação das células T, sendo esse o estágio alvo para implementação da profilaxia. Após a infusão de CTH e linfócitos alogênicos, as células T tornam-se ativas através da ligação de seus receptores para antígenos com as moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) presentes nas células apresentadoras de antígenos do doador ou do hospedeiro junto com moléculas coestimuladoras, ligação essa que acarreta uma série de reações e mais uma vez liberação de citocinas. Também presentes nas moléculas de MHC estão pequenos peptídeos endógenos que representam antígenos secundários de histocompatibilidade, os quais exercem papel importante na DECH (PALMER et al., 2009).

Na terceira fase, as células ativadas e expandidas começam a atuar nos tecidos do hospedeiro e as células T podem se polarizar em direção a diferentes vias. Se a polarização ocorre em direção à via Th1, ocorrerá uma resposta de células T citotóxicas (CD8+), típica da DECH aguda, ao lado da ação de citocinas pró-inflamatórias secretadas por células CD34+, sobre tecidos-alvo. Quando ativada essa via, os principais tecidos afetados são o fígado e o intestino. Quando ativada a via Th17, a pele é afetada (PALMER et al., 2009).

A DECH pode ser classificada em aguda ou crônica, sendo que cada uma afeta órgãos específicos e possui manifestações clínicas e histológicas distintas (LI; SYKES, 2012). Enquanto a forma aguda tem fortes componentes inflamatórios, a crônica está relacionada a alterações autoimunes e características fibróticas (BLAZAR; MURPHY; ABEDI, 2012).

A reação normalmente não ocorre antes da enxertia das CTH, mas pode ocorrer uma forma hiperaguda de cinco a 14 dias depois da infusão das CTH (AZEVEDO, 2010).

A forma aguda se desenvolve dentro dos primeiros 100 dias pós-transplante, embora nos casos em que são utilizados os regimes de condicionamento de intensidade reduzida possa ocorrer a síndrome da DECH aguda após este período (AZEVEDO, 2010; COPELAN, 2006; LI; SYKES, 2012).

Tendo em vista os órgãos e tecidos acometidos (pele, fígado e intestino), o paciente poderá apresentar rash pruriginoso nas palmas das mãos, plantas dos pés, face ou generalizado, semelhante a uma queimadura solar. Outras manifestações na pele incluem erupção maculopapular, prurido, lesões bolhosas e até mesmo eritrodermia ou dermatite esfoliativa ou ulcerativa. No fígado, a DECH aguda é caracterizada por aumento da fosfatase alcalina ou das transaminases, além de icterícia pelo aumento da bilirrubina. No entanto, muitas vezes é difícil fazer o diagnóstico diferencial entre DECH aguda e doença induzida por droga ou SOS. No intestino, a DECH aguda se apresenta com diarreia aquosa significativa, muitas vezes superior a um litro por dia, dor abdominal, cólicas e por vezes, náuseas e vômitos (AZEVEDO, 2010; COPELAN, 2006; PALMER et al., 2009; LI; SYKES, 2012).

O tratamento, que habitualmente inclui corticoides, causa imunossupressão, predispondo o paciente a infecções (COPELAN, 2006; PALMER et al., 2009).

A forma crônica, que acontece após 100 dias de transplante, caracteriza-se principalmente por manifestações localizadas na pele e mucosas, e disfunção hepática (AZEVEDO, 2010), sendo que tem havido um aumento na sua ocorrência em virtude da melhora na sobrevida, além do uso aumentado das CTH periféricas que pode estar associado a um risco aumentado de ocorrência de DECH crônica (LI; SYKES, 2012).

A DECH crônica acomete de 30 a 65% dos pacientes submetidos ao TCTH alogênico, pode ser altamente debilitante e em formas mais extensas apresenta uma taxa de mortalidade em cinco anos que varia de 30 a 50% e está relacionada principalmente a desregulação imune e ocorrência de infecções oportunistas (BLAZAR; MURPHY; ABEDI, 2012).

Quanto à classificação clínica, a DECH pode ser graduada de zero a IV a depender do local e da extensão das manifestações, sendo que no zero não há nenhum tipo de comprometimento, e o grau IV (muito grave) representa uma situação de extremo risco de morte decorrente das severas alterações nos sistemas afetados, podendo a mortalidade chegar a 75% em pacientes que desenvolvem os graus III e IV (AZEVEDO, 2010).

Esse sistema de classificação inicial foi criado por Glucksberg em 1974, baseado em um complexo sistema de gradação envolvendo pele, intestino e fígado (PALMER et al., 2009). No quadro 1 são apresentadas as manifestações clínicas que servem como base para a classificação da doença e no quadro 2 a graduação da DECH aguda de acordo com a classificação de Glucksberg.

Órgão	Grau	Descrição
Pele	+1	Erupção cutânea maculopapular < 25% da área corporal
	+2	Erupção cutânea maculopapular de 25 a 50% da área corporal
	+3	Eritrodermia generalizada
	+4	Eritrodermia generalizada com formação bolhosa e descamação frequente
Fígado	+1	Bilirrubina 2,0 a 3,0 mg/dL; TGO 150 a 750 UI/dL
	+2	Bilirrubina 3,1 a 6,0 mg/dL
	+3	Bilirrubina 6,1 a 15,0 mg/dL
	+4	Bilirrubina > 15,0 mg/dL
Intestino	+1	Diarréia > 30 mL/kg ou > 500 mL/dia
	+2	Diarréia > 60 mL/kg ou > 1.000 mL/dia
	+3	Diarréia > 90 mL/kg ou > 1.500 mL/dia
	+4	Diarréia > 90 mL/kg ou > 2.000 mL/dia, ou dor abdominal com ou sem íleo paralítico

Fonte: Palmer et al. (2009), p. 684.

Quadro 1 - Intensidade das manifestações clínicas da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda que servem de base para a classificação da doença

Grau	Pele	Intestino	Fígado	Déficit funcional
0 (nenhum)	0	0	0	0
I (leve)	+1 a +2	0	0	0
II (moderada)	+1 a +3	+1	+1	+1
III (grave)	+2 a +3	+1 a +3	+1 a +3	+2
IV (fatal)	+2 a +4	+2 a +4	+2 a +4	+3

Fonte: Ortega, Stelmachuk e Cristoff (2009), p. 1069.

Quadro 2 - Graduação clínica da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda

Os principais fatores envolvidos no desenvolvimento e severidade dessa complicação são a idade do paciente (idade avançada) e grau de compatibilidade HLA. Outros fatores que podem ter influência são: fonte das CTH, toxicidade do regime de condicionamento, paridade do doador, diferença entre os sexos, uso de irradiação corporal total, profilaxia instituída contra DECH e existência de altas doses de células CD34+ (BLAZAR; MURPHY; ABEDI, 2012; PALMER et al., 2009).

Tendo em vista que a identidade HLA minimiza a incidência de rejeição e de DECH (MACKALL et al., 2009), busca-se sempre por doadores com compatibilidade HLA total. No entanto, apenas 30% dos pacientes dispõem de doadores totalmente compatíveis ou incompatibilidade de apenas um antígeno, fazendo com que 30 a 50% dos receptores ainda apresentem DECH de forma significativa (LI; SYKES, 2012).

É necessário considerar que embora as formas mais severas sejam observadas em transplantes com disparidades HLA, a DECH também pode ocorrer em transplantes HLA idênticos. Esse processo é mediado por antígenos menores de histocompatibilidade, os quais são capazes de induzir a resposta das células T (COPELAN, 2006; GYURKOCZA; REZVANI; STORB, 2010; LI; SYKES, 2012; PALMER et al., 2009).

Conforme mencionado anteriormente, uma possibilidade que vem sendo empregada é a realização dos transplantes haploidênticos, situação na qual as grandes disparidades HLA estão associadas a um aumento na incidência de DECH, além do aumento na rejeição do enxerto e reconstituição imunológica deficiente (LI; SYKES, 2012), podendo ocorrer a DECH inclusive na forma hiperaguda severa (GYURKOCZA; REZVANI; STORB, 2010).

Em relação à influência da fonte de CTH, estudos têm mostrado que CTH provenientes do sangue periférico proporcionam um enxerto mais rápido, contudo, também

estão relacionadas a um aumento na incidência de DECH, pois com as CTH são coletados e infundidos linfócitos T do doador (DEVINE; DEMEYER, 2003).

Ao contrário, o emprego de SCUP está associado a uma diminuição na incidência de DECH comparado à infusão de células originárias de outras fontes, mesmo na presença de graus acentuados de incompatibilidade HLA. Os mecanismos relacionados a essa redução são incertos, mas parecem estar relacionados à imaturidade das CTH, uma vez que a estimulação frente aos aloantígenos é defeituosa. Além disso, a concentração de células T reguladoras parece ser maior do que no sangue do adulto e as células dendríticas do SCUP demonstram um fenótipo mais imaturo, interferindo no processo imunológico (GYURKOCZA; REZVANI; STORB, 2010; LI; SYKES, 2012).

O aumento da intensidade do regime de condicionamento também pode estar associado a um aumento no risco de ocorrência de DECH em decorrência do aumento na inflamação e ruptura das barreiras mucosas, o que aumenta as funções efectoras das células T do doador e facilita a infiltração dos linfócitos ativos nos tecidos alvo (LI; SYKES, 2012).

Diante da alta morbidade e mortalidade relacionadas a essa complicação, a profilaxia adequada é imprescindível para evitar a ocorrência de DECH após o TCTH alogênico.

Uma forma de prevenção da DECH aguda é a depleção dos linfócitos T do doador *in vitro*, mas a realização desse procedimento afeta a ocorrência de rejeição e recaída, de forma a não melhorar a sobrevida livre de doença (COPELAN, 2006). Conforme dados de estudos clínicos e laboratoriais, a inclusão de células imunes maduras, em especial os linfócitos T, junto às CTH tem grande impacto nos resultados do transplante devido à mediação do efeito enxerto versus tumor (LI; SYKES, 2012).

Assim, o maior desafio na fase pós-transplante é prevenir a ocorrência de DECH e ao mesmo tempo preservar a ocorrência do efeito enxerto versus tumor.

Portanto, todos os pacientes que recebem CTH com linfócitos T recebem profilaxia imunossupressora, sendo que sem essa profilaxia, a incidência e severidade da DECH se tornariam fatores proibitivos do TCTH. Os esquemas profiláticos mais utilizados combinam um inibidor da calcineurina, e metotrexate na fase pós-transplante (LI; SYKES, 2012).

Nesse cenário, a ciclosporina (CSA), um inibidor da calcineurina, é o agente imunossupressor mais utilizado.

Trata-se de um peptídeo citotóxico derivado do fungo *Tolypocladium infantum*, foi descoberta por Borel e colaboradores na década de 1960 e no final da década de 1970 passou a ser empregada no cenário clínico, em especial para a realização de transplantes de órgãos sólidos. Sua utilização na prevenção de DECH nos TCTH ganhou força na década de 1980 e

revolucionou o campo dos transplantes, uma vez que reduziu significativamente a morbidade e a incidência de rejeição (GARCIA et al., 2004, RANG et al., 2007).

Embora atualmente outros medicamentos estejam sendo testados, há pelo menos duas décadas o padrão ouro na profilaxia da DECH consiste na utilização de um inibidor da calcineurina, como a CSA ou o tacrolimus, em combinação com o metotrexate, micofenolato mofetil ou sirolimus, sendo que os inibidores da calcineurina têm ação especial reduzindo a mortalidade relacionada à DECH aguda (FUCHS, 2012).

A CSA se liga a ciclofilina, que é um membro da classe das proteínas intracelulares chamadas imunofilinas. Forma-se um complexo citoplasmático inibidor da calcineurina, que é a enzima responsável pela ativação de múltiplos fatores de transcrição gênica. Essa modulação genética decorrente da inibição da calcineurina resulta na diminuição da síntese de numerosas citocinas pró-inflamatórias, como a IL-2, IL-3, IL-4 e IFN- γ , promovendo uma supressão da resposta imunológica, com inibição da proliferação das linhagens T e B. Evidências sugerem que a CSA atua especificamente e de maneira reversível nos linfócitos, sendo que não deprime o sistema hematopoético e não tem efeito sobre a função das células fagocitárias, causando dessa forma uma supressão seletiva da resposta imunológica (LAKE; BRIGGS; AKPORIAYE, 2009; RANG et al, 2007).

Embora estudos in vitro tenham indicado que a CSA inibe a transcrição do gene de citocinas e outros fatores produzidos pelas células T estimuladas pelo antígeno, ela não bloqueia o efeito de tais fatores nas células T preparadas e nem a interação com o antígeno (FURST; ULRICH, 2009).

Apesar dos efeitos benéficos, seu uso está relacionado à ocorrência de uma grande variedade de efeitos adversos, sendo o principal deles a nefrotoxicidade. Outros efeitos de menor importância são a hipertensão arterial, letargia, hirsutismo, tremor, parestesias, hipertrofia gengival, distúrbios gastrintestinais (anorexia, náusea, vômito, dor abdominal, diarreia) e hepatotoxicidade, essa última pelo fato de o metabolismo do imunossupressor ser efetuado a nível hepático (FURST; ULRICH, 2009).

Até que ocorra a enxertia das CTH e os pacientes tenham condições de receber o medicamento por via oral (VO), a CSA é administrada por via endovenosa (EV) devido à toxicidade gastrointestinal causada pela quimioterapia (DONELLY et al., 2003), uma vez que essa toxicidade pode levar à ocorrência de náuseas e vômitos, mucosite bucal resultando em dificuldade de deglutição, além de alterações na absorção.

Além da possibilidade de ocorrência de efeitos colaterais, com o uso mais intensivo da CSA outros problemas vieram à tona, sendo eles a absorção imprecisa nos casos em que o

medicamento é administrado VO e a estreita janela terapêutica, que se por um lado pode levar a uma imunossupressão inadequada e consequente aumento na incidência de DECH, por outro pode levar a um aumento na ocorrência dos efeitos colaterais (GARBIN et al., 2012; GARCIA et al., 2004; PETER et al., 2011).

Outro ponto a ser considerado é a grande quantidade de medicamentos utilizados no TCTH. As particularidades clínicas dessa clientela, somadas ao perfil da terapia farmacológica que é composta por inúmeros medicamentos, muitos com características potencialmente interativas; estão intimamente relacionadas ao risco para interações medicamentosas prováveis (IMP), sejam leves ou graves (GUASTALDI; SECOLI, 2011).

Esses mesmos autores (GUASTALDI; SECOLI, 2011), em estudo acerca das IMP envolvendo antimicrobianos em pacientes submetidos ao TCTH autólogo ou alogênico, não observaram diferenças significativas entre os dois grupos de pacientes, no entanto, afirmam que a observação empírica tem mostrado que o TCTH alogênico parece ser mais propenso às IMP, tendo em vista que a CSA, único medicamento envolvido em todas as IMP com antimicrobianos, é de uso obrigatório nesse tipo de transplante.

Exemplos de medicamentos que são habitualmente empregados no TCTH e que apresentam IMP com a CSA são alguns antifúngicos (fluconazol, itraconazol e voriconazol) que levam a um aumento da dosagem; a fenitoína que leva a uma diminuição da dosagem da CSA (PETER et al., 2011); e antimicrobianos como o sulfametoxazol-trimetropina e a ciprofloxacina que podem levar a uma diminuição e a um aumento da dosagem sérica do imunossupressor, respectivamente (GUASTALDI; SECOLI, 2011).

Frente a essa situação é ressaltado que, a exemplo da utilização dos antimicrobianos que é fundamental no TCTH alogênico, a terapia combinada pode ser segura desde que haja compartilhamento das responsabilidades profissionais, no que concerne ao controle dos níveis séricos desses agentes, com possível ajuste posológico e monitoramento rigoroso dos efeitos decorrentes das IMP (GUASTALDI; SECOLI, 2011).

Assim, a monitorização do nível sérico dos imunossupressores passou a ocupar um lugar imprescindível nos bons prognósticos dos transplantes, auxiliando nos ajustes das doses individuais de acordo com as particularidades do tecido transplantado (CAMPANA, 1996; GARCIA et al., 2004).

O intuito de se fazer a monitorização adequada dos níveis séricos de CSA é alcançar o máximo efeito terapêutico com o mínimo de danos ao paciente (GARBIN et al., 2012; GARCIA et al., 2004; PETER et al., 2011), devendo a monitorização ser somada a sinais e sintomas apresentados pelo receptor de CTH.

De acordo com Campana (1996), a introdução da monitorização do nível terapêutico desse medicamento foi extremamente útil em virtude da grande variabilidade inter e intra individual da farmacocinética da CSA após administração tanto VO quanto EV.

Dentre as vantagens da adequada monitorização estão a possibilidade de proporcionar melhor qualidade de vida ao paciente e reduzir custos, pois, quando livres de complicações, não precisarão de tratamentos complementares ou internações hospitalares prolongadas.

2.3 Cateter venoso central de longa permanência

Os cateteres intravasculares são classificados segundo alguns critérios, sendo eles: tipo de vaso (venoso periférico, venoso central ou arterial), tempo de utilização (temporário ou curta duração e permanente ou de longa duração), sítio de inserção (subclávia, femoral, jugular interna, periférica, cateter central inserido perifericamente), percurso até o vaso (tunelizado e não tunelizado), extensão física (longo e curto), presença ou ausência de cuff, impregnação com heparina ou antimicrobianos e antissépticos, número de lúmens, dentre outros (O'GRADY et al., 2011).

Como relatado, os cateteres podem ser de curta ou longa permanência. Os cateteres de curta permanência são indicados para situações nas quais serão utilizados por um período de duas a três semanas. No entanto, quando há necessidade de utilização desse dispositivo durante períodos mais prolongados, são indicados os cateteres venosos centrais de longa permanência (CVC-LP) (PHILLIPS, 2005).

Assim, os CVC-LP são utilizados em situações nas quais há necessidade de acesso prolongado ou definitivo ao sistema vascular, encontrando uso clínico frequente em hemodiálise, hemoterapia, quimioterapia e nutrição parenteral prolongada (WOLOSKER; CARNEVALE, 2006), incluindo-se neste cenário o TCTH.

Para a realização do TCTH alogênico os pacientes são submetidos ao implante de um cateter venoso central (CVC), antes do início do regime de condicionamento, com o objetivo de garantir um acesso venoso seguro durante todo o tratamento.

Os CVC-LP podem ser classificados em tunelizados ou semi-implantados, ou totalmente implantados, sendo que os materiais mais amplamente utilizados em sua confecção são o silicone e o poliuretano (PHILLIPS, 2005).

Outros materiais que também podem ser utilizados são o cloreto de polivinil (PVC), polipropileno, polietileno e tetrafluoretileno (Teflon®). Eles variam quanto à

trombogenicidade, flexibilidade e capacidade de ser quimicamente inerte, de forma que sua seleção deve ser feita com base nas características individuais do paciente, levando em consideração seu objetivo primário (O'GRADY et al., 2011).

Os dispositivos de longa permanência confeccionados com silicone têm sido preferidos por apresentarem algumas vantagens, dentre elas a maciez e maleabilidade. Em virtude destas propriedades, eles têm menos potencial de causar danos à camada íntima dos vasos, além de serem menos trombogênicos do que os cateteres de PVC e teflon. Outra vantagem dos dispositivos de longa permanência são as menores taxas de infecção (PHILLIPS, 2005).

Levando em consideração estas características e indicações, atualmente o CVC-LP mais amplamente utilizado no TCTH alogênico é o cateter de Hickman, o qual se trata de um dispositivo de acesso venoso central, semi-implantado ou também denominado tunelizado.

Esse tipo de dispositivo encontra-se disponível para uso desde 1975, quando os cateteres de Broviac foram desenvolvidos e destinavam-se à infusão de nutrição parenteral total de longa duração. No entanto, em virtude das necessidades encontradas frente ao manejo dos pacientes submetidos ao TCTH, modificações foram propostas. Assim, o cateter de Broviac foi seguido por uma versão modificada, o cateter de Hickman, permitindo a administração de terapias destinadas a pacientes submetidos ao TCTH (PHILLIPS, 2005).

