UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

VANESSA CRISTINA LEOPOLDO

**Detecção e manejo de disfunções cardíacas em pacientes
com esclerose sistêmica tratados com altas doses de
ciclofosfamida seguidas por transplante de células-tronco
hematopoéticas**

**RIBEIRÃO PRETO
2018**

VANESSA CRISTINA LEOPOLDO

Detecção e manejo de disfunções cardíacas em pacientes com esclerose sistêmica tratados com altas doses de ciclofosfamida seguidas por transplante de células-tronco hematopoéticas

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

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

Orientador: Profa. Dra. Renata Cristina de Campos Pereira Silveira

Coorientador: Profa. Dra. Maria Carolina de Oliveira Rodrigues

RIBEIRÃO PRETO

2018

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.

Leopoldo, Vanessa Cristina

Detecção e manejo de disfunções cardíacas em pacientes com esclerose sistêmica tratados com altas doses de ciclofosfamida seguidas por transplante de células-tronco hematopoéticas. Ribeirão Preto, 2018.

168 p. : il. ; 30 cm

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

Orientador: Profa. Dra. Renata Cristina de Campos Pereira Silveira

Coorientador: Profa. Dra. Maria Carolina de Oliveira Rodrigues

1. Transplante de células-tronco hematopoéticas. 2. Cardiotoxicidade.
3. ciclofosfamida. 4. biomarcadores.

LEOPOLDO, Vanessa Cristina

Detecção e manejo de disfunções cardíacas em pacientes com esclerose sistêmica tratados com altas doses de ciclofosfamida seguidas por transplante de células-tronco hematopoéticas

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

Aprovado em / /

Comissão Julgadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

DEDICATÓRIA

*Dedico esta tese aos meus pais, **Francisco e Maria José**, meu Porto seguro, exemplos de força e comprometimento, que tanto apoiaram e incentivaram o meu crescimento profissional, sempre acreditando nos meus sonhos.*

À eles, dedico todas as minhas vitórias, pois nunca mediram esforços para que eu chegasse até essa etapa de minha vida. Amo vocês.

*À **Vitória**, linda da tia, que me fez conhecer o que é amor incondicional e a cada dia faz com que eu queira ser melhor, ser exemplo e estar presente.*

*À minha **família**, pela compreensão e carinho ao longo do período de elaboração desta tese e desde sempre.*

AGRADECIMENTOS

À Deus, sem o qual nada disso seria possível.

À Profa. Dra. Renata Cristina de Campos Pereira Silveira, por me permitir ser sua aluna, pela sua orientação, apoio, por compartilhar toda sua sabedoria e ser exemplo na enfermagem. Obrigada por me acompanhar nesta jornada e por estimular meu interesse pelo conhecimento e possibilitar meu crescimento pessoal e profissional. Gratidão eterna!

À Profa. Dra. Maria Carolina de Oliveira, sensibilidade, competência, inteligência, humana: um exemplo a ser seguido e admirado. Obrigada pela acolhida, paciência, incentivo e pelos conhecimentos compartilhados. Gratidão eterna!.

À Profa. Dra. Denise de Andrade, agradeço por ter acreditado naquela estudante universitária mas apaixonada pela pesquisa. Obrigada por me introduzir nesse universo maravilhoso durante a iniciação científica e compartilhar todo seu conhecimento. Minha admiração e gratidão sempre!

À Dra Juliana Elias um exemplo de profissional, competente, sábia mas sobretudo humana. Sua ajuda foi fundamental nesse projeto.

À Paty, Tia Ezildinha, e toda minha família pelo apoio mesmo a distância, sempre tão perto.

Ao Luis Paulo (Kinho) pela ajuda com os dados.

Ao Luciano, mais que um amigo, um irmão que a vida me deu.

*A toda Equipe interdisciplinar da Unidade de Terapia Imunológica representada pela enfermeira **Andréia**. Obrigada pela colaboração na coleta das amostras, pelos “cafés”, convivência diária e colaboração na escala.*

*Aos enfermeiros e a minha equipe do **Hospital Santa Tereza**, representados pela enfermeira **Dgmar**. Obrigada por entender e me ajudar a realizar esse projeto pessoal*

*A **Rubens, Muriel, Basílica e Juliana** do laboratório de Imunomolecular pela paciência e disponibilidade em compartilharem seus conhecimentos*

*A **Júlia** do Hemocentro pela disponibilidade de compartilhar seu conhecimento e processar as amostras de sangue*

*A **Marília** por toda ajuda e disponibilidade em auxiliar no processamento das amostras*