Esses cateteres são confeccionados com silicone radiopaco. Devido à maciez e flexibilidade do material, ele não pode ser introduzido pela técnica sobre agulha convencional, requerendo a confecção de um túnel subcutâneo e posterior inserção em uma veia dissecada para permitir sua visualização direta. Assim, o cateter é dirigido pelo túnel subcutâneo e introduzido na veia dissecada, geralmente a subclávia, até alcançar a veia cava superior. Esse procedimento é realizado com anestesia local ou geral, em ambiente cirúrgico (PHILLIPS, 2005).

Ele está disponível em diversos tamanhos, podendo ser de via única, dupla ou tripla. No caso dos pacientes adultos submetidos ao TCTH, o mais comumente utilizado é o cateter com calibre 12 French e dois lúmens (figura 1). Para facilitar a identificação, um dos lúmens é sinalizado com a cor branca e o outro com a cor vermelha (pode haver variação das cores de acordo com o fabricante). Apresenta 90 cm de comprimento e cada lúmen 1,6mm de diâmetro, resultando em um volume de 1,8 mL. No entanto, como o mesmo é seccionado no momento do implante de acordo com o tamanho do paciente, o comprimento e volume variam de um paciente para outro.

Figura 1: Cateter de Hickman

Fonte: Bard Access System (www.bardaccess.com)

Eles são indicados para uso no TCTH principalmente por dispensar a punção percutânea, permitir a monitorização da pressão venosa central, ser adequado à infusão de grandes volumes de líquidos, possibilitar a infusão de soluções por tempo prolongado e a coleta de sangue para exames laboratoriais, e garantir a infusão das CTH sem comprometer o enxerto (BASKIN et al., 2009; PHILLIPS, 2005; SILVEIRA, 2005).

Cabe destacar que outros tipos de CVC confeccionados com poliuretano ou silicone também podem ser utilizados nessa clientela. Além disso, frente aos avanços relacionados a essa terapêutica e consequente diminuição das complicações, atualmente têm sido utilizados em alguns centros de transplante cateteres de silicone e de poliuretano de curta permanência.

Salienta-se que a maioria das enfermeiras que atua na área de oncologia, em especial o TCTH, realiza em sua prática diária o manejo de dispositivos intravasculares, sendo desta forma necessário o desenvolvimento e aplicação das melhores evidências disponíveis para subsidiar a prática nessa área e assim garantir que os pacientes estejam recebendo os melhores cuidados disponíveis (CHAN, 2013).

2.4 Infusão de CSA e coleta de amostras de sangue para dosagem sérica do medicamento

Os pacientes submetidos ao TCTH apresentam, em sua maioria, acesso venoso periférico bastante comprometido devido à realização de tratamentos anteriores. Mesmo

quando a administração dos antineoplásicos é realizada de forma correta, essa pode ocasionar reações no local de punção e/ou no trajeto venoso. Tais reações se devem às características irritantes e/ou vesicantes de cada quimioterápico e às várias punções venosas necessárias durante o tratamento, que é longo na maioria dos casos (PHILLIPS, 2005).

Assim, os danos causados ao vaso sanguíneo dificultam a visualização e punção do mesmo (VASQUES, 2010).

Pelo CVC possibilitar a coleta de amostras de sangue para exames laboratoriais, evita-se que os pacientes sejam submetidos a esse procedimento invasivo que rotineiramente lhes causa grande desconforto. Ressalta-se que nessa população o procedimento torna-se ainda mais complexo, chegando a extremos de necessidade de realizar punção arterial para a coleta de amostras de sangue em um paciente que está, na maioria dos casos, plaquetopênico, aumentando assim a chance de ocorrência de sangramentos.

Dentre os exames rotineiramente coletados do receptor de CTH alogênico está a dosagem sérica de CSA. No entanto, desde que a CSA começou a ser utilizada no início da década de 1980, já se falava a respeito do problema de coletar as amostras de sangue para sua dosagem através do CVC, e da possibilidade de se obter níveis falsamente elevados (FORD, 1983).

Essa discussão acontece por haver evidências de que a CSA é adsorvida pela superfície de cateteres de silicone e poliuretano devido às suas propriedades lipofílicas (BUSCA et al., 1994; DONNELLY; BLIJLEVENS, SCHATTENBERG, 2003; SENNER et al., 2005), o que pode levar à níveis sanguíneos falsamente elevados quando a amostra de sangue é coletada da mesma via do cateter utilizada para a infusão do medicamento, pela possibilidade de desprendimento de partículas (BUSCA et al., 1994).

O que lhe confere essa característica lipofílica é o fato de 33 a 47% da CSA se encontrar no plasma, sendo aproximadamente 90% ligada a proteínas, especificamente as lipoproteínas (FURST; ULRICH, 2009; LAKE; BRIGGS; AKPORIAYE, 2009).

Estudo realizado *in vitro* comprovou que a adsorção realmente ocorre em cateteres, frascos e equipos de infusão confeccionados com PVC (SHIBATA et al., 2000).

Embora não tenham sido encontrados estudos realizados *in vitro* em relação à adsorção da CSA ao silicone e ao poliuretano, resultados de estudos clínicos têm sido publicados e, com o intuito de reduzir o risco de contaminação das amostras, pesquisadores têm sugerido diferentes formas de realizar a coleta do sangue.

Interessados em saber se a amostra de sangue coletada através do CVC de três vias de poliuretano era tão confiável quanto a coletada de acesso venoso periférico, Donnelly,

Blijlevens e Schattenberg (2003) desenvolveram um estudo incluindo 10 pacientes adultos. As amostras eram coletadas da via do cateter não utilizada para a infusão do imunossupressor e do acesso venoso periférico no D0 e depois a cada sete dias enquanto o paciente estivesse recebendo CSA endovenosa de forma contínua. Os resultados confirmaram a hipótese dos pesquisadores de que a coleta pode ser realizada na via do CVC livre da infusão da CSA. No entanto, os autores enfatizam que esse procedimento seja realizado apenas em cateteres de poliuretano, e quando se tratar de cateter de silicone que o sangue seja coletado de acesso venoso periférico.

Kami et al. (2000) fizeram a comparação das dosagens obtidas de acesso venoso periférico e através do CVC de poliuretano, que havia sido utilizado para a infusão da CSA pelo menos 20 dias antes da coleta, para que não houvesse interferência. Verificou-se que em alguns casos as diferenças foram significativas, o que levaria inclusive a alterações na dosagem administrada.

Tendo em vista uma aparente variabilidade na dosagem de CSA coletada do CVC, Senner et al. (2005) realizaram um estudo com crianças portadoras de um cateter de silicone que recebiam CSA endovenosa contínua ou em duas infusões diárias de duas horas, e diante dos resultados encontrados, enfatizam que a coleta de amostras de sangue através do CVC seja realizada apenas nos casos em que for feita a infusão intermitente, antes do início da próxima infusão.

Embora o foco não seja a comparação dos valores, Nawa et al. (2006) e Furukawa et al. (2010) mencionam que nas unidades onde desenvolveram seus estudos a coleta é realizada de acesso venoso periférico.

Busca et al. (1994) também desenvolveram um estudo com crianças submetidas ao TCTH e portadoras de um cateter de Hickman para fazer essa comparação, não sendo observada diferença significativa entre a via periférica e a via do CVC livre de infusão.

A coleta através da via do CVC não utilizada para a infusão da CSA também é defendida por outros pesquisadores (CHOI et al., 2000; CLAVIEZ et al., 2002), desde que se tenha cautela ao avaliar os valores obtidos (CLAVIEZ et al., 2002).

Assim, embora se observe concordância de que as amostras não sejam coletadas pela mesma via utilizada para a infusão do medicamento (BUSCA et al., 1994; CHOI et al., 2000; DONNELLY; BLIJLEVENS; SCHATTEBERG, 2003; SENNER et al., 2005), por outro lado, não existe consenso entre esses estudos sobre a confiabilidade de se coletar as amostras através da via do CVC não utilizada para a infusão do medicamento.

Com o intuito de sanar essa dúvida, trabalho recente realizado com pacientes adultos submetidos ao TCTH (GARBIN et al., 2012) mostrou que não houve diferença significativa ao comparar os valores séricos de CSA obtidos nas amostras coletadas do acesso venoso periférico e da via do CVC livre da infusão. Porém, é citado que apesar dos resultados positivos, em algumas coletas a dosagem obtida da via não utilizada para infusão estava acima do nível encontrado na amostra coletada do acesso periférico. Um aspecto discutido é a possibilidade de o tempo transcorrido entre a interrupção da infusão da CSA e a coleta da amostra ter sido muito curto, nesse caso um minuto. Outro aspecto diz respeito à possibilidade de o descarte de 5 mL empregado não ter sido suficiente.

Ao procurar identificar na literatura a melhor forma de se coletar a amostra quando optado pelo CVC de silicone, mais uma vez deparamo-nos com uma série de dados divergentes.

Quando se fala sobre o momento ideal para a coleta das amostras de sangue depois da infusão da CSA ter sido interrompida, pensando principalmente no ajuste da dosagem administrada, não existe consenso.

Em relação à infusão realizada de forma intermitente, de acordo com Duncan e Craddock (2006), durante os anos 1980 havia consenso de que a melhor forma de realizar o ajuste da dose administrada era através do valor real, ou seja, o valor observado quando a dosagem se mantinha em um nível constante. Assim, a coleta era realizada imediatamente antes da administração da dose subsequente.

No entanto, hoje tem sido discutido que o melhor momento consiste naquele em que a CSA atinge seu pico e conseqüentemente desencadeia toda a reação que levará a inibição da ação dos linfócitos. Como exemplo, quando o medicamento é administrado em três horas, seu pico é atingido entre duas e três horas após o início da infusão, sendo o momento ideal para a coleta imediatamente antes de finalizar a infusão (FURUKAWA et al., 2010).

Mas há também a possibilidade de a infusão ser realizada de forma contínua, em 24 horas, a qual é alicerçada na premissa de que dessa forma o paciente estará durante todo o tempo sob a cobertura do imunossupressor (KIMURA et al., 2010; OSHIMA et al., 2008); sendo que essa prática é adotada em vários centros de transplante.

Nesse caso, a coleta poderia ser realizada a qualquer momento. Contudo, como mostrado por Senner et al. (2005), nas crianças que recebiam infusão contínua parece ter ocorrido contaminação de algumas amostras coletadas do CVC; enquanto Busca et al. (2004) relataram que no caso de infusão contínua, as amostras poderiam ser coletadas da via não utilizada para a infusão desde que se aguardasse 30 minutos após a interrupção da mesma.

Observa-se uma maior disponibilidade de dados na literatura a respeito da infusão realizada de forma intermitente, no entanto, além das divergências citadas, ao realizar a busca de estudos que abordem a coleta das amostras para dosagem sérica quando a infusão da CSA é realizada continuamente, além da escassez, os pouquíssimos estudos encontrados não são atuais.

Apesar das divergências quanto a esse aspecto, é sabido que, se o intuito da infusão contínua é manter uma dosagem constante, não é possível interrompê-la por períodos longos.

Desta forma, o maior período possível entre a interrupção da infusão e a coleta das amostras de sangue, com o intuito de não haver contaminação dessas pelo medicamento, seria o tempo necessário para que uma volemia do paciente circulasse pelo corpo, a fim de distribuir a CSA sem que haja maior concentração próxima aos grandes vasos do coração, em especial a veia cava superior, local onde a extremidade do cateter está posicionada.

Se forem considerados todos os adultos, inclusive pessoas mais velhas, o débito cardíaco médio, ou seja, a quantidade de sangue bombeada pelo coração em um determinado período de tempo é muito próxima de cinco litros/minuto; e o volume sanguíneo de um adulto corresponde de 6 a 10% do peso corporal (GUYTON; HALL, 2006). Assim, o volume de sangue total leva em média um a dois minutos para circular pelo corpo, sendo que uma espera de cinco minutos seria suficiente para garantir a distribuição do medicamento pelo sangue circulante.

Quanto ao descarte antes da coleta da amostra de sangue, destaca-se que essa é a técnica mais comumente empregada. De acordo com revisão de literatura (FREY, 2003), o propósito desse descarte é remover do CVC contaminantes em potencial, por exemplo, solução salina ou heparina, a fim de obter amostras de sangue que representarão resultados laboratoriais acurados. Nessa técnica, após interromper a administração de soluções que estejam sendo infundidas, é feito um flush de 10 a 20 mL de solução salina a 0,9% a fim de lavar a via do CVC. A seguir, é aspirado um determinado volume, o qual é composto por solução salina presente na luz do cateter e também sangue aspirado do vaso no qual o cateter está inserido, sendo esse volume descartado. Por fim, coleta-se o volume de sangue necessário para a realização dos exames solicitados.

No entanto, embora exista preocupação com a contaminação da amostra por elementos presentes em soluções previamente infundidas e o método de descarte seja considerado o mais seguro e efetivo, o volume de sangue para descarte preconizado é variável (FREY, 2003; SILVEIRA, 2005), sendo apenas relatado em estudos a possibilidade de descartar 5 mL (CLAVIEZ et al., 2002; HENDRIKS et al., 2006; SENNER et al., 2005) ou 10 mL (BUSCA

et al., 1994; DONNELLY; BLIJLEVENS; SCHATTENBERG, 2003; SENNER et al., 2005) em adultos.

Há ainda sugestões de que se descarte pelo menos três vezes o volume do cateter (FREY, 2003), sendo que o volume precisaria ser calculado para cada paciente após a secção do dispositivo para implante. No adulto esse volume é em média de 1,5 mL, havendo necessidade de se descartar pelo menos 4,5 mL de sangue.

No caso de CVC que não precisam ser seccionados, é necessário apenas conhecer o prime do mesmo e realizar o descarte de três vezes o volume conhecido.

Assim, justifica-se a realização de estudo que comprove a real necessidade de aguardar um intervalo de tempo entre a interrupção da infusão da CSA e a coleta de amostras para verificação de sua dosagem sérica, quando a mesma é realizada continuamente, garantindo assim a obtenção de resultados fidedignos, sem haver necessidade de interromper a infusão do medicamento por períodos prolongados e nem tampouco de realizar uma punção venosa periférica para esse fim.

Frente ao exposto, e levando em consideração a responsabilidade que a equipe de enfermagem tem de prestar uma assistência de elevada qualidade e livre de danos, especialmente aos pacientes submetidos a um procedimento de tamanha complexidade, questiona-se a real necessidade de realizar um procedimento invasivo (punção venosa) em um paciente que possui um CVC destinado, dentre outros fins, à coleta de amostras de sangue. Deve-se levar em consideração que, na maioria dos casos, os pacientes apresentam rede venosa periférica prejudicada, além de a punção venosa estar associada a dor e estresse (BONASSA; SANTANA, 2005).

Por outro lado, indaga-se a validade do exame quando a amostra é coletada através da via do CVC que não é utilizada para a infusão da CSA, em especial quando não há consenso sobre o melhor momento e o volume de descarte ideal para obtenção dessa amostra.

Frente ao exposto, a escassez de investigações que esclareçam a forma mais efetiva e fidedigna, e que cause o menor desconforto possível ao paciente para a realização do procedimento, motivou a realização desta investigação.

Com os resultados deste trabalho pretende-se fornecer evidências que subsidiem a assistência de enfermagem a fim de que o procedimento possa ser realizado da forma mais adequada, garantindo resultados fidedignos, e com o mínimo de danos ao paciente, uma vez que a monitorização do nível sérico de CSA realizada de forma errônea pode implicar em complicações que comprometem seriamente os resultados do transplante, além de aumentar os custos relacionados à terapêutica.

Objetivos

3 Objetivos

3.1 Objetivo geral

Verificar o efeito do tempo transcorrido entre a interrupção da infusão de CSA e a coleta das amostras de sangue na dosagem sérica do medicamento, em relação à via utilizada para a coleta e ao volume de descarte empregado.

Hipótese – Não há diferença na dosagem sérica quando a amostra é obtida imediatamente após a interrupção da infusão do medicamento ou cinco minutos depois da interrupção, considerando a via utilizada para a coleta das amostras e o volume de sangue descartado.

3.2 Objetivo específico

Comparar as médias das diferenças, entre os grupos (Grupo A - amostras coletadas imediatamente após a interrupção da infusão do medicamento; Grupo B - amostras coletadas após 5 minutos de interrupção da infusão), quanto aos:

- valores de CSA sérica obtidos por acesso venoso periférico e pela via do CVC não utilizada para a infusão do medicamento com descarte de 5 mL;
- valores de CSA sérica obtidos por acesso venoso periférico e via do CVC não utilizada para a infusão do medicamento com descarte de 10 mL;
- valores de CSA sérica obtidos através da via do CVC livre da infusão do medicamento após descarte de 5 mL e de 10 mL.

Hipótese – Acredita-se que não sejam encontradas diferenças entre os valores séricos de CSA em nenhuma das comparações realizadas entre as vias e entre os grupos.

3.3 Objetivos secundários

1 - Comparar as dosagens séricas de CSA em amostras de sangue obtidas por meio de três diferentes vias (acesso venoso periférico, via do CVC não utilizada para a infusão da CSA, e via do CVC utilizada para a infusão da CSA) em cada grupo.

Hipótese – Prevê-se que nas amostras coletadas através da via do CVC utilizada para a infusão do medicamento seja encontrada média de níveis séricos significativamente superiores aos observados nas amostras coletadas por meio das outras vias, independente do tempo de interrupção da infusão do medicamento.

2 - Verificar se existe diferença na dosagem sérica de CSA obtida através da via do CVC não utilizada para a infusão da CSA quando empregado o volume de descarte de 5 mL ou 10 mL no mesmo grupo.

Hipótese – Espera-se que não seja encontrada diferença na media das dosagens obtidas, após descarte de 5 mL e de 10 mL.

3 - Verificar se existe diferença nas medias das dosagens séricas de CSA, em cada via de acesso, 24 horas, sete dias e 14 dias depois do início da administração de CSA, em cada grupo.

Hipótese – Espera-se que seja encontrada diferença nas medias das dosagens obtidas, nos diferentes momentos do tratamento, para cada grupo.

Material e método

4 Material e método

4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um ensaio clínico controlado randomizado (ECCR), um tipo de estudo experimental, desenvolvido em seres humanos, que visa o conhecimento do efeito de intervenções em saúde, sendo considerado uma das ferramentas mais poderosas para a obtenção de evidências para a prática clínica. Ele deve apresentar quatro características fundamentais, sendo elas a comparação de intervenções aplicadas à saúde de seres humanos; que seja prospectivo; que uma intervenção seja comparada a duas ou mais, ou a um placebo; e que as intervenções sejam aplicadas aleatoriamente (SOUZA, 2009).

Embora a principal vantagem de um ensaio clínico em relação a um estudo observacional seja sua capacidade de demonstrar causalidade, o mesmo também apresenta desvantagens, sendo as principais o fato de serem estudos caros, consumirem tempo e tratarem de questões clínicas restritas (HULLEY et al., 2008).

4.2 Local do estudo

O estudo foi desenvolvido no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, um hospital escola, público e de grande porte. Trata-se de um centro de referência na realização de TCTH e conta atualmente com três unidades destinadas a esse procedimento; sendo elas: unidade de hematologia, na qual são realizados transplantes autólogos para doenças onco-hematológicas; unidade de terapia imunológica, destinada à realização de transplantes autólogos para doenças autoimunes; e unidade destinada à realização de TCTH alogênicos, independente da doença de base.

A coleta de dados foi realizada na unidade destinada à internação de pacientes submetidos ao TCTH alogênico aparentado ou não aparentado; sendo que na mesma, recentemente, também começaram a ser realizados transplantes autólogos em pacientes com tumores sólidos, não relacionados ao sistema hematológico, refratários ao tratamento convencional.

A unidade conta atualmente com quatro quartos individuais destinados à realização dos transplantes, tanto em crianças quanto em adultos; e um quarto com dois leitos destinados

às internações de pacientes em fase pré-transplante, reinternações de pacientes já transplantados e internação de doadores de CTH.

4.3 População, seleção dos sujeitos e constituição da amostra

A população-alvo deste estudo foi constituída por sujeitos adultos, submetidos ao TCTH alogênico, independente da doença de base.

Para a seleção dos sujeitos foram empregados os seguintes critérios de elegibilidade:

4.3.1 Critérios de inclusão:

- Pacientes maiores de 18 anos, submetidos ao TCTH alogênico;
- Ter um CVC-LP de silicone de pelo menos duas vias implantado;
- Receber CSA endovenosa de forma contínua através de uma das vias do CVC estabelecida para tal fim.

4.3.2 Critérios de exclusão:

- Evidência de concentração sérica de CSA superior a 30,0 ng/mL em alguma das amostras coletadas antes do início da infusão do medicamento (valor basal).

4.3.3 Critérios de descontinuidade da coleta de dados:

- Infusão de CSA realizada em via do CVC que não a estabelecida para tal fim;
- Necessidade de retirada e/ou troca do CVC;
- Impossibilidade de coleta da amostra de sangue em acesso venoso periférico.

No caso de ocorrência de alguma das três últimas situações, se já tivesse sido realizada pelo menos uma coleta das amostras de sangue para dosagem sérica depois do início da infusão da CSA, a coleta de dados foi interrompida, porém o sujeito não foi excluído. Nestes casos, foi realizada a análise das dosagens obtidas apenas referente ao(s) dia(s) coletado(s).

4.3.4 Constituição da amostra

4.3.4.1 Tamanho amostral

Tendo em vista que o tempo disponível para a coleta dos dados foi de dois anos (referente ao período de vigência do auxílio concedido pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP para aquisição dos materiais de consumo utilizados) e, considerando que no período de 1º de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2011 foram transplantados na unidade 37 pacientes que atenderiam aos critérios de inclusão, optou-se por realizar o estudo com todos os pacientes transplantados no período de coleta de dados, que atenderam aos critérios de inclusão e concordaram em participar do estudo.

Essa decisão justifica-se, pois, de acordo com Mourão Júnior (2009), sempre que o tamanho da amostra do estudo for muito restrito (menos de 30 medidas), a análise de subgrupos fica dificultada, assim como o desempenho dos testes estatísticos comprometido; não justificando a realização do cálculo amostral - mesmo com correção para uma amostra finita - para uma população já sabidamente reduzida.

A limitação de tempo e de recursos financeiros também torna inviável a realização de estudos com grandes amostras (MOURÃO JUNIOR, 2009).

4.3.4.2 Randomização

Uma vez atendidos os critérios de inclusão e manifestada concordância em participar, os sujeitos foram designados aleatoriamente para um dos dois grupos do estudo.

O intuito da randomização, ou seja, da designação aleatória, é que cada participante tenha chances iguais de ser incluído em cada um dos grupos, evitando assim um desvio sistemático relativo a atributos que possam afetar a variável dependente. Seu propósito é garantir a formação de grupos equivalentes em termos de variáveis que podem causar confusão, sem que haja nenhuma decisão consciente dos pesquisadores sobre quais variáveis devem ser controladas (POLIT; BECK, 2011).

Optou-se então pela randomização em blocos. Esse tipo de seleção é caracterizado pela formação de blocos fixos de indivíduos, de igual tamanho, dentre os quais são distribuídos os tratamentos em questão, bloco por bloco, até que termine o processo de alocação dos participantes da pesquisa (HULLEY et al., 2008; MEDRONHO et al., 2003).

Dentre suas vantagens está o fato de ser especialmente útil em estudos com número reduzido de pacientes, pois a randomização simples feita a partir de uma tabela de números aleatórios só garante a homogeneidade entre os grupos quando há um grande número de participantes a serem randomizados (MEDRONHO et al., 2003).

Para gerar a lista aleatória foi utilizado o programa de computação Random Allocation Software, versão 1.0, de 2004, sendo utilizados blocos fixos de 10 indivíduos.

No quadro 3 é apresentada a sequencia gerada pelo programa para cada um dos quatro blocos, sendo que a mesma foi aplicada à medida que os sujeitos foram recrutados e ingressaram no estudo.

Blocos Sujeitos	1	2	3	4
1	Controle	Caso	Controle	Caso
2	Caso	Caso	Controle	Controle
3	Caso	Caso	Caso	*
4	Controle	Caso	Caso	*
5	Caso	Controle	Caso	*
6	Controle	Caso	Caso	*
7	Caso	Controle	Controle	*
8	Controle	Controle	Caso	*
9	Caso	Controle	Controle	*
10	Controle	Controle	Controle	*

*Foram recrutados e compuseram a amostra 32 sujeitos

Quadro 3 – Sequencia de randomização gerada pelo programa de computação Random Allocation Software, versão 1.0

O programa está disponível para download no endereço eletrônico <http://mahmoodsaghaei.tripod.com/software/rallo.html>.

4.3.4.3 Composição da amostra do estudo

Considerando a necessidade de um período de tempo médio de um mês entre o recrutamento de cada participante e a finalização da coleta de dados, foram avaliados quanto aos critérios de elegibilidade para inclusão no estudo os pacientes internados para realização do TCTH alogênico no período de 1º de janeiro de 2012 a 1º de dezembro de 2013.

Nesse período ocorreram 157 internações, sendo 41 reinternações, 30 internações de pacientes de outras clínicas, 20 doadores de CTH, 11 internações para realização de exames pré-TCTH e 55 internações de pacientes para realização do TCTH. Dentre esses, 18 crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, e 37 maiores de 18 anos.

Quando verificados os 37 pacientes adultos quanto aos critérios de elegibilidade, um foi submetido ao TCTH singênico, no qual não há necessidade de utilização de imunossupressores, um sujeito foi submetido ao TCTH autólogo para tumores sólidos por duas vezes (sendo este o esquema terapêutico preconizado) e em um caso verificou-se a impossibilidade de coleta das amostras de sangue em acesso venoso periférico. Ocorreu ainda um TCTH autólogo em um paciente com diagnóstico de linfoma pela indisponibilidade, no momento necessário, de leito na unidade destinada a esse fim.

Assim, uma vez verificado que 32 pacientes maiores de 18 anos atendiam aos critérios de inclusão, foram-lhes explicados os objetivos e aspectos relacionados ao desenvolvimento do estudo e realizado o convite para participação no mesmo; sendo que todos aceitaram participar manifestando-se verbalmente e por meio da leitura e posterior assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

A amostra do presente estudo foi então composta por 32 sujeitos. O fluxograma relativo à composição da mesma é apresentado na figura 2.

4.4 Variáveis de interesse

Em ensaios clínicos controlados, ao usar a manipulação, o pesquisador muda a variável independente e, assim, observa o efeito dessa sobre a variável dependente de interesse (POLIT; BECK, 2011).

A variável independente que levou à diferenciação dos dois grupos de estudo foi o intervalo de tempo transcorrido entre a interrupção da infusão da CSA e a coleta das amostras para dosagem sérica desse medicamento; sendo que a coleta foi realizada imediatamente após a interrupção da infusão do medicamento no Grupo A e cinco minutos depois da interrupção no Grupo B. Outras duas variáveis independentes, iguais nos dois grupos, foram a via de acesso utilizada para a coleta das amostras de sangue, a saber: acesso venoso periférico, via do CVC utilizada para a infusão da CSA e via do CVC não utilizada para a infusão; e o volume de descarte empregado ao realizar a coleta através da via do CVC não utilizada para a infusão da CSA, que foi de 5 mL e de 10 mL para todos os sujeitos dos dois grupos.

CTH: células-tronco hematopoéticas; TCTH: transplante de células-tronco hematopoéticas

Figura 2 – Fluxograma de composição da amostra do estudo

A variável resposta, desfecho ou dependente, consistiu na dosagem sérica de CSA obtida em amostras coletadas através das diferentes vias do CVC e no acesso venoso periférico, considerando os distintos intervalos de tempo e volumes de descarte.

4.5 Padronização da infusão da ciclosporina

De acordo com Silveira (2005), a manutenção de uma via exclusiva para a infusão da CSA seria uma forma de assegurar a acurácia do resultado sem comprometer o tratamento. Conforme estabelecido em protocolo na unidade onde o estudo foi desenvolvido, o imunossupressor é administrado somente em uma via estabelecida do CVC (no caso, a via de

cor branca), sendo que junto à mesma podem ser infundidas outras soluções ou medicamentos que sejam compatíveis. A via de cor vermelha pode ser utilizada para a infusão de qualquer outro medicamento ou solução, com exceção da CSA.

O dia de início da infusão da CSA é variável. Na maioria dos protocolos de TCTH alogênicos com compatibilidade HLA a CSA é iniciada no D-1, na dose de 3mg/Kg/dia; mas em algumas situações a infusão pode ser iniciada em outros momentos, como no D-3 ou no D0. Nos TCTH haploidênticos a infusão da CSA é iniciada cinco dias após a infusão das CTH, ou seja, no D+5.

Em qualquer um dos casos a dose é calculada com base no peso e ajustada de acordo com a função renal, dosagem sérica de CSA e condições clínicas do paciente. Na unidade em questão, o ajuste da dose profilática é feito para manter um nível sérico variando de 200 a 400 ng/mL, e a infusão é realizada de forma contínua, sendo a dose diária dividida em duas infusões de 12 horas cada. Essa opção é baseada na premissa de que variações na dosagem ao longo do dia devem ser mínimas, permitindo a avaliação da concentração sanguínea independente do tempo utilizado para a infusão (OSHIMA et al., 2008).

4.6 Coleta e registro dos dados

4.6.1 Instrumento de coleta de dados

Para a coleta dos dados foi construído instrumento (Apêndice A) composto por dados de caracterização clínica e demográfica, aspectos relacionados à infusão e dosagem sérica da CSA, e exames laboratoriais durante o período no qual o paciente recebeu CSA EV.

O instrumento foi submetido à validação de aparência e conteúdo, a qual tem a finalidade de saber se os itens estão realmente avaliando as características que o investigador deseja avaliar (HULLEY et al., 2008).

A validação foi realizada por cinco juízes, todos enfermeiros e com experiência clínica em unidades de TCTH, sendo que três também desenvolvem pesquisas e têm publicações na área. Foi analisada a forma de apresentação do instrumento, assim como a suficiência dos itens em responder aos objetivos propostos.

As sugestões realizadas foram em relação à forma e ao conteúdo do instrumento, sendo elas:

- maior espaçamento entre os itens;

- inclusão de códigos em cada uma das variáveis com o intuito de otimizar a digitação no banco de dados;
- incluir o grupo para o qual o sujeito foi randomizado;
- no caso de ocorrência de DECH, incluir órgão/tecido afetado e classificação segundo gravidade;
- coletar os resultados dos exames laboratoriais, assim como dose de CSA infundida em todos os dias no período de coleta de dados e não apenas nos dias de coleta das amostras de sangue.

Todas as sugestões feitas foram acatadas. Um dos juízes também apontou a possibilidade de alguns pacientes com diagnóstico de anemia aplástica terem feito uso recente de CSA como tratamento de primeira escolha. Embora não tenha sido feita nenhuma alteração no instrumento de coleta de dados em relação a esse aspecto, foi incluído o critério de exclusão referente à dosagem sérica obtida antes do início da infusão da CSA, a qual deve ser inferior a 30 ng/mL, por ser esse o valor mais baixo detectado pelo teste de forma fidedigna.

4.6.2 Caracterização dos sujeitos

Os dados referentes à caracterização clínica e demográfica foram coletados dos prontuários dos pacientes e do sistema informatizado da instituição.

4.6.3 Coleta das amostras de sangue para dosagem sérica de ciclosporina

As amostras de sangue foram coletadas, no grupo A, imediatamente após a interrupção da infusão da CSA; e no grupo B, cinco minutos após a interrupção.

A primeira coleta, aqui denominada como coleta realizada no momento zero, era realizada imediatamente antes do início da infusão da CSA a fim de garantir que nenhuma concentração do medicamento fosse detectada. A segunda coleta acontecia 24 horas (momento 1) após o início do uso da CSA, e depois a cada sete dias (momento 2, momento 3 e assim sucessivamente) até que fosse realizada a transição para VO ou se ocorresse alguma situação que impossibilitasse a coleta, conforme mencionado no item 4.3.3 – critérios de descontinuidade da coleta de dados.

Tendo em vista que a primeira infusão da CSA é sempre iniciada às 08h00min, esse horário foi definido para a coleta das amostras nos dias subsequentes ao início da infusão.

Em cada dia de coleta foram obtidas amostras de sangue de três diferentes vias, sendo elas a via do CVC utilizada para a infusão da CSA; a via do CVC onde não ocorria infusão desse medicamento, ou seja, a via livre de CSA; e o acesso venoso periférico.

Em relação ao procedimento de coleta de sangue através do CVC, optou-se pela técnica já empregada na unidade que consiste no método de descarte de 5 mL. De acordo com a técnica preconizada na instituição, no caso de estar sendo infundida alguma solução, esta deve ser interrompida e cada uma das vias do CVC utilizada para a coleta é lavada com um flush de 20 mL de soro fisiológico 0,9% (SF 0,9%). Em seguida, com a mesma seringa, são coletados e desprezados 5 mL de sangue. Com uma nova seringa é coletado o volume de sangue necessário para a realização do exame (3 a 5 mL). Caso a via do CVC a ser utilizada para a coleta esteja salinizada ou heparinizada, são aspirados e desprezados 5 mL de sangue, e com outra seringa é coletado o volume necessário para a realização do exame. Ao finalizar a coleta, independente da situação previamente encontrada, a via deve ser lavada com novo flush de 20 mL de SF 0,9%, a solução reinstalada ou a via heparinizada.

Adicionalmente, como na via livre da infusão do medicamento, independente do grupo para o qual o paciente foi alocado, foram comparadas as técnicas com descarte de 5 e de 10 mL de sangue, o procedimento foi complementado da seguinte maneira: inicialmente eram coletados 5 mL e desprezados, e em seguida eram coletados os 5 mL que constituíram a primeira amostra, conforme mencionado acima. Assim, somando os 5 mL desprezados e os 5 mL da primeira amostra eram retirados 10 mL, permitindo que fosse coletada a segunda amostra após descarte de 10 mL. Para tal era utilizada nova seringa.

Para acesso ao CVC foi utilizado o Q-Syte- BD®, um dispositivo acoplado a extremidade de cateteres venosos para seu fechamento, sendo esse o dispositivo utilizado na unidade. Ele tem um septo que, quando necessária a utilização do cateter, é acessado com seringas do tipo luer lock, não requerendo o emprego de agulhas.

Para a coleta do sangue periférico era puncionada uma veia exclusiva para este fim, com microfusor de calibre 23.

Após cada coleta o sangue era transferido para um tubo com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA).

A coleta foi realizada pela pesquisadora responsável pelo estudo, enfermeira com experiência na assistência ao receptor de CTH. Essa conduta foi tomada, pois, além de não sobrecarregar a rotina de trabalho dos profissionais da unidade, consistiu em uma maneira de

uniformizar a técnica de coleta sem que houvesse necessidade de treinamento de toda a equipe de enfermagem da unidade, minimizando desta forma a ocorrência de vieses.

O fluxograma de condução do estudo é apresentado na figura 3.

Via + CSA: via do cateter venoso central utilizada para infusão de ciclosporina; Via - CSA: via do cateter venoso central não utilizada para a infusão de ciclosporina; *Coleta de amostra de 5 mL de sangue após ter sido realizado o descarte de outros 5 mL; ** Coleta de amostra de 5 mL de sangue após ter sido realizado o descarte de outros 5 mL e a coleta da 1ª amostra, ou seja, coleta realizada depois de terem sido retirados 10 mL de sangue da via do CVC.

Figura 3 – Condução do estudo de acordo com grupos de aleatorização

4.7 Quantificação do nível sérico de ciclosporina

Para a quantificação da CSA é utilizado sangue total, sendo empregado como anticoagulante o EDTA. O método utilizado atualmente na instituição para a determinação quantitativa de CSA em sangue total é o imunoensaio de micropartículas por quimioluminescência (CMIA) (Architect ciclosporina, da Abbott®), sendo que todos os

passos para realização do exame são desenvolvidos conforme orientação e instruções de uso do fabricante.

Inicialmente é realizada uma etapa de pré-tratamento manual, na qual a amostra de sangue total é lisada com um reagente de solubilização, extraída com um reagente de precipitação e centrifugada. O sobrenadante é decantado em um tubo de pré-tratamento que é colocado no sistema ARCHITECT.

No sistema, no primeiro passo, amostra, diluente de ensaio e micropartículas paramagnéticas revestidas com anti-CSA são combinados. A CSA presente na amostra se liga às micropartículas revestidas com anti-CSA. Após a lavagem, é adicionado o conjugado de CSA marcado com acrinídio para criar uma mistura de reação no segundo passo. Seguindo outro ciclo de lavagem, solução pré-ativadora e solução ativadora são acrescentadas à mistura de reação. A reação quimioluminescente resultante é medida como unidades relativas de luz (RLUs), sendo a unidade padrão de resultado final ng/mL. Todas estas etapas são realizadas automaticamente pelo sistema.

A faixa de mensuração para o ensaio ARCHITECT CSA é de 30,0 ng/mL (valor mínimo a ser informado com base na sensibilidade funcional do teste) a 1500,0 ng/mL, sendo ele projetado para ter uma recuperação média de $100 \pm 10\%$ do valor esperado.

Amostras com concentração maior que 1500 ng/mL são sinalizadas como “>1500 ng/mL” e, caso se queira saber o valor real, as mesmas podem ser diluídas com o procedimento de diluição manual antes de realizado o pré-tratamento da amostra. A amostra então é processada e ao resultado final é aplicado um fator de diluição.

4.8 Mascaramento

Mascarar envolve não fornecer certas informações a participantes, coletores de dados, profissionais da área de saúde ou analistas de dados, com o objetivo de aumentar a objetividade (POLIT; BECK, 2011). Nos ECCR, o mascaramento é empregado com a finalidade de eliminar a possibilidade de os efeitos observados serem causados por outros tratamentos ou por mensuração enviesada dos desfechos (HULLEY et al., 2008).

Pode ser feito para os sujeitos do estudo, para as pessoas que fazem o procedimento de aleatorização, para o profissional que manipula as intervenções, e/ou para quem faz a avaliação; sendo que quando o mascaramento se mostra inviável ou indesejável, o estudo é

chamado de aberto, em contraste com o estudo fechado (HULLEY et al., 2008; POLIT; BECK, 2011).

Como alternativa, quando não é possível mascarar todas estas pessoas, é altamente desejável que o maior número delas seja mascarado (HULLEY et al., 2008).

Neste estudo, os sujeitos não foram informados em relação ao fato de a coleta poder ser realizada imediatamente após a interrupção da infusão da CSA ou 5 minutos após. No entanto, não foi possível realizar o mascaramento do profissional que realizou a coleta de dados.

O procedimento de aleatorização em sistema computadorizado foi feito por profissional não envolvido com a pesquisa. Uma vez realizada a inclusão do sujeito no estudo, a pesquisadora utilizava a sequência gerada para designá-lo a um dos dois grupos do estudo.

Também foi feito o mascaramento dos profissionais que realizaram o processamento das amostras de sangue. Para tal, foi criado um sistema de codificação, de forma que eles não fossem capazes de identificar de qual via a amostra de sangue havia sido coletada. Nas etiquetas de identificação dos tubos de sangue constavam nome completo e registro do paciente, data da coleta e as letras A, B, C ou D, as quais correspondiam à coleta realizada em acesso venoso periférico, via do CVC utilizada para infusão do imunossupressor, via do CVC livre da infusão do medicamento com descarte de 5 mL e de 10 mL, respectivamente.

O profissional que realizou as análises estatísticas só teve conhecimento em relação aos grupos de alocação e às vias nas quais as amostras de sangue foram coletadas depois de finalizadas as análises.

4.9 Análise dos dados

Para o armazenamento, os dados foram estruturados no aplicativo Excel *for Windows* versão 2007 após codificação das variáveis, sendo realizada dupla alimentação do banco com o intuito de garantir a fidedignidade da digitação dos dados.

Ao término da digitação os dados foram exportados para o programa SAS®, versão 9.1, para a análise estatística.

As variáveis clínicas e demográficas foram apresentadas por meio de estatística descritiva. As variáveis categóricas (sexo, patologia, doador de CTH, compatibilidade HLA, fonte de CTH, regime de condicionamento e motivo de interrupção da coleta dos dados) foram apresentadas sob a forma de frequências absolutas e relativas. As variáveis contínuas

(idade, peso, dia da enxertia das CTH, dia da transição da CSA endovenosa para VO e tempo de internação) foram apresentadas sob a forma de medidas de tendência central e dispersão (média, desvio padrão, mediana e valores extremos – mínimo e máximo).

Para a apresentação da dosagem sérica de CSA, inicialmente foi realizada a análise exploratória por meio de medidas de tendência central e dispersão.