*Aos **pacientes** pelo sentimento de amor ao próximo e doação*

*Aos **meus pais**, modelos de coragem e luta, por todo apoio e amor incondicional, incentivo, paciência e total ajuda na superação dos obstáculos que ao longo dessa caminhada foram surgindo.*

*“As pessoas mais bonitas que conhecemos
São aquelas que conheceram o sofrimento,
Conheceram a derrota,
Conheceram o esforço,
Conheceram a perda
E encontraram em seu caminho para fora das profundezas
Essas pessoas têm uma apreciação, uma sensibilidade e uma compreensão da vida que as enche de
compaixão, gentileza e uma profunda preocupação amorosa
Pessoas bonitas não acontecem por acaso...”*

Elisabeth Kübler-Ross

RESUMO

LEOPOLDO, V. C. **Deteccão e manejo de disfunções cardíacas em pacientes com esclerose sistêmica tratados com altas doses de ciclofosfamida seguidas por transplante de células-tronco hematopoéticas.** Ribeirão Preto, 2018. p.168 Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo 2018 f.

O transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TACTH) é efetivo para o tratamento da esclerose sistêmica (ES), com controle do acometimento pulmonar, e melhora da fibrose cutânea, da qualidade de vida e aumento da sobrevida global, quando comparado a pacientes não transplantados. Neste tratamento, utiliza-se ciclofosfamida em altas doses, uma droga imunossupressora associada a cardiotoxicidade, potencialmente fatal. A avaliação de potenciais fatores de risco e monitorização clínica durante o procedimento podem contribuir para identificar precocemente a lesão cardíaca aguda e, assim, melhorar o desfecho clínico do paciente. O objetivo deste estudo foi identificar a ocorrência de disfunções cardíacas e avaliar os fatores de risco clínicos e laboratoriais para o desenvolvimento de toxicidade cardíaca aguda induzida pela ciclofosfamida, em pacientes com ES submetidos ao TACTH. Trata-se de um estudo longitudinal e prospectivo, conduzido no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, em pacientes com ES com idade superior a 18 anos, no período de novembro de 2016 a maio de 2018, aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa. Os pacientes foram avaliados quanto aos dados clínicos e laboratoriais, incluindo dosagem de peptídeo natriurético, no período pré, durante e 6 meses após o transplante. Foram incluídas 16 mulheres com ES, das quais uma optou por descontinuar a participação no estudo, tendo seus dados excluídos. Nenhum dos participantes apresentava história de uso de substâncias psicoativas ou diagnóstico de diabetes mellitus. Uma paciente era tabagista passiva e uma era tabagista ativa há 24 anos, abstinente desde há três meses antes do início do transplante. Duas pacientes eram hipertensas, controladas com medicamentos anti-hipertensivos. Durante o transplante, 7 (46,7%) pacientes apresentaram alterações cardíacas associadas à ciclofosfamida. As pacientes apresentaram taquicardia, ganho ponderal, aumento de pressão venosa central e dispneia iniciados em menos de 24 horas e até 4 dias após o término da infusão da dose total de ciclofosfamida (200mg/kg) do transplante. Em três, de cinco pacientes submetidas a ecocardiografia, foram detectadas alterações sugestivas de disfunção cardíaca, corroborando os achados clínicos. Uma paciente evoluiu com choque refratário e posterior óbito por falência múltipla de órgãos. Uma paciente necessitou de pericardiocentese de alívio e, nos demais, o manejo com medicações reverteu as alterações clínicas. A dosagem dos níveis séricos de peptídeo natriurético mostrou-se mais elevada ($p < 0,0005$) nos pacientes que apresentaram sinais de toxicidade cardíaca. Concluímos que as avaliações clínicas sistematizadas por equipe de enfermagem permitiram a detecção de disfunções cardíacas pós-infusão de altas

doses de ciclofosfamida, quadros retrospectivamente comprovados por elevação dos níveis sérico de peptídeo natriurético. O número reduzido de participantes não permitiu fazer análises estatísticas preditoras de cardiotoxicidade e foi uma limitação do estudo. Futuramente, objetivamos aumentar o número de pacientes do estudo e identificar marcadores preditivos de toxicidade cardíaca antes e durante o transplante

Palavras-chave: transplante de células-tronco hematopoéticas, cardiotoxicidade, ciclofosfamida, biomarcadores.

ABSTRACT

LEOPOLDO, V. C. **Detection and management of cardiac dysfunction in patients with systemic sclerosis treated with high dose cyclophosphamide followed by hematopoietic stem cell transplantation.** Ribeirão Preto, 2018. f.168 (Doctoral Dissertation) – Ribeirão Preto College of Nursing, University of São Paulo 2018.