A seguir, as comparações intra e entre grupos foram feitas utilizando o modelo linear de efeitos mistos (efeitos aleatórios e fixos), o qual é utilizado na análise de dados onde as respostas de um mesmo indivíduo estão agrupadas e a suposição de independência entre as observações não é adequada (FAUSTO et al., 2008; SCHALL, 1991).

Para a utilização desse modelo é necessário que seus resíduos, ou seja, a diferença entre os valores observados e os valores esperados apresente distribuição normal com média zero e variância constante. No entanto, tendo em vista que esse pressuposto não foi atendido, foi realizada uma transformação logarítmica na variável resposta dosagem de CSA, sendo que o ajuste do modelo foi feito por meio do procedimento PROC MIXED do software SAS® 9.1. Para as comparações foi adotado $p = 0,05$.

Quanto às variáveis contínuas relacionadas à caracterização das funções renal e hepática [dosagem sérica de uréia (Ur), creatinina (Cr), transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP), gama glutamil transferase (GGT), fosfatase alcalina (FA), bilirrubina total (BT) e bilirrubina direta (BD)], as mesmas foram apresentadas por meio de medidas de tendência central e dispersão.

Para a comparação destas variáveis intra e entre grupos também foi empregado o modelo linear de efeitos mistos, sendo que os resíduos relativos às variáveis dosagem de uréia e creatina apresentaram distribuição normal; enquanto os resíduos das demais variáveis não atenderam a este pressuposto, sendo necessária a transformação logarítmica.

4.10 Aspectos éticos

O presente trabalho foi desenvolvido no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP) da Universidade de São Paulo (USP).

Para a realização do estudo inicialmente obteve-se o aval do chefe do departamento e do coordenador da unidade de transplante de medula óssea onde o estudo foi realizado, como também do docente responsável pelo laboratório de Imunologia Molecular da instituição, no

qual os exames laboratoriais para dosagem sérica da CSA foram processados por técnicos capacitados.

Em seguida o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto conforme protocolo 1342/2011 (Anexo 1), com concordância do CEP do HCFMRP (Anexo 2), sendo que o mesmo obedeceu o preconizado pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, empregando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice B).

O TCLE constou de duas vias, ambas assinadas pela pesquisadora responsável e pelo paciente que concordava em participar do estudo, sendo que uma via ficou com a pesquisadora e a outra foi entregue ao participante.

De acordo com recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) (CASTRO, 2009), o estudo foi registrado em plataforma de registro de ensaios clínicos depois de iniciado o recrutamento dos participantes. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01598688.

Resultados

5 Resultados

A amostra foi composta por 32 pacientes que atenderam aos critérios de inclusão, submetidos ao TCTH alogênico no período de janeiro de 2012 a novembro de 2013, sendo alocados 16 sujeitos em cada grupo (Grupo A ou Grupo B) conforme randomização em blocos realizada previamente ao início do recrutamento dos participantes.

5.1 Caracterização demográfica e clínica dos sujeitos

Na tabela 1 são apresentados os dados relacionados à caracterização demográfica e peso dos sujeitos.

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas (n = 32) segundo sexo, idade, peso e grupo do estudo. Ribeirão Preto, 2013

	Grupo A n = 16	Grupo B n = 16
Sexo		
Feminino	01 (6,25%)	09 (56,25%)
Masculino	15 (93,75%)	07 (43,75%)
Idade		
Média (DP)	34,63 (12,57)	40,44 (14,81)
Mediana	31	44
Variação	20 - 61	18 - 61
Peso		
Média (DP)	68,18 (13,13)	67,76 (12,79)
Mediana	66	68,50
Variação	45,1 - 94	50 - 93,4

DP: desvio padrão

A amostra do estudo (n = 32) foi composta prioritariamente por pacientes do sexo masculino (68,75%), sendo que houve predominância de indivíduos desse sexo também no grupo A (93,75%), enquanto no grupo B a predominância foi de pacientes do sexo feminino (56,25%).

A idade mínima foi de 20 anos no grupo A e de 18 anos no grupo B, e a máxima foi de 61 anos para ambos os grupos. No entanto, a média e em especial a mediana se apresentaram superiores no grupo B, retratando um grupo de sujeitos com idade superior.

Quando avaliado o peso dos pacientes, a média foi de 68,18 Kg no grupo A e de 67,76 Kg no grupo B. Assim como a média, a mediana e a variação de peso foram semelhantes entre os grupos.

Na tabela 2 são apresentados os dados relacionados à caracterização clínica. Em relação à patologia que levou à indicação do transplante, houve predomínio das leucemias (59,37% do total de pacientes), sendo 25% do total com leucemia mielóide aguda (LMA) e 25% com leucemia linfóide aguda (LLA). Ao verificar os grupos separadamente, a LLA acometeu mais indivíduos do grupo A (31,25%) e a LMA foi mais incidente entre os do grupo B (37,50%). A leucemia mielóide crônica (LMC) também consistiu em indicação de transplante em ambos os grupos.

Quanto ao doador de CTH, foram realizados tanto transplantes com doadores aparentados quanto com doadores não aparentados, sendo que a maioria dos indivíduos recebeu as CTH de seus irmãos ou irmãs (87,50 e 81,25% nos grupos A e B, respectivamente).

O sangue periférico caracterizou-se como a principal fonte de CTH (59,37%). Enquanto essa prevalência também ocorreu entre indivíduos do grupo B (75%), no grupo A foram utilizadas principalmente CTH oriundas de medula óssea (56,25%). No período analisado não foram realizados procedimentos em adultos com CTH originárias de SCUP.

Sobre a compatibilidade HLA entre doador e receptor, essa foi idêntica na maior parte dos sujeitos de ambos os grupos (87,50 e 93,75% nos grupos A e B, respectivamente), porém também foram utilizadas células de doadores cuja compatibilidade HLA era parcial, incluindo um transplante haploidêntico no grupo A, e outros dois procedimentos (um em cada grupo) nos quais havia incompatibilidade em um dos locus avaliados.

Houve grande diversidade em relação aos regimes de condicionamento empregados, sendo que o mais utilizado foi a combinação de fludarabina, bussulfano e globulina anti timócitos (31,25% do total da amostra). Esse também foi o regime de condicionamento predominante entre os indivíduos do grupo B (25%); e no grupo A, a combinação de fludarabina, globulina anti timócitos e irradiação corporal total (18,75%). A fludarabina fez parte dos regimes de condicionamento de 71,87% dos sujeitos.

O início da infusão da CSA ocorreu no D-1 do transplante para a maioria dos pacientes de ambos os grupos (87,50%).

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas (n = 32) segundo grupo do estudo e variáveis clínicas. Ribeirão Preto, 2013

	Grupo A n (%)	Grupo B n (%)
Patologia		
Anemia aplástica grave	02 (12,50)	02 (12,50)
Anemia falciforme	01 (6,25)	01 (6,25)
Doença de Hodgkin	-	01 (6,25)
Leucemia mieloide aguda	02 (12,50)	06 (37,50)
Leucemia mieloide crônica	01 (6,25)	02 (12,50)
Leucemia linfóide aguda	05 (31,25)	03 (18,75)
Linfoma não Hodgkin	03 (18,75)	-
Mielofibrose	02 (12,50)	-
Síndrome mielodisplásica hipoplástica	-	01 (6,25)
Doador de CTH		
Doador não aparentado	02 (12,50)	03 (18,75)
Irmão(a)	14 (87,50)	13 (81,25)
Fonte de CTH		
Medula óssea	09 (56,25)	04 (25,00)
Sangue periférico	07 (43,75)	12 (75,00)
Compatibilidade HLA		
Haploidentico	01 (6,25)	-
Idêntico	14 (87,50)	15 (93,75)
Mismatch em um locus	01 (6,25)	01 (6,25)
Regime de condicionamento		
BUCY + ATG	-	01 (6,25)
BUCY2 + ATG	01 (6,25)	-
BUCY2	01 (6,25)	-
CY + ATG	01 (6,25)	01 (6,25)
CY + ATG + TBI	-	01 (6,25)
CY + TBI	03 (18,75)	-
FLU + ATG + TBI	-	01 (6,25)
FLUBU	02 (12,50)	02 (12,50)
FLUBU + ATG	01 (6,25)	04 (25,00)
FLU + BU + ARA-C + Mitoxantrone	-	01 (6,25)
FLU + BCNU + MEL + ATG	02 (12,50)	01 (6,25)
FLUCY + ATG	-	01 (6,25)
FLUCY + TBI	01 (6,25)	-
FLU + ARA-C + Mitoxantrone + ATG + TBI	01 (6,25)	-
FLUMEL	-	02 (12,50)
FLUMEL + ATG	02 (12,50)	01 (6,25)
TBI + FLU + CY + ATG + Rituximab	01 (6,25)	-
Dia do transplante no qual foi iniciada a CSA		
-3	-	01 (6,25)
-2	-	01 (6,25)
-1	14 (87,50)	14 (87,50)
0	01 (6,25)	-
+5	01 (6,25)	-
Tempo de internação (dias)		
Média (desvio padrão)	47,38 (15,07)	39,88 (9,57)
Mediana	43	39
Variação	30 - 79	26 - 59

CSA: ciclosporina; CTH: células-tronco hematopoéticas; HLA: human leucocyte antigen; ARA-C: citarabina; ATG: globulina anti-timocitária; BCNU: carmustina; BU: bussulfano; CY: ciclofosfamida; FLU: fludarabina; MEL: melfalan; MTX: mitoxantrona; TANDEM: fludarabina, mitoxantrona, citarabina, bussulfano, ciclofosfamida e globulina anti-timocitária; TBI: irradiação corporal total; HLA: antígeno de histocompatibilidade humana.

Sobre o tempo de internação, a mediana foi de 43 dias no grupo A e 39 dias no grupo B. A maior média entre sujeitos do grupo A deveu-se ao fato de um paciente ter tido uma internação mais prolongada, de 79 dias, devido à falha de enxertia das CTH e necessidade de realização de nova infusão utilizando CTH autólogas previamente criopreservadas.

Dos 32 sujeitos, 11 não tinham nenhum tipo de comorbidade, sendo sete (43,75%) do grupo A e quatro (25%) do grupo B. Quando verificadas as comorbidades apresentadas pelos demais, essas foram bastante diversificadas, sendo que oito sujeitos (25%) apresentavam alterações pulmonares. Sobre as comorbidades que poderiam afetar o metabolismo e/ou a excreção da CSA, identificou-se que um paciente apresentava doença renal agudizada em resolução e um tinha histórico de hepatite medicamentosa, ambos pertencentes ao grupo A.

Sobre o dia do transplante no qual ocorreu a enxertia das CTH, tanto a média quanto a mediana foram maiores no grupo A, sendo que para esse cálculo foram considerados 15 sujeitos em cada grupo, pois um paciente do grupo A, que fora submetido ao transplante haploidêntico, teve falha de enxertia, sendo necessária a interrupção da infusão da CSA e infusão de CTH autólogas conforme mencionado acima; e um sujeito pertencente ao grupo B faleceu antes que a enxertia das CTH fosse confirmada (tabela 3).

Ressalta-se que a enxertia, ou como popularmente é conhecida “pega da medula” foi considerada como o primeiro dia no qual a contagem de granulócitos foi superior a $500/\text{mm}^3$, desde que mantida por pelo menos três dias consecutivos (ORTEGA et al., 2004).

A enxertia das CTH consiste no primeiro requisito para a transição da CSA EV para VO, sendo que essa foi realizada em média no D+19 no grupo A, e no D+18 no grupo B (tabela 3). Para essa análise foram considerados 10 sujeitos no grupo A e 14 no grupo B, pois, no primeiro, a transição não foi feita devido ao óbito de dois pacientes, e em uma situação a CSA EV foi suspensa, mas não foi iniciada a VO devido falha de enxertia das CTH. Já no grupo B a transição não ocorreu por dificuldades do paciente em tomar o medicamento por via oral, sendo que após a alta manteve-se a infusão EV em duas horas, duas vezes ao dia, em hospital dia. Nos quatro casos restantes a transição foi realizada, porém os pacientes já não estavam mais sendo avaliados devido à ocorrência de situações que levaram à interrupção da coleta dos dados.

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas segundo grupo do estudo, dia da enxertia e da transição da ciclosporina endovenosa para via oral; e motivo de interrupção da coleta dos dados. Ribeirão Preto, 2013

	Grupo A	Grupo B
Tempo de enxertia das CTH (dias)	n = 15	n = 15
Média (DP)	20,53 (5,45)	16,93 (4,33)
Mediana	23,00	16,00
Variação	10 - 28	11 - 24
Dia do transplante no qual ocorreu a transição da CSA endovenosa para via oral	n = 10	n = 14
Média (DP)	19,40 (4,33)	18,64 (3,99)
Mediana	20	18,50
Variação	12 - 25	12 - 27
Motivo da interrupção da coleta dos dados	n = 16	n = 16
Infusão da CSA endovenosa em duas horas	-	01 (6,25%)
Infusão da CSA em via do CVC não indicada	-	01 (6,25%)
Impossibilidade de coleta em acesso venoso periférico	01 (6,25%)	-
Retirada ou troca do CVC	03 (18,75)	01 (6,25%)
Solicitação do paciente em interromper a participação	02 (12,50)	-
Transição da CSA endovenosa para via oral	10 (62,50)	13 (81,25)

CSA: ciclosporina; CTH: células-tronco hematopoéticas; CVC: cateter venoso central; DP: desvio padrão

O principal motivo para interrupção da coleta dos dados foi a transição da CSA EV para VO em ambos os grupos. Outras situações que levaram a essa interrupção foram a necessidade de retirada e/ou troca do CVC antes do período previsto devido à ocorrência de complicações agudas relacionadas ao dispositivo; necessidade de infusão do medicamento em via do CVC não destinada a esse fim; impossibilidade de coleta das amostras de sangue em acesso venoso periférico; necessidade de realizar a infusão da CSA em duas horas; e a solicitação de dois pacientes interromperem sua participação, sendo que os mesmos consentiram quanto à utilização dos dados já coletados (tabela 3).

Com o intuito de atestar a ausência de CSA tanto nas amostras de sangue coletadas por meio do acesso venoso periférico quanto do CVC, a primeira coleta de sangue para dosagem do medicamento foi realizada imediatamente antes do início de sua infusão (denominado momento 0).

As próximas foram realizadas 24 horas após o início da infusão da CSA (momento 1) e depois a cada sete dias (momento 2, momento 3) até que ocorresse a transição da CSA EV para VO, ou que houvesse impossibilidade de coleta por algum dos motivos mencionados.

Assim, a coleta das amostras de sangue foi realizada em 16 sujeitos de cada grupo 24 horas após o início da infusão da CSA (momento 1). No momento 2 esse número reduziu para 12 sujeitos no grupo A, e o grupo B permaneceu com os 16. Na coleta realizada após 14 dias (momento 3) contou-se com nove indivíduos no grupo A e 13 no grupo B. Finalmente, 21

dias após o início da infusão (momento 4) alguns pacientes ainda recebiam CSA endovenosa no CVC, sendo três no grupo A e quatro no grupo B (tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição dos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas segundo grupo do estudo e momento da coleta. Ribeirão Preto, 2013

	Grupo A	Grupo B
	n	n
Momento 0	16	16
Momento 1	16	16
Momento 2	12	16
Momento 3	09	13
Momento 4	03	04

Considerando o metabolismo hepático do medicamento, assim como seu potencial de causar nefrotoxicidade, foi feito o acompanhamento das funções renal e hepática ao longo do período de coleta de dados.

Para tal, inicialmente foi considerado o último valor de cada um dos parâmetros avaliados disponível antes do início da infusão da CSA, sendo esse considerado como valor basal, e depois verificado nos dias de coleta das amostras para dosagem sérica de CSA. Caso o exame não estivesse disponível no dia, foi considerada a média dos dois valores mais próximos obtidos, sendo um antes e um após o dia da coleta.

Na tabela 5 são apresentados os valores séricos de Ur, Cr, BT, BD, TGO, TGP, GGT e FA. Como referência para análise desses indicadores adotou-se os valores de normalidade indicados pelo laboratório de análises clínicas da instituição onde o estudo e os exames foram realizados, sendo eles: Ur: 10 a 50 mg/dL; Cr: 0,7 a 1,5 mg/dL; TGO: até 38 U/L; TGP: até 41 U/L; GGT: 11 a 50 U/L; FA: 65 a 300 U/L; BT: 0,2 a 1,2 mg/dL; BD: até 0,3 mg/dL.

Em relação à dosagem de Ur, verifica-se que essa se manteve no intervalo de normalidade na maioria dos casos, sendo que em ambos os grupos havia um sujeito com dosagem aumentada previamente ao início da CSA e que permaneceu alterada no momento 1 da coleta; e nos dois casos a coleta dos dados foi interrompida antes do momento 2.

Sobre a dosagem de Cr, no grupo A apenas um paciente apresentou piora da função renal, sendo responsável pelo aumento desse metabólito no momento 4. Essa piora foi associada aos efeitos da CSA e, após redução da dose infundida, houve resolução do quadro. No grupo B não foram observadas alterações.

Para a avaliação da função hepática foram consideradas as dosagens séricas de BT, BD, TGO, TGP GGT e FA.

Quando observadas a BT e BD, no grupo A, no momento 0 um sujeito já apresentava elevação decorrente da toxicidade ocasionada pelo regime de condicionamento, e outros dois tiveram elevação no momento 1 por apresentarem incompatibilidade ABO menor com o doador, quadro que se resolveu espontaneamente. Uma situação igual a essa ocorreu no grupo B, porém com aumento mais importante da BT no momento 2.

A respeito da concentração sérica de TGO e TGP, houve alteração da média dos valores observados e/ou do limite máximo apresentado por pacientes de ambos os grupos, sendo que nos dois grupos havia pacientes com alterações pré-existentes ao regime de condicionamento e ao uso da CSA, e em nenhum caso as alterações detectadas no período pós-transplante imediato foram associadas a problemas relacionados à dosagem sérica do medicamento ou aos seus efeitos.

Da mesma forma, foram detectadas alterações na concentração sérica de GGT em todos os momentos da coleta, em ambos os grupos, sendo elas pré-existentes ou não relacionadas a eventos específicos durante o período do estudo.

Ao avaliar a FA, sujeitos dos dois grupos a apresentaram fora dos limites de normalidade, embora não tenha havia significado clínico relevante e a resolução espontânea do quadro tenha ocorrido na maioria dos casos, com exceção de um sujeito que faleceu em virtude de quadro infeccioso e insuficiência renal aguda.

Ao comparar a média das concentrações séricas desses elementos, entre os grupos e nos diferentes momentos de coleta, não foram observadas diferenças significativas ($p > 0,05$).

Assim como as comorbidades, a ocorrência de complicações entre os sujeitos, durante o período no qual foram acompanhados neste estudo, foi bastante diversificada, sendo constatados 28 tipos de complicações distintas decorrentes tanto do regime de condicionamento quanto do transplante em si.

A principal foi a neutropenia febril, acometendo 24 sujeitos (75%), sendo que em 87,5% o foco infeccioso foi identificado. Dos 21 focos identificados, em sete (33,33%) as vias aéreas superiores e/ou inferiores foram acometidas.

Em seguida, as complicações mais incidentes foram relacionadas ao trato gastrointestinal, sendo que 59,37% apresentaram mucosite variando do grau I ao III de acordo com a classificação apresentada pela OMS.

Tabela 5 – Indicadores de função renal e hepática segundo grupo do estudo e momento da coleta. Ribeirão Preto, 2013

Grupo	Momento da coleta	Ur*	Cr*	BT*	BD*	TGO*	TGP*	GGT*	FA*
A	Momento 0								
	Média (DP)	32,5 (18,7)	0,7 (0,2)	0,8 (0,8)	0,3 (0,6)	19,2 (9,3)	35,7 (22,7)	96,6 (99,6)	189,3 (64,0)
	Mediana	25,5	0,7	0,6	0,2	17,0	33,5	54,0	185,5
	Variação	15,0 – 84,0	0,4 – 1,2	0,1 – 3,5	0,1 – 1,3	4,0 – 37,0	8,0 – 87,0	17,0 – 417,5	98,0 – 357,0
	Momento 1								
	Média (DP)	32,1 (16,9)	0,7 (0,2)	0,9 (0,7)	0,4 (0,3)	23,6 (12,8)	40,4 (25,6)	105,6 (100,5)	190,1 (63,6)
	Mediana	24,0	0,7	0,6	0,2	18,5	40,5	71,2	175,5
	Variação	17,0 – 74,0	0,4 – 1,3	0,4 – 3,2	0,1 – 1,3	7,0 – 49,0	9,0 – 92,5	20,0 – 417,5	110,5 – 360,0
	Momento 2								
	Média (DP)	25,7 (9,9)	0,7 (0,2)	0,9 (0,4)	0,4 (0,2)	34,6 (29,8)	60,9 (63,2)	89,2 (63,2)	197,2 (69,7)
	Mediana	24,0	0,7	0,8	0,3	26,0	34,3	54,7	183,2
	Variação	12,0 – 41,0	0,5 – 1,0	0,3 – 1,4	0,1 – 0,8	7,0 – 112,0	9,4 – 219,8	36,0 – 187,5	129,0 – 379,5
	Momento 3								
	Média (DP)	20,7 (6,3)	0,8 (0,2)	0,8 (0,3)	0,3 (0,1)	20,7 (12,0)	48,0 (36,7)	64,2 (40,8)	186,2 (25,7)
	Mediana	16,0	0,8	0,8	0,3	14,4	36,0	54,0	188,2
	Variação	14,0 – 30,0	0,4 – 1,8	0,3 – 1,1	0,1 – 0,4	12,0 – 47,6	12,5 – 114,0	30,0 – 152,5	140,7 – 225,5
B	Momento 0								
	Média (DP)	31,2 (10,7)	0,7 (0,2)	0,4 (0,3)	0,1 (0,1)	23,0 (16,0)	45,2 (40,3)	96,8 (93,9)	171,8 (55,0)
	Mediana	28,5	0,6	0,4	0,1	18,5	29,0	64,2	164,0
	Variação	13,0 – 52,0	0,3 – 1,0	0,2 – 1,2	0,1 – 0,4	8,0 – 61,2	12,5 – 154,0	27,0 – 405,0	97,5 – 316,0
	Momento 1								
	Média (DP)	32,9 (11,1)	0,7 (0,2)	0,6 (0,3)	0,2 (0,1)	24,3 (22,2)	52,1 (60,1)	113,1 (117,2)	187,3 (58,9)
	Mediana	31,0	0,6	0,5	0,2	15,5	29,7	79,5	181,0
	Variação	15,0 – 48,0	0,4 – 1,1	0,2 – 1,2	0,1 – 0,4	8,0 – 84,0	11,0 – 259,0	26,0 – 523,0	109,0 – 316,0
	Momento 2								
	Média (DP)	24,2 (8,5)	0,7 (0,2)	0,7 (0,5)	0,3 (0,3)	29,7 (23,4)	47,8 (51,1)	141,2 (146,6)	219,7 (109,2)
	Mediana	21,5	0,7	0,6	0,2	22,0	32,2	106,0	191,2
	Variação	10,0 – 37,0	0,4 – 1,3	0,3 – 2,3	0,1 – 1,4	8,0 – 103,0	11,0 – 218,0	27,0 – 641,0	115,0 – 510,5
	Momento 3								
	Média (DP)	21,3 (8)	0,8 (0,2)	0,7 (0,4)	0,3 (0,3)	24,3 (15,2)	31,1 (17,9)	140,2 (137,1)	253,8 (168,9)
	Mediana	19,0	0,7	0,6	0,2	21,0	31,0	97,0	186,0
	Variação	9,0 – 40,0	0,6 – 1,1	0,3 – 1,4	0,1 – 0,8	7,0 – 59,0	11,5 – 70,6	21,5 – 528,5	121,0 – 705,0

BD: bilirrubina direta; BT: bilirrubina total; Cr: Creatinina; FA: fosfatase alcalina; GGT: gama glutamil transferase; TGO: transaminase glutâmico oxalacética; TGP: transaminase glutâmico pirúvica; Ur: uréia. *Valores de referência: Ur: 10 a 50 mg/dL; Cr: 0,7 a 1,5 mg/dL; TGO: até 38 U/L; TGP: até 41 U/L; GGT: 11 a 50 U/L; FA: 65 a 300 U/L; BT: 0,2 a 1,2 mg/dL; BD: até 0,3 mg/dL.

5.2 Dosagem sérica de ciclosporina

Em relação à coleta realizada no momento 0 (coleta basal), em todas as amostras foi observada ausência de CSA.

Para a análise dos dados foram considerados os três primeiros momentos de coleta; e os dados referentes ao momento 4 não foram considerados, pois o pequeno número de sujeitos impossibilitou a análise estatística.

Visando uma apresentação mais clara dos dados, optou-se por iniciar a descrição dos resultados respondendo primeiramente aos objetivos secundários, que dizem respeito às análises realizadas para cada um dos grupos isoladamente, e a partir daí é que foram explorados os resultados que respondem aos objetivos geral e específico do estudo.

Na tabela 6 é apresentada a dose de CSA infundida, em ambos os grupos, em cada momento da coleta. Conforme protocolo, todos os sujeitos iniciaram o medicamento endovenoso na dose de 3 mg/kg/dia. Ao longo do tempo foram necessários ajustes, e para tal levados em consideração a dosagem sérica obtida, condições clínicas do paciente e avaliação da função renal.

Tabela 6 - Dosagem de ciclosporina infundida (mg/kg/dia) em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas segundo grupo do estudo e momento da coleta. Ribeirão Preto, 2013

	Grupo A	Grupo B
Momento 0		
Média (DP)	3,0 (0)	3,0 (0)
Mediana	3,0	3,0
Variação	3,0 - 3,0	3,0 - 3,0
Momento 1		
Média (DP)	2,9 (0,2)	2,9 (0,1)
Mediana	3,0	3,0
Variação	2,3 - 3,0	2,7 - 3,0
Momento 2		
Média (DP)	2,9 (0,4)	2,9 (0,3)
Mediana	3,0	3,0
Variação	2,3 - 3,6	2,3 - 3,6
Momento 3		
Média (DP)	2,9 (0,5)	2,7 (0,5)
Mediana	3,0	3,0
Variação	2,0 - 3,9	1,9 - 3,6

DP: desvio padrão

Ao comparar, entre os grupos, as dosagens de CSA infundidas ao longo do tempo, não houve diferença ($p = 0,591$).

Na tabela 7 são apresentadas as dosagens médias de ciclosporina obtidas em cada uma das vias utilizadas e momentos de coleta, para cada um dos grupos.

Considerando a possível variação de $\pm 10\%$ do teste utilizado para a realização dos exames, percebe-se que os valores foram semelhantes quando consideradas a via periférica, a via não utilizada para infusão da CSA após descarte de 5 mL e essa mesma via após descarte de 10 mL. Ao contrário, quando verificada a via do CVC utilizada para infusão do medicamento, os valores são bastante elevados em relação às outras.

Tabela 7 - Dosagem sérica de ciclosporina (ng/mL) em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas segundo grupo de estudo, via e momento da coleta. Ribeirão Preto, 2013

Grupo	Momento da coleta	Via periférica	Via - CSA descarte 5 mL	Via - CSA descarte 10 mL	Via + CSA
A	Momento 1				
	Média (DP)	299,9 (112,4)	326,5 (115,2)	322,6 (111,6)	1314,5 (220,0)
	Mediana	323,7	342,3	346,7	1469,4
	Variação	57,7 – 464,0	85,6 – 488,9	92,0 – 475,1	915,8 – 1500,0
	Momento 2				
	Média (DP)	407,9 (107,0)	469,7 (140,0)	451,9 (152,6)	1404,3 (188,5)
	Mediana	397,9	466,9	412,7	1500,0
	Variação	276,9 – 677,2	303,8 – 828,8	295,8 – 836,7	917,1 – 1500,0
	Momento 3				
	Média (DP)	429,1 (144,2)	463,9 (114,1)	440,5 (104,7)	1459,5 (106,4)
	Mediana	412,6	450,2	455,1	1500,0
	Variação	303,3 – 793,8	322,7 – 709,0	308,3 – 657,4	1177,4 – 1500,0
B	Momento 1				
	Média (DP)	285,4 (97,2)	303,3 (110,7)	306,1 (151,5)	1317,5 (237,6)
	Mediana	279,2	275,9	249,9	1500,0
	Variação	103,1 – 434,5	125,4 – 581,7	141,9 – 793,8	817,8 – 1500,0
	Momento 2				
	Média (DP)	358,0 (110,1)	411,3 (116,0)	385,3 (108,9)	1345,7 (270,3)
	Mediana	361,6	424,8	394,1	1500,0
	Variação	225,6 – 651,9	218,0 – 577,1	241,7 – 581,1	528,7 – 1500,0
	Momento 3				
	Média (DP)	352,6 (112,9)	405,0 (140,0)	385,8 (146,6)	1395,6 (187,8)
	Mediana	362,1	434,3	398,9	1500,0
	Variação	131,2 – 530,9	182,6 – 588,1	154,5 – 704,2	906,4 – 1500,0

Via + CSA: via do cateter venoso central utilizada para a infusão de ciclosporina endovenosa; Via – CSA: via do cateter venoso central não utilizada para a infusão de ciclosporina endovenosa.

Atendendo aos objetivos secundários 1 e 2 (comparar as dosagens séricas de CSA em amostras obtidas por meio de três diferentes vias – acesso venoso periférico, via do cateter utilizada para a infusão da CSA e via do cateter não utilizada para a infusão da CSA; e verificar se existe diferença na dosagem sérica de CSA obtida através da via do CVC não utilizada para a infusão da CSA quando empregado o volume de descarte de 5 mL ou de 10 mL, em cada grupo) inicialmente foram realizadas análises intra sujeitos.

Em ambos os grupos e independente do momento de coleta, houve diferença significativa ($p < 0,0001$) entre as dosagens séricas obtidas na amostra coletada através da via do CVC utilizada para a infusão da CSA e nas demais vias (periférica e via do CVC livre do medicamento após descarte de 5 e de 10 mL).

Quando comparadas, em ambos os grupos e nos três momentos de coleta, as dosagens obtidas em acesso periférico e via do CVC não utilizada para infusão após descarte de 5 e de 10 mL, e também entre as dosagens obtidas por meio da via do CVC não utilizada para a infusão após serem empregados os dois volumes de descarte, não foram encontradas diferenças (tabela 8).

Tabela 8 – Resultados das comparações entre as dosagens séricas de ciclosporina obtidas em amostras coletadas em diferentes vias segundo grupo do estudo e momento da coleta (valor de p). Ribeirão Preto, 2013

Grupo	Momento da coleta	Via periférica x	Via periférica x	Via – CSA
		Via – CSA descarte 5 mL	Via – CSA descarte 10 mL	Descarte 5 mL x Descarte 10 mL
A	Momento 1	0,28	0,25	0,94
	Momento 2	0,20	0,41	0,66
	Momento 3	0,45	0,74	0,67
B	Momento 1	0,46	0,54	0,90
	Momento 2	0,12	0,40	0,48
	Momento 3	0,18	0,44	0,58

Via + CSA: via do cateter venoso central utilizada para a infusão de ciclosporina endovenosa; Via – CSA: via do cateter venoso central não utilizada para a infusão de ciclosporina endovenosa.

Quanto ao objetivo secundário 3 (verificar se existe diferença nas medias das dosagens de CSA, em cada via de acesso, 24 horas, sete dias e 14 dias depois do início da administração da CSA, em cada grupo), os dados evidenciam que a via utilizada para a infusão do medicamento manteve uma dosagem sérica constante quando comparados os distintos momentos de coleta.

Já na via periférica e na via utilizada para infusão após descarte de 5 mL e de 10 mL houve aumento significativo da dosagem sérica de CSA obtida do momento 1 para o momento 2. Do momento 2 para o 3 a dosagem permaneceu constante nas três vias (tabela 9).

Tabela 9 – Resultados das comparações entre as dosagens séricas de ciclosporina obtidas em amostras coletadas em uma mesma via, em diferentes momentos da coleta (valor de *p*).
Ribeirão Preto, 2013

Grupo	Momentos comparados	Via + CSA	Via periférica	Via – CSA	Via – CSA
				Descarte 5 mL	Descarte 10 mL
A	Momentos 1 e 2	0,70	0,00	0,00	0,00
	Momentos 1 e 3	0,45	0,00	0,00	0,00
	Momentos 2 e 3	0,70	0,73	0,98	0,95
B	Momentos 1 e 2	0,91	0,01	0,00	0,00
	Momentos 1 e 3	0,77	0,05	0,01	0,03
	Momentos 2 e 3	0,85	0,46	0,43	0,48

Via + CSA: Via do cateter venoso central utilizada para a infusão da ciclosporina; Via – CSA: via do cateter venoso central não utilizada para a infusão de ciclosporina endovenosa.

Com o intuito de verificar o efeito do tempo transcorrido entre a interrupção da infusão de CSA e a coleta das amostras de sangue na dosagem sérica do medicamento, em relação à via utilizada para a coleta e ao volume de descarte empregado (objetivo geral), foram realizadas as análises entre os grupos.

Na tabela 10 observa-se que, quando comparadas as dosagens obtidas em cada uma das vias de acesso, não houve influência do tempo.

Tabela 10 – Resultados das comparações, entre os grupos, das dosagens séricas de ciclosporina obtidas em amostras coletadas na mesma via, em diferentes momentos da coleta (valor de *p*). Ribeirão Preto, 2013

Momentos de coleta	Via + CSA	Via periférica	Via – CSA	Via – CSA
			Descarte 5 mL	Descarte 10 mL
Momento 1	0,64	0,55	0,40	0,34
Momento 2	0,52	0,22	0,23	0,19
Momento 3	0,44	0,06	0,11	0,10

Via + CSA: Via do cateter venoso central utilizada para a infusão da ciclosporina; Via – CSA: via do cateter venoso central não utilizada para a infusão de ciclosporina endovenosa.

Também foi empregada a análise entre os grupos com o objetivo de comparar as médias das diferenças quanto aos valores de CSA sérica obtidos por acesso venoso periférico e via do CVC não utilizada para a infusão do medicamento com descarte de 5 mL; acesso

venoso periférico e via do CVC não utilizada para a infusão do medicamento com descarte de 10 mL; e através da via do CVC livre da infusão do medicamento após descarte de 5 mL e de 10 mL, quando o sangue é coletado imediatamente após a interrupção da infusão da CSA e cinco minutos após a interrupção (objetivo específico).

Não houve diferença quando se aguarda cinco minutos entre a interrupção da infusão do medicamento e a coleta das amostras de sangue, em comparação às dosagens obtidas imediatamente após a interrupção da infusão (tabela 11).

Tabela 11 – Resultados das análises, entre grupos, quando comparadas as médias das diferenças entre as dosagens séricas de ciclosporina obtidas em amostras coletadas através de diferentes vias, segundo cada momento de coleta (valor de *p*). Ribeirão Preto, 2013

Momento da coleta	Via periférica x	Via periférica x	Via – CSA
	Via – CSA descarte 5 mL	Via – CSA descarte 10 mL	Descarte 5 mL x 10 mL
Momento 1	0,39	0,58	0,82
Momento 2	0,30	0,35	0,89
Momento 3	0,73	0,72	0,79

Via + CSA: via do cateter venoso central utilizada para a infusão de ciclosporina endovenosa; Via – CSA: via do cateter venoso central não utilizada para a infusão de ciclosporina endovenosa.

Na sequencia é realizada a discussão dos dados aqui apresentados.

6 Discussão

O TCTH alogênico com doadores HLA compatíveis, relacionados ou não, consiste em um procedimento estabelecido e potencialmente curativo utilizado no tratamento tanto de doenças malignas quanto benignas (SHIKARI; ANTIN; DANA, 2013), sendo empregado para uma ampla variedade de indicações ao redor do mundo, mas mais frequentemente em países com rendimento nacional bruto mais elevado, maiores gastos do governo com a saúde e maiores densidades populacionais (GRATWOHL et al. 2010).

Esse fato se dá em especial em virtude da complexidade do tratamento, o qual apresenta um custo elevado e requer a existência de centros adequadamente equipados para atender os pacientes em todas as suas necessidades e possíveis complicações oriundas dessa terapêutica.

Vão ao encontro dessa afirmação os dados apresentados por Gratwohl et al. (2010), que nos mostra em um survey realizado com 1327 centros de TCTH de 71 países pertencentes aos cinco continentes, que o continente europeu é o maior responsável pela realização desse tipo de procedimento (48%). Quando se avalia a contribuição de cada país, os Estados Unidos foram os responsáveis pelo maior número de procedimentos, representando 29,9% do total.

O Brasil, embora ainda considerado um país em desenvolvimento, já vem contribuindo para o aumento das estatísticas relacionadas ao transplante. Como exemplo, no ano de 2009, foram realizados no país 1435 procedimentos, entre autólogos e alogênicos (ABTO, 2009). Em 2012 este número foi de 1753 procedimentos (ABTO, 2012), sendo 630 transplantes alogênicos e 1123 autólogos, os quais foram realizados por 48 equipes transplantadoras, representando um aumento de 22,2%. Até setembro de 2013 o número de transplantes já era de 1187 procedimentos (ABTO, 2013).

Conforme visto, o centro no qual este estudo foi desenvolvido foi responsável pela realização de transplantes alogênicos entre os anos de 2012 e 2013, sendo que 32 sujeitos adultos compuseram a amostra.

Em relação ao sexo, embora a distribuição tenha sido desigual entre os grupos, a maioria dos sujeitos era do sexo masculino. Esses dados vão de encontro aos apresentados em outros estudos desenvolvidos com pacientes adultos submetidos ao TCTH alogênico, nos quais a porcentagem de homens variou de 56,52 a 63% (BRAGA, 2011; CASTANHO et al., 2011; LEE et al., 2011; PEREIRA et al., 2013).

Sobre a idade dos sujeitos, os dados também corroboram com a literatura no que tange à variação, que foi de 16 a 67 anos, e também à média, que foi de 36 a 39,5 anos nos estudos consultados (BRAGA, 2011; CASTANHO et al., 2011; GERULL et al., 2011; LEE et al., 2011; PEREIRA et al., 2013).

É fato que, dentre as patologias com indicação para realização do TCTH, as leucemias são relatadas como a principal indicação e, isoladamente, a LMA é a patologia responsável pelo maior número de procedimentos, seguida pela LLA (BRAGA, 2011; CASTANHO et al., 2011; GRATWOHL et al. 2010; GRATWOHL; BALDOMERO; PASSWEG, 2013; PASSWEG et al., 2013).

No entanto, assim como visto nesse estudo, outras doenças de base também apresentam indicação para realização do TCTH, estando entre elas desordens mielodisplásicas e mieloproliferativas, linfoproliferativas, defeitos metabólicos congênitos, deficiências imunes primárias e defeitos na hematopoese, como a anemia aplástica, dentre outros (GRATWOHL et al. 2010; PASSWEG et al., 2013; ZIEMER, 2013).

Apesar do aumento da disponibilidade de doadores de CTH não aparentados, a preferência ainda é dada aos doadores aparentados com compatibilidade HLA total, o que pode ser comprovado tanto por meio dos dados aqui apresentados quanto pelos disponíveis na literatura (BRAGA, 2011; GERULL et al., 2011).

Porém, considerando a menor miscigenação em algumas localidades, a chance de se encontrar doadores compatíveis não aparentados tem se tornado maior, como mostrado em um survey desenvolvido entre os centros de transplante europeus, que apresentaram uma taxa de utilização de doadores não aparentados de 53% (PASSWEG et al., 2013); e também em um survey que englobou 71 países e apontou o continente asiático como o que mais utilizou doadores não relacionados, mais especificamente o Japão (52%) (GRATWOHL et al. 2010).

É apontado na literatura que o número total de incompatibilidades HLA é fator de risco para falha de enxertia, ocorrência de DECH aguda e mortalidade tanto em pacientes com doenças neoplásicas de risco padrão quanto naqueles com doença avançada (alto risco) (PEREIRA et al., 2010), de forma que a seleção de doador com grau adequado de compatibilidade representa uma das estratégias essenciais para o sucesso do TCTH (PEREIRA et al., 2010).

Apesar dessa preferência, pode-se observar a utilização de doadores com incompatibilidades em algum dos locus analisados ou mesmo a realização de transplantes haploidênticos.

Em estudo desenvolvido com o intuito de avaliar os efeitos relacionados aos regimes de condicionamento de intensidade reduzida que incluiu 129 pacientes, a compatibilidade HLA total esteve presente em 74% dos casos, enquanto os 26% restantes apresentaram mismatch em um ou dois locus dos oito tipados (LEE et al., 2011).

Os transplantes haploidênticos se tornaram uma alternativa tendo em vista que a maioria dos indivíduos tem um parente que apresenta compatibilidade em pelo menos um haplótipo do HLA, sendo sua principal vantagem a disponibilidade quase imediata de doadores e manutenção da possibilidade de coletar posteriormente células adicionais a serem utilizadas na terapia, caso haja necessidade (BAYRAKTAR; LIMA; CIUREA, 2011).

A respeito da fonte de CTH, embora originalmente a medula óssea tenha sido amplamente utilizada, atualmente outras fontes como o SCUP e principalmente o sangue periférico têm sido utilizados, conforme aqui evidenciado. Esses dados mais uma vez vão de encontro aos apresentados na literatura (GERULL et al., 2011; GRATWOHL; BALDOMERO; PASSWEG, 2013; LEE et al., 2011; PASSWEG et al., 2013), sendo que as CTH originárias da medula óssea têm sido utilizadas em especial nos transplantes para desordens não malignas (GRATWOHL; BALDOMERO; PASSWEG, 2013).

Dentre as vantagens de utilização das CTH de sangue periférico encontram-se a diminuição da taxa de recidiva, melhor sobrevida global e sobrevida livre de doenças; embora a utilização das mesmas também esteja associada a um risco significativo de ocorrência de DECH, devendo ficar reservado a pacientes com doença avançada (SILLA et al., 2010).

Um exemplo de utilização das células originárias da medula óssea para os transplantes de desordens não malignas diz respeito à anemia falciforme, situação na qual também pode ser utilizado o SCUP (DALLE, 2013).

Nas últimas duas décadas, desde que foi pela primeira vez reportada em 1989, o uso de CTH provenientes de SCUP aumentou drasticamente e se tornou uma alternativa para 70% dos pacientes que não dispunham de doadores com compatibilidade HLA. Contudo, apesar de suas vantagens, em especial a menor incidência de DECH, há alguns complicadores, como a baixa contagem de células CD34+ em uma unidade de sangue de cordão que pode levar a falha de enxertia e ao risco aumentado de infecção decorrente do maior tempo de aplasia (DELANEY; BALLEEN, 2013). Ressalta-se que o antígeno CD34 consiste em uma glicoproteína presente nas células progenitoras hematopoéticas.

Outro ponto importante a ser considerado para o sucesso do transplante diz respeito ao regime de condicionamento empregado. Aqui, a maioria dos regimes utilizados apresentou o

quimioterápico fludarabina em sua combinação, seja com outros quimioterápicos e agentes imuno e/ou mielossuppressores, seja com irradiação corporal total.

O uso da fludarabina enquanto agente imunossupressor e mielossupressor tem aumentado devido à sua disponibilidade, acessibilidade e alta tolerabilidade mesmo em pacientes com idades mais avançadas, apresentando toxicidade mínima (AL-ZAHRANI et al., 2011; GEORGE et al., 2007).

Embora os regimes mieloablativos ainda sejam utilizados em um grande número de pacientes, em especial aqueles com doenças malignas agressivas, os de intensidade reduzida têm sido cada vez mais empregados (PASSWEG et al., 2013). A maioria dos protocolos atuais consiste em combinações de fludarabina com um agente alquilante (melfalan, ciclofosfamida ou bussulfano), combinados ou não ao uso de globulina anti-timócitos ou ao anticorpo anti-CD52 (CUTLER; BALLEEN, 2009; GYURKOCZA; REZVANI; STORB, 2010).

Tem sido relatado que a combinação de fludarabina e bussulfano, em substituição às combinações de bussulfano com ciclofosfamida ou irradiação corporal total, no caso da LMA, parece estar associada a menor toxicidade e eficácia equivalente aos outros regimes empregados (SILLA et al., 2010).

A respeito das comorbidades apresentadas pelos sujeitos, cabe destacar que a unidade em questão está inserida em um hospital universitário de grande porte e que tem como uma de suas características o desenvolvimento de pesquisas. É comum na unidade a internação de pacientes com características bastante variáveis, sendo que em sua maioria apresentam quadros clínicos mais graves quando comparados a pacientes internados em outras unidades que não apresentam essas particularidades.

A depender da fonte de CTH utilizada, a enxertia pode variar, ocorrendo em média 16 dias após a infusão e podendo demorar mais de 20 dias, em especial quando são CTH coletadas da medula óssea (BRAGA, 2011; PEREIRA et al., 2013). Tendo em vista que a enxertia das CTH de sangue periférico ocorre com maior rapidez, os sujeitos pertencentes ao grupo B tiveram a enxertia confirmada anteriormente aos do grupo A, que receberam principalmente células de medula óssea.

O sujeito submetido ao transplante haploidêntico teve falha da enxertia, a qual pode ser mediada por células T e natural killer do hospedeiro contra o doador ou por aloanticorpos doador específicos, sendo que a principal influência para a produção dos mesmos são as incompatibilidades HLA (TORRES et al., 2010).

Com o intuito de que o paciente já tenha a profilaxia contra DECH instituída e apresente níveis séricos do imunossupressor adequados no momento da infusão das CTH, o início da infusão da CSA tem sido iniciado, na maioria dos centros, no dia anterior à infusão, como pode ser aqui constatado e também em outros estudos (DUNCAN et al., 2010).

Lanini et al. (2009) desenvolveram um ECCR com o intuito de avaliar se a introdução precoce da CSA poderia melhorar os resultados do transplantes com doadores não relacionados, quando comparado ao início da infusão no D-1, em 152 crianças. O grupo experimental recebeu, do D-7 ao D-2, 1mg/kg/dia de CSA, e a partir do D-1 ambos os grupos passaram a receber a dose de 3mg/kg/dia, e também metotrexato. Não foi observada diferença em relação à incidência de DECH aguda estágios II-IV e de DECH crônica entre os grupos, evidenciando que o início precoce de CSA não melhorou os resultados pós-transplante em crianças com doadores não relacionados.

Devido ao dano às mucosas e trato gastrointestinal decorrente do regime de condicionamento, a literatura aponta que a administração de CSA EV deve ser mantida até que o paciente tenha condições de recebê-la VO (KIMURA et al., 2010), seja na forma de suspensão ou cápsulas.

Apesar da sugestão de alguns autores de que a transição, independente de o paciente já apresentar condições de receber a CSA VO, ocorra cerca de três semanas após o TCTH (KIMURA et al., 2010; OGAWA et al., 2004), tem sido encontrada ampla variação na literatura sobre quando a mesma ocorreu, com variação de 15 a 103 (MACHISHIMA et al., 2013) e média de 34 a 40 dias (KIMURA et al., 2010; MACHISHIMA et al., 2013).

Os dados do presente estudo nos mostram que a transição ocorreu no máximo 28 dias após o início do uso do imunossupressor, e em média poucos dias antes de se completar três semanas de uso.

Embora se esperasse que o motivo da interrupção da coleta dos dados fosse a transição da CSA para VO em todos os casos, também foram identificados outros motivos, sendo o principal a ocorrência de complicações agudas relacionadas ao CVC. Estudo realizado por Castanho et al. (2011) observou que de 57 cateteres analisados, 39% tiveram um período de permanência inferior a 30 dias, sendo o principal motivo de retirada a ocorrência de infecção.

Chama a atenção o fato de ter sido necessária a interrupção da coleta de dados em um caso por impossibilidade de coleta em acesso venoso periférico, motivo que também levou à exclusão de um sujeito ainda na fase de recrutamento.

Além disso, nos casos de pacientes portadores de doenças malignas e já submetidos a esquemas quimioterápicos anteriormente, a coleta foi dificultada, o que levou à necessidade,

em alguns momentos, de múltiplas punções em um mesmo indivíduo para que fosse possível obter a amostra de sangue necessária, assim como a utilização de agulhas com calibre inferior ao que havia sido inicialmente preconizado e julgado suficiente para a realização desse procedimento.

Quanto ao acompanhamento da função renal, destaca-se que a maioria dos fármacos é removida do organismo através da urina em sua forma inalterada ou como metabólitos polares. No entanto, as substâncias lipofílicas, que é o caso da CSA, não são eliminadas eficientemente. Por conseguinte, são, em sua maioria, metabolizadas a produtos mais polares, que são então eliminados; sendo seu efeito adverso mais comum e grave a nefrotoxicidade, que pode se tornar um fator limitante para o uso do medicamento (RANG et al., 2007).

Só foi observada alteração da função renal, quando comparada ao valor basal e relacionada ao uso da CSA, em um sujeito. Machishima et al. (2013) também não encontraram alterações significativas quando comparados dois grupos de pacientes submetidos ao TCTH, sendo que a disfunção renal foi considerada quando houve uma elevação da creatinina sérica de uma vez e meia a duas vezes em relação ao valor basal.

Em estudo que comparou a infusão intermitente em duas doses diárias e a infusão contínua, foi observado que essa alteração foi significativamente maior no primeiro grupo ($p < 0,0001$), levando a hipótese de que a nefrotoxicidade pode estar relacionada à velocidade de infusão do medicamento (OGAWA et al., 2004).

A função hepática se refere ao conjunto de elementos dosados no sangue que fornecem indicações sobre o funcionamento do fígado e vias biliares. No entanto, é importante considerar que a maioria desses exames fornece apenas evidências indiretas em relação à integridade hepática (GOLDMAN; AUSIELLO, 2010).

Machishima et al. (2013) relatam que em seu estudo a disfunção hepática foi considerada quando houve uma elevação de BT de duas vezes em relação ao valor basal. Em nosso caso, embora a elevação tenha ocorrido, a mesma foi relacionada à incompatibilidade ABO menor entre doador e receptor.

Na incompatibilidade ABO menor o doador apresenta isoaglutininas capazes de reagir com antígenos eritrocitários do sistema ABO expressos pelos eritrócitos do receptor, podendo ocorrer, por exemplo, hemólise aguda que leva ao aumento dos níveis de bilirrubina. Nesses casos deve ser considerada a desplasmatização da bolsa de CTH com o intuito de eliminar os anticorpos sobrenadantes (ORTEGA et al., 2004).

As duas principais transaminases presentes no organismo são a TGO e TGP. Presentes em várias células do corpo, elas apresentam-se em grande quantidade nos hepatócitos, que

quando lesados derramam essas enzimas na corrente sanguínea, com consequente aumento da concentração sérica. A TGO está presente também nas células dos músculos e coração, enquanto a TGP é encontrada quase exclusivamente nos hepatócitos, sendo por isso mais específica como indicativo de doenças do fígado (GOLDMAN; AUSIELLO, 2010).

Valores de TGO e TGP até três vezes maiores que o limite superior são inespecíficos e podem significar lesão de outros órgãos. Quando estão acima de 150 U/L sugerem fortemente lesão no fígado; e quando estão acima de 1000 U/L podem ser um indicativo de hepatite, inclusive medicamentosa (GOLDMAN; AUSIELLO, 2010).

Dos 32 pacientes avaliados, apenas um de cada grupo apresentou aumento de TGP acima de 150 U/L, sendo que um deles já manifestava alteração basal. Embora essa seja uma transaminase mais específica para avaliação da função hepática, outros fatores podem estar envolvidos, não sendo possível afirmar o papel da CSA.

A FA e GGT são as enzimas que se elevam quando há lesão de vias biliares por estarem presentes nas células desse local. No entanto, elas são menos específicas que a TGO e principalmente a TGP, pois estão presentes também em vários outros órgãos como coração, pâncreas, intestinos, ossos e placenta. Salienta-se que a FA pode estar particularmente elevada nos distúrbios ósseos e na presença de doenças malignas que não nos ossos e no fígado. Em geral, o que sugere lesão das vias biliares é a elevação concomitante de FA e GGT; sendo que o uso de alguns medicamentos pode levar a esse aumento (GOLDMAN; AUSIELLO, 2010).

A maioria dos pacientes apresentou níveis elevados de GGT, no entanto, além do aumento já estar presente antes do uso da CSA, ele não foi associado a eventos específicos e nem tampouco à elevação concomitante da FA, embora esta tenha ocorrido em alguns casos.

Em suma, apesar da ocorrência de algumas alterações séricas, nenhum dos pacientes apresentou quadros clínicos que merecessem maior atenção associados às alterações identificadas.

Houve ampla variação de complicações apresentadas pelos pacientes, sendo elas relacionadas principalmente ao regime de condicionamento. A principal foi a neutropenia febril, seguida da mucosite variando dos graus I ao III conforme classificação da OMS (WHO, 1979).

Desde o advento dos transplantes alogênicos no final da década de 1950, a DECH e as infecções se configuram como as complicações mais comuns e limitadoras para o sucesso dos transplantes (ZIEMER, 2013).

Conforme apontado por Bellesso (2013) em revisão da literatura, o risco de ocorrência de infecção está associado à intensidade e duração da neutropenia, sendo o seu manejo um

desafio na prática clínica. Usualmente os pacientes neutropênicos com infecção podem apresentar sinais e sintomas inespecíficos ou específicos a depender do órgão/sistema acometido, sendo que em algumas situações a única manifestação é a febre. Nesta revisão também foi verificado que as taxas de mortalidade associadas à neutropenia febril podem ser altas, chegando a mais de 40% quando somados os pacientes de baixo e de alto risco; sendo que o custo associado ao tratamento desses quadros pode variar de US\$2.000 a US\$11.000.

A mucosite bucal é uma complicação que frequentemente se manifesta nessa clientela e é considerado um problema grave em decorrência das altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia empregadas no regime de condicionamento, sendo apontada neste estudo uma incidência de 71,4% (VAGLIANO et al., 2011).

Apesar de não manifestada pelos pacientes na fase de coleta de dados, A DECH aguda consiste em outra possível complicação, podendo surgir até 100 dias após a realização do procedimento.

Vale lembrar que duas formas clínicas principais da DECH estão estabelecidas, cada uma com duas categorias. A DECH aguda clássica (lesões máculo-papulosas, náusea, vômitos, anorexia, diarreia, íleo paralítico ou hepatite colestática) ocorre antes dos 100 dias após o TCTH ou infusão de linfócitos, e a DECH aguda tardia, persistente ou recorrente (alterações da DECH aguda clássica, sem sinais diagnósticos ou distintos da DECH crônica) ocorre em torno dos 100 dias após o TCTH ou infusão de linfócitos do doador (frequente após retirada da imunossupressão). A DECH crônica clássica não apresenta características da DECH aguda e, na síndrome de sobreposição, as manifestações de ambas aparecem juntas (BOUZAS et al., 2010).

Ressalta-se que, de acordo com os consensos mais modernos, para a classificação da DECH em aguda ou crônica devem ser levadas em consideração principalmente as manifestações clínicas, e não apenas o momento do transplante no qual elas ocorrem (SHIKARI; ANTIN; DANA, 2013).

Além da profilaxia, a CSA pode ser utilizada para o tratamento de DECH tanto em sua forma aguda quanto crônica, normalmente associada ao uso de outros medicamentos (BOUZAS et al., 2010).

Como apontado por Duncan et al. (2010), apesar de ser utilizada há mais de 30 anos, até hoje não há consenso em relação a melhor forma e dose a ser administrada, dosagem sérica esperada e também quanto à melhor maneira de monitorar a concentração desse medicamento em receptores de CTH.

Na unidade em questão, com raras exceções, a CSA é iniciada no D-1 do transplante, na dosagem de 3mg/kg/dia, dividida em duas infusões de 12h; e a coleta das amostras para dosagem sérica é realizada duas vezes por semana, ou mais caso se julgue necessário. Possíveis alterações na quantidade administrada são realizadas de acordo com os valores séricos, funções renal e hepática, e condições clínicas do paciente. Além da CSA, é empregado o metotrexate em infusões rápidas, em dias pré-determinados.

Outros trabalhos também mencionam a utilização de 3 mg/kg/dia em infusões contínuas (KIMURA et al., 2010; MACHISHIMA et al., 2013), além de infusões curtas de metotrexate nos D+1, +3, +6 e +11; porém não apontam o momento ideal para a coleta das amostras para dosagem sérica do medicamento quando o mesmo é administrado através do CVC e esse mesmo dispositivo é utilizado para a coleta.

Em estudo realizado com o intuito de verificar as taxas de rejeição e níveis de CSA em pacientes que utilizaram regimes de condicionamento não mieloablativos, a CSA era infundida na dose de 3 mg/kg/dia, dividida em duas doses diárias; sendo que a dosagem sérica de CSA esperada era de 200 ng/mL. Caso os níveis estivessem acima do citado, o ajuste da dose administrada era realizado apenas se fosse observada alguma toxicidade relacionada ao medicamento, como nefrotoxicidade e hipertensão (GERULL et al., 2011).

No que tange aos resultados apresentados neste estudo quando realizadas as comparações em cada um dos grupos de forma distinta, pode-se observar que realmente a via do CVC utilizada para infusão da CSA apresenta concentração do medicamento significativamente superior às demais, não sendo recomendada sua utilização para a coleta das amostras de sangue, corroborando com o que é defendido por outros autores (BUSCA et al., 1994; DONNELLY; BLIJLEVEN, SCHATTENBERG, 2003; GARBIN et al., 2012; SENNER et al., 2005).

Sobre a comparação entre as dosagens obtidas no sangue coletado em acesso venoso periférico e através da via do CVC não utilizada para a infusão do medicamento, a qual consiste ainda em ponto de muitas divergências, não foram observadas diferenças significativas, enfatizando-se que as variações percebidas encontravam-se no limite de $\pm 10\%$ inerente ao teste utilizado para a realização das dosagens séricas.

Apesar das controvérsias apontadas na introdução do presente trabalho, os resultados alcançados são apoiados pelos de Busca et al. (1994) e Garbin et al. (2012); autores que desenvolveram estudos semelhantes a este com crianças e adultos, respectivamente, submetidos ao TCTH e portadores de um CVC de silicone; e também não encontraram

diferenças significativas nas dosagens obtidas nas amostras de sangue coletadas nas duas vias citadas.

Suspeitando-se da possibilidade de maior impregnação de CSA nas vias do CVC ao longo do tempo, essa avaliação foi realizada para todas as vias entre os distintos momentos de coleta. Com exceção da via utilizada para a infusão do fármaco, que apresentou dosagem alta e constante desde o início, nas demais a dosagem só foi menor no momento 1 que ocorreu 24 horas após o início da infusão. Depois de atingido o nível sérico esperado, inclusive nas amostras coletadas em acesso venoso periférico, o mesmo se manteve constante ao longo do tempo; descartando a possibilidade de impregnação na via do CVC livre da infusão de CSA ao longo do tempo.

Tendo como um dos objetivos identificar a existência de correlações entre a dosagem sérica de CSA e as taxas de rejeição do enxerto, Gerull et al. (2011) verificaram a dosagem sérica no D+1, +8, +14 e +28; sendo que as médias encontradas se mantiveram constantes em todos os momentos. Contudo, deve-se observar que os autores realizaram a primeira coleta após 48 e não 24 horas do início da infusão.

Apesar dos resultados positivos acima mencionados, Garbin et al. (2012) citam que em algumas coletas a dosagem obtida da via não utilizada para infusão estava acima do nível terapêutico, suspeitando-se que possa ter ocorrido contaminação durante a coleta da amostra. Um dos aspectos pensados foi a possibilidade de o descarte de 5 mL empregado não ter sido suficiente.

Frente a esse dado optou-se pela comparação das dosagens após descarte de 5 e também de 10 mL de sangue antes da coleta da amostra de sangue ser realizada, situação na qual mais uma vez não foram identificadas diferenças.

Na prática da maioria dos centros de transplante o método de descarte de 5 mL é o empregado para a coleta das amostras de sangue através do CVC, independente do exame a ser realizado. Em apenas um survey também é relatado que não foram encontradas variações significativas quando desprezados 5 ou 10 mL de sangue antes da coleta da amostra (CAUDELL; ADAMS, 1990).

Assim, considerando que esses pacientes apresentam a hematopoese comprometida e necessitam de transfusões sanguíneas frequentes, além da necessidade de coleta de volumes de sangue para diversos outros exames, quanto menor o volume de sangue a ser descartado, menores seriam os riscos e maiores os benefícios acarretados ao paciente.

Desta forma, uma alternativa seria seguir o já mencionado por Frey (2003), descartando-se pelo menos três vezes o volume do cateter, sendo que esse precisaria ser

calculado para cada paciente após a secção do dispositivo para implante. Caso não seja possível a realização do cálculo, tendo em vista que, em um adulto portador de um cateter de Hickman o volume passa a ser em média de 1,5 mL, os 5 mL aqui recomendados para o descarte são suficientes.

Tendo em vista o maior diferencial e principal objetivo deste estudo que foi verificar a influência do tempo transcorrido entre a interrupção da infusão do medicamento e a coleta das amostras de sangue quando a infusão é realizada continuamente, novamente não foram encontradas variações significativas quando comparadas as dosagens obtidas, na mesma via, entre os grupos; e também nas comparações das distintas vias entre si e entre os grupos.

Esse objetivo foi baseado na possibilidade de haver uma maior concentração de CSA próximo à extremidade do CVC inserida no vaso, levando à contaminação da amostra coletada caso não houvesse tempo suficiente para sua circulação (GARBIN et al., 2012).

Busca et al. (1994) desenvolveram um estudo com crianças submetidas ao TCTH no qual as amostras eram coletadas simultaneamente do acesso periférico e através das vias do cateter de Hickman. A infusão da CSA poderia ocorrer em 12, 18 ou 24 horas, de forma que a coleta das amostras era realizada 12 horas, 6 horas ou 30 minutos após a interrupção da administração; sendo que não foi observada influência do tempo transcorrido entre o término da infusão do medicamento e o momento da coleta do sangue.

Ao contrário, Senner et al. (2005) realizaram um estudo com crianças portadoras de um cateter de silicone, no qual observaram que, no caso de infusão contínua e coleta das amostras de sangue imediatamente após a interrupção da infusão, a dosagem observada foi significativamente maior do que a obtida em acesso venoso periférico, recomendando então a coleta das amostras de sangue em acesso venoso periférico quando se tratar de infusão contínua do medicamento.

Apesar de relatarem a realização de infusões contínuas, KIMURA et al. (2010) e MACHISHIMA et al. (2013) não discutem aspectos relacionados ao momento ideal para a coleta das amostras para dosagem sérica do medicamento quando o mesmo é administrado através do CVC e esse mesmo dispositivo é utilizado para a coleta.

Mais um ponto a ser considerado é que, como o cálculo da dosagem infundida é feito com base no peso do paciente, aqueles mais pesados têm maior quantidade do medicamento sendo administrada e consequentemente entrando em contato com as paredes internas do cateter, o que poderia ser uma variável confundidora. No entanto, não houve diferença relacionada ao peso dos sujeitos entre os grupos.

Assim, com base nos resultados apresentados, desde que seja mantida uma via do CVC exclusiva para a infusão do medicamento e que a técnica empregada para a coleta das amostras, utilizando o descarte de 5 mL de sangue, seja realizada conforme preconizado, a via do CVC não utilizada para a infusão da CSA pode ser utilizada para a coleta das amostras, imediatamente após a interrupção da infusão.

Para tal, considera-se de extrema importância a adequada capacitação dos membros da equipe de enfermagem responsáveis por essa atividade, a fim de garantir a uniformização do procedimento e a segurança dos resultados alcançados, os quais guiarão a conduta clínica da equipe médica.

Frente aos dados apresentados pode-se afirmar que o CVC consiste em um dispositivo seguro para a coleta das amostras de sangue, reafirmando uma das indicações para seu uso - o acesso a amostras de sangue para o monitoramento de alguns parâmetros, em especial em pacientes oncológicos, nos quais ao acesso venoso é muitas vezes prejudicado e a necessidade de punções frequentes leva ao aumento da ansiedade do paciente (SCHIFFER et al., 2013).

Conclusões

7 Conclusões

A amostra foi composta prioritariamente por pacientes do sexo masculino (68,75%), com idade variando de 18 a 61 anos, sendo que a maioria (59,37%) teve indicação de realização do TCTH por ser portador de algum tipo de leucemia.

Os regimes de condicionamento mais utilizados foram os que utilizaram a fludarabina em sua combinação com outros quimioterápicos e/ou irradiação corporal total (71,87%).

Quanto às CTH, elas foram coletadas de doadores aparentados (84,37%), a fonte mais utilizada foi o sangue periférico (59,37%) e a compatibilidade HLA foi total na maioria dos casos (90,62%).

A infusão de CSA endovenosa foi iniciada no D-1 (87,50%), na dose 3 mg/kg/dia (100% dos sujeitos), e a transição para VO ocorreu em média no D+19.

Não foram observadas alterações significativas das funções renal e hepática que possam ser relacionadas ao uso da CSA e às dosagens séricas desse medicamento.

Previamente ao início da infusão foram coletadas amostras de sangue, atestando a ausência de CSA sérica ou impregnada no CVC nos 32 sujeitos.

As coletas foram realizadas nos 32 sujeitos depois de 24 horas do início da infusão; em 12 do grupo A e 16 do grupo B sete dias depois; e em nove do grupo A e 13 do B 14 dias após iniciado o uso do medicamento.

Os principais motivos que levaram à interrupção da coleta foram a transição da CSA para via oral (71,87%), retirada e/ou troca do CVC (12,50%) e desejo do paciente em interromper a participação no estudo (6,25%).

Quando realizada a comparação entre sujeitos de um mesmo grupo a fim de verificar se existiam diferenças quando comparados os valores das dosagens séricas de CSA em amostras de sangue obtidas em acesso venoso periférico e via do CVC livre do medicamento após descarte de 5 mL, não foram observadas diferenças significativas ($p > 0,05$), independente do grupo de estudo e do momento da coleta. O mesmo ocorreu quando realizada a comparação das dosagens obtidas através da via do CVC não utilizada para a infusão do medicamento após descarte de 5 ou de 10 mL de sangue.

Pelo contrário, quando comparada a dosagem na amostra de sangue obtida da via do CVC utilizada para a infusão do medicamento com as demais vias acima citadas, a diferença foi significativa em todos os casos e momentos da coleta ($p < 0,001$).

Ao verificar a existência de diferença nas médias das dosagens séricas de CSA, em cada via de acesso, 24 horas, sete dias e 14 dias depois do início da administração de CSA, em cada grupo, os dados evidenciaram que a via utilizada para a infusão do medicamento manteve uma dosagem sérica constante quando comparados os distintos momentos de coleta. Já na via periférica e na via utilizada para infusão após descarte de 5 mL e de 10 mL houve aumento significativo da dosagem sérica de CSA obtida do momento 1 para o momento 2. Do momento 2 para o 3 a dosagem permaneceu constante nas três vias

Com o intuito de comparar as médias das diferenças encontradas entre os valores séricos obtidos de acesso venoso periférico e via do CVC não utilizada para infusão da CSA com descarte de 5 mL; de acesso venoso periférico e via do CVC não utilizada para infusão da CSA com descarte de 10 mL; e da via livre da infusão da CSA comparando os dois volumes de descarte; assim como comparar os valores obtidos em cada uma das vias isoladamente, entre os grupos; mais uma vez não foram encontradas diferenças significativas ($p > 0,05$ em todos os casos).

Com base nos dados apresentados é possível concluir que: a via do CVC não utilizada para infusão da CSA é segura para ser utilizada na coleta das amostras de sangue para dosagem sérica desse fármaco; que o procedimento pode ser realizado imediatamente após a interrupção da infusão, desde que empregada a técnica adequada com descarte de 5 mL de sangue; e não é necessário manter o paciente por períodos prolongados sem a infusão do medicamento, especialmente quando se opta pela infusão contínua com o intuito de manter os níveis terapêuticos constantes.

Com a adoção desse procedimento evita-se que o sujeito, já tão fragilizado e submetido a um tratamento complexo, seja exposto a mais um procedimento doloroso, invasivo e associado ao estresse que é punção venosa periférica.

Um aspecto importante a ser considerado nesse contexto diz respeito à capacitação da equipe de enfermagem responsável pela realização do procedimento, de forma que o mesmo seja uniformizado entre os membros.

Limitações do estudo

8 Limitações do estudo

Os ECCR consistem em um tipo de delineamento capaz de gerar recomendações com evidências fortes, no entanto, assim como outros tipos de estudos, ele apresenta desvantagens e podem ser vivenciadas algumas limitações a depender dos aspectos estudados, como a população e as variáveis de interesse.

Dentre as limitações vivenciadas durante a concepção e desenvolvimento deste trabalho pode-se citar a pequena amostra. O estudo foi desenvolvido em um centro que, apesar de estar em expansão, ainda conta com pequeno número de leitos para a realização dos TCTH alogênicos quando considerado o longo período de internação desses pacientes, levando a uma reduzida quantidade de sujeitos elegíveis para o estudo.

Uma opção para sanar essa dificuldade seria a realização de um estudo multicêntrico, no entanto, a logística para sua realização seria dificultada em especial pela necessidade de uma grande equipe de pesquisadores e também pelas diferenças de rotinas e condutas existentes entre os centros, acarretando a necessidade de realizar padronizações entre os mesmos.

Uma segunda alternativa seria estender o tempo de coleta de dados, o que também não foi possível dado o período de tempo limitado para o desenvolvimento de um projeto de doutorado.

Por fim, é importante enfatizar o custo elevado desse tipo de estudo, de forma que pequenas amostras podem inclusive ser benéficas no sentido de traçar um panorama e dar um primeiro direcionamento para a realização de futuras investigações.

Outra limitação identificada se refere à dificuldade de coletar as amostras de sangue nas diferentes vias de forma simultânea, o que levaria à necessidade de três profissionais realizando a coleta de cada sujeito ao mesmo tempo.

Uma conduta adotada para minimizar esse problema foi a organização de todo o material a ser utilizado na coleta, de forma que todos os itens ficavam abertos e dispostos na ordem que seriam utilizados. Além disso, a veia utilizada para realizar a punção venosa era previamente avaliada e escolhida. Só depois de tomados esses cuidados a infusão da CSA era interrompida e dado seguimento à coleta das amostras de sangue propriamente dita.

Contudo, apesar das limitações, foi seguido todo o rigor metodológico proposto para o desenvolvimento do estudo, de forma que os dados obtidos são confiáveis e podem ser empregados tanto para o direcionamento de práticas clínicas quanto para o desenvolvimento

de futuras pesquisas, desde que utilizados com cautela, dado o reduzido número de sujeitos que compuseram a amostra.

Até então não temos conhecimento de outros estudos acerca desta temática que tenham adotado o método aqui apresentado ou desenvolvidos com um número significativo de sujeitos. Desta forma, acredita-se que os dados obtidos são relevantes e podem ser empregados para o direcionamento das práticas e condutas relacionadas à assistência ao paciente, adotadas nas unidades que realizam procedimentos dessa natureza, tanto pela equipe de enfermagem quanto médica.

*Implicações para a prática e para
futuras pesquisas*

9 Implicações para a prática e para futuras pesquisas

Com o desenvolvimento deste estudo, nosso principal objetivo não se restringe apenas a guiar a prática do profissional que realiza a coleta da amostra de sangue no sentido de facilitar sua prática ao poder utilizar um CVC para a coleta, desde que utilizada a técnica adequada. O principal objetivo é, além de garantir ao paciente uma assistência de alta qualidade e embasada em parâmetros fidedignos, possibilitar a ele um pouco mais de conforto e menos situações estressantes e de dor, frente a uma situação já tão desafiadora – e porque não dizer devastadora - como a que está passando.

Em relação ao desenvolvimento de futuras pesquisas, há algumas vertentes que poderiam ser pensadas a partir dos dados apresentados. Uma delas diz respeito à ampliação da amostra, de forma que sejam incluídos também crianças e adolescentes e assim possam ser estudados dados relacionados, por exemplo, a diferentes tamanhos e calibres de CVC, e até mesmo confeccionados com outros tipos de materiais.

Também seria interessante dar continuidade a coleta dos dados, mesmo depois de realizada a transição da CSA para VO, a fim de verificar questões relacionadas à impregnação do medicamento na via utilizada para sua infusão, dessa forma garantindo que não haverá erros relacionados à coleta de sangue para dosagem sérica do medicamento mesmo durante a administração VO.

Mais um aspecto a ser estudado são as possíveis alterações da dosagem sérica de CSA relacionadas às interações medicamentosas prováveis (IMP) com outros medicamentos empregados no TCTH.

A CSA é primariamente metabolizada pelo sistema enzimático P450 3A, com interações medicamentosas múltiplas resultantes. Essa propensão à interação medicamentosa contribui para significativa variabilidade na biodisponibilidade do fármaco (LAKE; BRIGGS; AKPORIAYE, 2010), particularmente em pacientes submetidos ao TCTH que fazem uso de uma ampla variedade de medicamentos (GUASTALDI; SECOLI, 2011).

Já está documentada a possível interação da CSA com uma gama de medicamentos (CAMPANA et al., 1996; GUASTALDI et al., 2011; GUASTALDI; SECOLI, 2011), mas Campana et al. (1996) apontam que qualquer interação que leve à modificação da concentração sérica da CSA é classificada como de importância clínica potencial, podendo resultar em rejeição, disfunção renal e outros efeitos indesejados. Dessa forma, faz-se

necessário explorar o fenômeno das interações medicamentosas entre esses pacientes (GUASTALDI; SECOLI, 2011).

Nesse contexto, considerando que esse fármaco apresenta índice terapêutico estreito e que em pacientes de TCTH, cuja alteração da biodisponibilidade dos medicamentos, causada muitas vezes pela coadministração de agentes, pode representar o sucesso ou falha terapêutica, é fundamental que o enfermeiro reconheça a importância de estabelecer, na prescrição diária do paciente, dentre as intervenções de enfermagem, as direcionadas a terapia farmacológica (FONSECA; SECOLI, 2008).

Para tanto, embora já existam alguns estudos publicados acerca das interações da CSA com outros agentes, é fundamental que o conhecimento seja aprofundado a fim de embasar as mudanças necessárias, garantindo desta forma a prestação de uma assistência altamente qualificada e livre de riscos.

Referências

Referências*

AL-ZAHRANI, H. et al Fludarabine-based conditioning chemotherapy for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acquired severe aplastic anemia. **Biology and Blood Marrow Transplantation**, v. 17, p. 717-22, 2011.

APPELBAUM, F. R. Hematopoietic-cell transplantation at 50. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 15, p. 1472-5, 2007.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO). **RBT – Registro Brasileiro de Transplantes**, ano XV, n. 4, 2009. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/rbt/anoXV_n4/index.aspx?idCategoria=2>. Acesso em: 12 mar. 2011.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO). **RBT – Registro Brasileiro de Transplantes**, ano XVIII, n. 4, 2012. Disponível em: <<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2012/rbt2012-parciall.pdf>>. Acesso em: 14 jan. 2014.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO). **RBT – Registro Brasileiro de Transplantes**, ano XIX, n. 3, 2013. Disponível em: <<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2013/ParcialRBT-3TRI%281%29.pdf>>. Acesso em: 14 jan. 2014.

AZEVEDO, W. Doença enxerto versus hospedeiro aguda A-GVHD. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Rio de Janeiro, v. 32, supl. 1, p. 16-21, 2010.

BASKIN, J. et al. Management of occlusion and thrombosis associated with long-term indwelling central venous catheter. **Lancet**, v. 374, p. 159-69, 2009.

BAYRAKTAR, U.D.; LIMA, M.; CIUREA, S.O. Advances in haploidentical stem cell transplantation. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 3, p. 237-41, 2011.

BELLESSO, M. Febrile neutropenia studies in Brazil – treatment and cost management based on analyses of cases. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Rio de Janeiro, v. 35, n. 1, p. 3-4, 2013.

*Para a formulação desta seção foram seguidas as normas da ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas. Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas da USP. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: documento eletrônico e impresso Parte I (ABNT)/ Sistema Integrado de Bibliotecas; Vania Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora... [et al]. – 2 ed. rev. ampl.—São Paulo: SIBI – USP, 2009, 102p.

BLAZAR, B. R.; MURPHY, W. J.; ABEDI, M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. **Nature Review Immunology**, v. 12, n. 6, p. 443-58, 2012.

BONASSA, E.M.A.; SANTANA, T.R.S. **Enfermagem em Terapêutica Oncológica**. 3rd ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

BOUZAS, L. F. S. et al. Diretrizes para o diagnóstico, classificação, profilaxia e tratamento da doença enxerto contra hospedeiro crônica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Rio de Janeiro, v. 32, supl. 1, p. 22-39, 2010.

BRAGA, F. T. M. M. **Enxaguatório bucal de *Chamomilla recutita* (camomila): preparo e aplicação na mucosite bucal**. 2011. 209f. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

BUSCA, A. et al. Monitoring of cyclosporine blood levels from central venous lines: a misleading assay? **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 16, p. 71-4, 1994.

CAMPANA, C. et al. Clinically significant drug interactions with cyclosporin. **Clinical Pharmacokinetic**, v. 30, n. 2, p. 141-79, 1996.

CASTANHO, L. C. et al. Motivos de retirada do cateter de Hickman em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas. **Acta Paulista de Enfermagem**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 2, p. 244-8, 2011.

CASTRO, R. C. F. Registros de ensaios clínicos e as consequências para as publicações científicas. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 42, n. 1, p. 31-5, 2009.

CAUDELL, K. A.; ADAMS, J. Cyclosporine administration practices on bone marrow transplant units: a national survey. **Oncology Nursing Forum**, v. 14, n. 4, p. 563-8, 1990.

CENTER FOR INTERNATIONAL BLOOD AND MARROW TRANSPLANT RESEARCH (CIBMTR). Disponível em: <<http://www.cibmtr.org>>. Acesso em: 17 sep. 2012.

CHAN, R. J. Intravascular device-related research: future priority areas for cancer nursing. **Cancer Nursing**, v. 36, n. 2, p. 89-90, 2013.

CHOI, J. S. et al. Assessment of converting from intravenous to oral administration of cyclosporin A in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. **Bone Marrow Transplantation**, v. 38, p. 29-35, 2006.

CLAVIEZ, A. et al. Elevated blood drug levels obtained from indwelling silicon catheters during oral cyclosporine A administration. **Bone Marrow Transplantation**, v.29, p.535-6, 2002.

COPELAN, E. A. Hematopoietic stem-cell transplantation. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 17, p. 1813-26, 2006.

CUTLER, C.; BALLEEN, K. Reduced-intensity conditioning and umbilical cord blood transplantation in adults. **Bone Marrow Transplantation**, v. 44, n. 8, p. 667-71, 2009.

DELANEY, M.; BALLEEN, K.K. Umbilical cord blood transplantation: review of factors affecting the hospitalized patient. **Journal of Intensive Care Medicine**, 2013. In press. Disponível em: <http://jic.sagepub.com/content/early/2013/05/07/0885066613488730.full.pdf+html>. Acesso em: 14 jan. 2014.

DALLE, J. H. **Biologies**, v. 336, p. 148-51, 2013.

DEVINE, H.; DEMEYER, E. Hematopoietic cell transplantation in the treatment of leukemia. **Seminars in Oncology Nursing**, v.19, n.2, p.118-32, 2003.

DONELLY, J. P.; BLIJLEVEN, N. M. A.; SCHATTENBERG, A. V. M. B. Monitoring cyclosporine using blood drawn via a central venous catheter. **Bone Marrow Transplantation**, v. 32, p. 1037, 2003.

DUNCAN, N.; CRADDOCK, C. Optimizing the use of cycloporin in allogeneic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v. 38, p. 169-74, 2006.

DUNCAN, N. et al. Prediction of intravenous cyclosporine area under the concentration – time curve after allogeneic stem cell transplantation. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 32, n. 3, p. 353-8, 2010.

FAUSTO, M. A. et al. O modelo de regressão linear misto para dados longitudinais: uma aplicação na análise de dados antropométricos desbalanceados. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 3, p. 513-24, 2008.

- FONSECA, R.B.; SECOLI, S.R. Medicamentos utilizados em transplante de medula óssea: um estudo sobre combinações dos antimicrobianos potencialmente interativos. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 42, n. 4, p. 706-14, 2008.
- FORD, R. Use of cyclosporine in bone marrow transplant patients – a nursing perspective. **Transplantation Proceedings**, v. XV, n. 1, p. 3142-9, 1983.
- FREY, A. M. Drawing blood samples from vascular access devices. **Journal of infusion nursing**, v. 26, n. 5, p. 285-93, 2003.
- FUCHS, E. J. Human leucocyte antigen-haploidentical stem cell transplantation using T-cell-replete bone marrow grafts. **Current Opinion in Hematology**, v. 19, n. 6, p. 440-7, 2012.
- FURST, D. E.; ULRICH, R. W. Fármacos antiinflamatórios não-esteroidais, fármacos antirreumáticos modificadores da doença, analgésicos não-opioides e fármacos usados no tratamento da gota. In: KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 10th ed. Porto Alegre: Artmed - AMGH. 2009. cap. 36, p. 515-38.
- FURUKAWA, T. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamics analysis of cyclosporine A (CSA) to find the best time point for the monitoring and adjusting of CSA using twice-daily 3-h intravenous infusions in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **International Journal of Hematology**, v. 92, p. 144-51, 2010.
- GARBIN, L. M. et al. Cyclosporine level: difference between blood samples collected through peripheral and central venous access. **Journal of Clinical Nursing**, v. 22, n. 3-4, p. 395-404, 2012.
- GARCIA, S. C. et al. Cicloporina A e tacrolimus: uma revisão. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 40, n. 6, p. 393-401, 2004.
- GEORGE, B. et al. Fludarabine and cyclophosphamide-based reduced-intensity conditioning (RIC) regimens reduce rejection and improve outcome in Indian patients undergoing allogeneic stem cell transplantation for severe aplastic anemia. **Bone Marrow Transplantation**, v. 40, p. 13-8, 2007.
- GERULL, S. et al. Cyclosporine levels and rate of graft rejection following non-myeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic SCT. **Bone Marrow Transplantation**, v. 46, p. 740-6, 2011.

GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Tratado de medicina interna**. Elsevier. 23rd ed. 2012. 3000p.

GRATWOHL, A.; BALDOMERO, H.; PASSWEG, J. Hematopoietic stem cell transplantation activity in Europe. **Current Opinion Hematology**, v. 20, n.6, p. 485-93, 2013.

GRATWOHL, A. et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. **JAMA. The Journal of the American Medical Association**, v. 303, n. 16, p. 1617-24, 2010.

GUASTALDI, R.B.F. et al. Prevalence of potential drug-drug interactions in bone marrow transplant patients. **International Journal of Clinical Pharmacy**, 33, p. 1002-9, 2011.

GUASTALDI, R. B. F.; SECOLI, S. R. Drug interactions of anti-microbial agentes used in hematopoietic stem cell transplantation. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 19, n. 4, p. 960-7, 2011.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de fisiologia médica**. 11st ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

GYURKOCZA, B.; REZVANI, A.; STORB, R. F. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the state of the art. **Expert Review of Hematology**, v. 3, n. 3, p. 285-99, 2010.

HENDRIKS, M. P. et al. Cyclosporine short infusion and C2 monitoring in haematopoietic stem cell transplant recipients. **Bone Marrow Transplantation**, v. 38, p. 521-5, 2006.

HULLEY, S. B. et al. **Delineando a pesquisa clínica**. Uma abordagem epidemiológica. 3rd ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

KAMI, M. et al. Influence of blood sampling sites on measurement of blood cycloporine concentration. **Transplantation**, v. 69, n. 8, p. 1751-2, 2000.

KIMURA, S. et al. Pharmacokinetics of CSA during the switch from continuous intravenous infusion to oral administration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v. 45, p. 1088-94, 2010.

LACERDA, M. R. ; LIMA, J. B. G. L. ; BARBOSA, R. Prática de enfermagem em transplante de células tronco hematopoéticas. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 9, n. 1, p. 242-50, 2007.

LAKE, D. F.; BRIGGS, A. D.; AKPORIAYE, E. T. Imunofarmacologia. In: KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. Porto Alegre: Artmed - AMGH. 10th ed. 2009. cap. 56, p. 825-846.

LANINI, E. et al. Early (Day -7) versus conventional (Day -1) inception of cyclosporine-A for graft-versus-host-disease prophylaxis after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation in children. Long term results of an AIEOP prospective, randomized study. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 15, p. 741-8, 2009.

LEE, K. H. et al Clinical effect of reduced-intensity conditioning regimen containing antithymocyte globulin for hematopoietic cell transplantation from unrelated-donors. **American Journal of Hematology**, v. 86, p. 399-405, 2011.

LI, H. W. ; SYKES, M. Emerging concepts in haematopoietic cell transplantation. **Nature Reviews Immunology**, v.12, p.403-16, 2012.

LOGUE, M. ; SAVANI, B.N. Understanding basic steps to hematopoietic stem cell transplantation evaluation. **American Journal of Blood Research**, v. 3, n. 2, p. 102-6, 2013.

MACHISHIMA T. et al. The safety and efficacy of acute graft-versus-host disease prophylaxis with a higher target blood concentration of cyclosporine around 500 ng/mL. **Clinical Transplantation**, 27, p. 749-56, 2013.

MACKALL, C. et al. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. **Bone Marrow Transplantation**, v. 44, n. 8, p. 457-62, 2009.

MEDRONHO, R. A. et al. **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu, 2003.

MENDRONE JR, A. Sangue periférico como fonte de células para terapia celular. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, sup. 1, p. 19-24, 2009.

MOURÃO JUNIOR, C. A. Questões em bioestatística: o tamanho da amostra. **Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais**, v. 1, n. 1, p. 26-8, 2009.

NARDI, N. B.; AFONSO, Z. C. Células-tronco hematopoéticas. In: ZAGO, M. A.; COVAS, D. T. **Células-tronco: a nova fronteira da medicina**. São Paulo: Atheneu, 2006. cap. 4, p. 49-65.

NAWA, Y. et al. Single-dose daily infusion of cyclosporine for prevention of graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation from HLA allele-matched, unrelated donors. **International Journal of Hematology**, v. 83, p. 159-63, 2006.

OGAWA, N. et al. Increased incidence of acute graft-versus-host disease with the continuous infusion of cyclosporine A compared to twice daily infusion. **Bone Marrow Transplantation**, v. 33, p. 549-52, 2004.

O'GRADY, N. P. et al. and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, 2011. **Guidelines for the prevention of intravascular cateter-related infections**. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/bsi-guidelines-2011.pdf>>. Acesso em: nov. 2013.

ORTEGA, E. T. T. et al. **Compêndio de enfermagem em transplante de células-tronco hematopoéticas** – Rotinas e procedimentos em cuidados especiais e em complicações. Curitiba: Maio, 2004.

ORTEGA, E. T. T.; STELMATCHUK, A. M.; CRISTOFF, C. Assistência de enfermagem no transplante de células-tronco hematopoéticas. In: VOLTARELLI, J. C.; PASQUINI, R.; ORTEGA, E. T. T. **Transplante de células-tronco hematopoéticas**. São Paulo: Atheneu, 2009. cap. 37, p. 1031-98.

OSHIMA, K. et al. Decreased incidence of acute graft-versus-host disease by continuous infusion of cyclosporine with a higher target blood level. **American Journal of Hematology**, v. 83, p. 226-32, 2008.

PALMER, J. et al. Doença do enxerto contra hospedeiro aguda. In: VOLTARELLI, J. C.; PASQUINI, R.; ORTEGA, E. T. T. **Transplante de células-tronco hematopoéticas**. São Paulo: Atheneu, 2009. cap. 30, p. 677-92.

PASSWEG, J.R. et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011. **Bone Marrow Transplantation**, v. 48, n. 9, p. 1161-7, 2013.

PEREIRA, J. Z. A. et al. Permanência do cateter de Hickman em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 59, n. 4, p. 539-546, 2013.

PEREIRA, N.F. et al. Seleção de doador de medula óssea ou sangue periférico. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, Supl. 1, p. 3-5, 2010.

PETER, A. et al. Increased cyclosporine concentrations in the absence of cyclosporine administration. **Clinical Chemistry**, v. 57, n. 5, p. 670-4, 2011.

PHILLIPS, L. D. Central venous Access. In: PHILLIPS, L. D. **Manual of I.V. therapeutics**. 4th ed. Philadelphia: F.A. Davis Company, 2005. p. 502-572.

POLIT, D.F.; BECK, C.T. **Fundamentos de pesquisa em enfermagem**. 7th ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 6th ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

SABOYA, R. et al. Transplante de medula óssea com doador familiar parcialmente compatível. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, supl. 1, p. 13-5, 2010.

SCHALL, R. Estimation in generalized linear models with random effects. **Biometrika**, v. 78, n. 4, p. 719-27, 1991.

SCHIFFER, C.A. et al. Central venous cateter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 10, p. 1357-70, 2013.

SCHULZ, K. F.; ALTMAN, D. G.; MOHER, D. CONSORT 2010 Statement: Update guidelines for reporting parallel group randomized trials. **Annals of Internal Medicine**, v. 152, n. 11, p. 726-33, 2010.

SENNER, A. M. et al. A comparison of peripheral and centrally collected cyclosporine A blood levels in pediatric patients undergoing stem cell transplant. **Oncology Nursing Forum**, v. 32, n. 1, p. 73-7, 2005.

SHESKIN, D. J. **Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures**. 3rd ed. Florida: Chapman & Hall/CRC, 2004.

SHIBATA, N. et al. Adsorption and pharmacokinetics of cyclosporine A in relation to mode of infusion in bone marrow transplant patients. **Bone Marrow Transplantation**, v. 25, p. 633-8, 2000.

SHIKARI, H.; ANTIN, J. H.; DANA, R. Ocular graft-versus-host disease: a review. **Survey of Ophthalmology**, v. 58, n. 3, p. 233-51, 2013.

SILLA, L. M. R. et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas e leucemia mieloide aguda: diretrizes brasileiras. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, supl. 1, p. 61-5, 2010.

SILVEIRA, R. C. C. P. **O cuidado de enfermagem e o cateter de Hickman: a busca de evidências**. 2005.134f. Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.

SILVEIRA, R. C. C. P. **Filme transparente de poliuretano: evidências para a sua utilização no curativo de cateter venoso central de longa permanência**. 2008. 170 f. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA. **Centros de TMO**. Disponível em: <<http://www.sbtmo.org.br/centros-tmo.php>>. Acesso em: 03 jan. 2014.

SOUZA, R. F. O que é um estudo clínico randomizado? **Medicina**, v. 42, n. 1, p. 3-8, 2009.

THOMAS, E. D. et al. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. **New England Journal of Medicine**, v. 257, p. 491-6, 1957.

TORRES, M. et al. Seleção de doador não aparentado. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, Supl. 1, p. 6-7, 2010.

TORRES, M.A.; MORAES, M.E.H. Nomenclatura dos fatores do sistema HLA. **Einstein**, v. 9, n. 2, p. 249-51, 2011.

VAGLIANO, L. et al. Incidence and severity of oral mucositis in patients undergoing haematopoietic SCT (HSCT) – results of a multicenter study. **Bone Marrow Transplantation**, v. 46, n. 5, p. 727-32, 2011.

VASQUES, C. I. **Determinação da dose de segurança de ácido ascórbico utilizada no tratamento da obstrução de cateter venoso central totalmente implantado.** 2010. 103f. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO handbook for reporting results of cancer treatment.** Geneva, World Health Organization, 1979, 49p.

WOLOSKER, N.; CARNEVALE, F. C. Acessos venosos centrais. In: CARNEVALE, F. C. **Radiologia intervencionista e cirurgia vascular.** São Paulo: Revinter; 2006, p. 328-34.

ZIEMER, M. Graft-versus-host disease of skin and adjacent mucous membranes. **Journal of the German Society of Dermatology**, v. 11, n. 3, p. 477-95, 2013.

Instrumento de coleta de dados demográficos e clínicos

Monitoramento do nível sérico de ciclosporina no TCTH

Paciente:	
Nº do registro:	Nº do paciente:
Grupo: () 1. A () 2. B	

Dados demográficos	
Data de nascimento: / /	Idade: anos completos
Sexo: () 1. masculino () 2. Feminino	

Dados clínicos			
Data da admissão: / /		Data da alta: / /	
Peso:	Altura:	IMC:	Peso ideal:
Patologia: <div> ☐ 1. LMA ☐ 2. LMC ☐ 3. LLA ☐ 4. LLC </div> <div> ☐ 5. AA ☐ 6. SMD ☐ 7. LNH ☐ 8. LH </div> ☐ Outra – Qual:			
Regime de condicionamento: <div> ☐ 1. FLU-BU ☐ 2. BU-CY ☐ 3. CY-ATG ☐ 4. FLU-BU + ATG </div> <div> ☐ 5. CY-TBI ☐ 6. TANDEM ☐ Outro – Qual? </div>			
Data de implante do cateter de Hickman: / /			
Data de início do regime de condicionamento: / /			
Doador: <div> ☐ 1. Irmão(a) ☐ 2. Mãe ☐ 3. Pai </div> ☐ 4. Não aparentado ☐ Outro – Qual?			
HLA: <div> ☐ 1. Idêntico ☐ 2. Haploidêntico ☐ Outro – Qual? </div>			

Fonte de células-tronco hematopoéticas (CTH):			
() 1. Medula óssea		() 2. Sangue periférico	
		() 3. Sangue de cordão umbilical	
Data da infusão das CTH: / /		Data da enxertia das CTH: / /	
Ocorrência de DECH: () 1. Sim () 2. Não			
Em caso afirmativo:			
Local:		Classificação da gravidade:	
() 1. Pele		I II III IV	
() 2. Fígado		I II III IV	
() 3. Intestino		I II III IV	
() 4. Pulmão		I II III IV	
() 5. Olhos		I II III IV	
() 6. Boca		I II III IV	
Outras intercorrências/complicações apresentadas pelo paciente:			
Tipo:	Data de início:	/ /	Data resolução: / /
Tipo:	Data de início:	/ /	Data resolução: / /
Tipo:	Data de início:	/ /	Data resolução: / /

Ciclosporina												
Data de início:				Horário de início:								
Dosagem sérica (ng/mL) em cada via utilizada para a coleta das amostras												
	Coleta basal			Coleta 1			Coleta 2			Coleta 3		
	B	V	P	B	V	P	B	V	P	B	V	P
Descarte 5 mL												
Descarte 10 mL												

Resultados dos exames laboratoriais nos dias do TCTH																
	D -1	D 0	D+1	D+2	D+3	D+4	D+5	D+6	D+7	D+8	D+9	D+10	D+11	D+12	D+13	D+14
Uréia																
Creatinina																
Bilirrubinas																
TGO																
TGP																
GGT																
FA																

TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase glutâmico pirúvica; GGT: gama glutamil transferase; FA: fosfatase alcalina

APÊNDICE B

Termo de consentimento livre e esclarecido

Eu, Livia Maria Garbin, estou convidando você a participar, como voluntário, da pesquisa **“Monitoramento do nível sérico de ciclosporina no transplante de células-tronco hematopoéticas”**. Com a realização deste estudo pretendo identificar se existem diferenças nas dosagens de ciclosporina (que é um medicamento utilizado no transplante para evitar rejeição) no sangue colhido periférico (das veias) ou do cateter de Hickman. Assim, esta pesquisa pode ajudar a decidir sobre a necessidade de se coletar o sangue periférico ou não, e ajudar a melhorar o cuidado aos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea que fazem uso dessa medicação.

Se você concordar em participar do estudo, além das amostras de sangue já coletadas rotineiramente de uma de suas veias, serão coletadas também amostras de sangue das duas vias do cateter. Isto será feito até que você pare de receber a ciclosporina pelo cateter e passe a tomar por via oral, na forma de cápsulas. Esta coleta será realizada por mim, que sou enfermeira e tenho prática e habilidade em cuidar de pacientes que fazem o transplante de medula óssea e no manuseio do cateter de Hickman.

Sua contribuição será permitir que estas coletas sejam realizadas e ainda, que autorize o uso dos resultados para publicação da pesquisa e/ou apresentação em eventos. Ressalto que este procedimento não trará nenhum prejuízo ao seu tratamento.

Sua participação é importante para que este estudo seja feito, mas ela é voluntária, não é obrigatória. A sua identidade não será revelada, sendo garantido seu anonimato. Você irá receber resposta a qualquer pergunta e esclarecimento a qualquer dúvida, e poderá interromper sua participação em qualquer momento, sem que isto lhe traga qualquer dano ou prejuízo durante seu tratamento. Sua participação neste estudo é livre de custos, e você também não receberá nada pela participação.

Caso concorde em participar, você e a pesquisadora responsável pelo estudo deverão assinar este termo em duas vias, sendo que uma via ficará com você e a outra com a pesquisadora.

Para maiores informações, reclamações ou acompanhamento da pesquisa, entre em contato com a pesquisadora pelo telefone (16) 3602.3475 ou endereço: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Avenida Bandeirantes, 3900, Bairro Monte, Campus Universitário, Ribeirão Preto – SP.

Eu,

RG_____, declaro que entendi as informações a respeito do estudo, concordo com as informações que me foram apresentadas e aceito participar voluntariamente do mesmo, estando ciente de que estou livre para, a qualquer momento desistir de colaborar com a pesquisa, sem que isto me traga qualquer prejuízo.

Ribeirão Preto, ____ / ____ / ____

Assinatura do sujeito da pesquisa

Livia Maria Garbin
Pesquisadora responsável
COREN-SP 0107925

ANEXO 1

Centro Colaborador da Organização Mundial da Saúde
para o Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

Avenida Bandeirantes, 3900 - Ribeirão Preto - São Paulo - Brasil - CEP 14040-902
Fone: 55 16 3602 3382 - 55 16 3602 3381 - Fax: 55 16 3602 0518
www.eerp.usp.br - eerp@edu.usp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA EERP/USP

Of.CEP-EERP/USP – 202/2011

Ribeirão Preto, 15 de junho de 2011.

Prezada Senhora,

Comunicamos que o projeto de pesquisa, abaixo especificado, foi analisado e considerado **APROVADO** pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, em sua 139ª Reunião Ordinária, realizada em 15 de junho de 2011.

Protocolo: nº 1342/2011

Projeto: Monitoramento do nível sérico de ciclosporina no transplante de células-tronco hematopoéticas.

Pesquisadores: Emília Campos de Carvalho
Livia Maria Garbin

Em atendimento à Resolução 196/96, deverá ser encaminhado ao CEP o relatório final da pesquisa e a publicação de seus resultados, para acompanhamento, bem como comunicada qualquer intercorrência ou a sua interrupção.

Atenciosamente,

Enfª Maria Antonieta Spinoso Prado
Vice-Coordenadora do CEP-EERP/USP

Ilma. Sra.
Profª. Drª. Emília Campos de Carvalho
Departamento de Enfermagem Geral e Especializada
Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP

ANEXO 2

PROJETO DE PESQUISA: "MONITORAMENTO DO NÍVEL SÉRICO DE CICLOSPORINA NO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS".

www.hcrp.fmrp.usp.br

Ribeirão Preto, 11 de julho de 2011

Projeto de pesquisa: "MONITORAMENTO DO NÍVEL SÉRICO DE CICLOSPORINA NO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS".

Pesquisadoras responsáveis: Prof^ª Dr^a Emília Campos de Carvalho (Orientadora)/ Livia Maria Garbin (Doutoranda)

Instituição Proponente: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto-USP.

"O CEP do HC e da FMRP-USP concorda com o parecer ético emitido pelo CEP da Instituição Proponente, que cumpre as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 196/96. Diante disso, o HCFMRP-USP, como instituição co-participante do referido projeto de pesquisa, está ciente de suas co-responsabilidades e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos desta pesquisa, dispondo de infra-estrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar".

Ciente e de acordo:

Dr^a Marcia Guimarães Villanova
Coordenadora do Comitê de Ética
em Pesquisa - HCFMRP-USP

Prof. Dr. Eduardo Barbosa Coelho
Coordenador da Unidade de Pesquisa
Clínica - UPC - HCFMRP-USP

Prof.^a Dr.^a Marisa M. M. Pinhata
Vice-Coordenadora da Unidade
de Pesquisa Clínica HCFMRP-USP

1/1

HC - Campus Universitário
Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA do HCFMRP-USP
(16) 3602-2228
cep@hcrp.fmrp.usp.br