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) is effective for the treatment of systemic sclerosis (SSc), with stabilization of pulmonary involvement and improvement of cutaneous fibrosis, quality of life and overall survival, when compared to non-transplanted patients. Transplant includes high dose cyclophosphamide, an immunosuppressive drug associated with potentially fatal cardiotoxicity. The evaluation of potential risk factors and clinical monitoring during the procedure may contribute to early identification of acute cardiac injury and thus improve the patient's clinical outcome. The aim of this study was to detect cardiac dysfunctions and to evaluate clinical and laboratory risk factors for the development of acute cardiac toxicity induced by cyclophosphamide in SSc patients submitted to AHSCT. This is a longitudinal and prospective study, conducted in the University Hospital of the Ribeirão Preto Medical School (Brazil), in patients with SSc, older than 18 years of age, from November 2016 to May 2018. The protocol has been approved by the Institutional Research Ethics Committee and all patients signed informed consent. Patients were evaluated for clinical and laboratory data, including natriuretic peptide dosage before, during and at the 6 months post-transplant time point. Sixteen women with SSc were included, one of whom chose to discontinue participation in the study, having their data excluded. None of the participants had a history of psychoactive substance abuse or a diagnosis of diabetes mellitus. One patient was a passive smoker and another, an active smoker for 24 years, not smoking in the three months before transplantation. Two patients had their blood pressure controlled with antihypertensive drugs. During transplantation, 7 (46.7%) patients had cardiac changes associated with cyclophosphamide. The patients presented tachycardia, weight gain, increased central venous pressure and dyspnoea initiated in less than 24 hours and up to 4 days after the end of the infusion of the total cyclophosphamide dose (200mg / kg) of the transplant. In three of five patients investigated by echocardiography, alterations suggestive of cardiac dysfunction were detected, corroborating the clinical findings of cardiac dysfunction. One patient evolved with refractory shock and subsequent death due to multiple organ failure. One patient required pericardiocentesis due to cardiac tamponade and, in the others, management with medications reversed the clinical alterations. Serum natriuretic peptide levels were higher ($p < 0,0005$) in the patients with than in the patients without any signs of cardiac toxicity. Clinical evaluations by the nursing staff allowed the detection of cardiac dysfunctions after infusion of high dose cyclophosphamide, retrospectively confirmed by elevation of serum levels of natriuretic peptide. The reduced number of participants did not allow for statistical analyzes to predict cardiotoxicity and was a limitation of the study. In the future, we

aim to increase the number of patients in the study and to identify predictive markers of cardiotoxicity before and during transplant procedure.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, cardiotoxicity, cyclophosphamide, biomarkers.

RESUMEN

LEOPOLDO, V. C. **Detección y manejo de disfunciones cardíacas en pacientes con esclerosis sistémica tratados con altas dosis de ciclofosfamida continuadas por trasplante de células madre hematopoyéticas.** Ribeirão Preto, 2018. p.168. Tesis (Doctorado) – Escuela de Enfermería de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo 2018.

El trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (TACMH) resulta efectivo como tratamiento de la esclerosis sistémica (ES), con control del agravamiento pulmonar y mejora de la fibrosis cutánea, la calidad de vida, y aumento de la sobrevida global, en comparación con pacientes no trasplantados. En este tratamiento se utiliza ciclofosfamida en altas dosis, una droga inmunosupresora asociada a cardiotoxicidad, potencialmente fatal. La evaluación de potenciales factores de riesgo y monitoreo clínico durante el procedimiento pueden colaborar a la identificación precoz de lesión cardíaca aguda, mejorando así el resultado clínico del paciente. El objetivo del estudio fue identificar la ocurrencia de disfunciones cardíacas y evaluar los factores de riesgo clínicos y laboratoriales para el desarrollo de toxicidad cardíaca aguda inducida por ciclofosfamida en pacientes con ES sometidos a TACMH. Estudio longitudinal, prospectivo, realizado en el Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, en pacientes con ES mayores de 18 años, entre noviembre de 2016 y mayo de 2018, aprobado por Comité de Ética en Investigación. Fueron evaluados los datos clínicos y laboratoriales de los pacientes, incluyéndose dosaje de péptido natriurético en período previo, durante y 6 meses posteriores al trasplante. Fueron incluidas 16 mujeres con ES, una de las cuales decidió discontinuar su participación en el estudio, excluyéndose sus datos. Ninguno de los participantes tenía historia de consumo de sustancias psicoactivas ni diagnóstico de diabetes mellitus. Una paciente era fumadora pasiva y otra activa, con 24 años fumando; en abstinencia desde tres meses antes del inicio del trasplante. Dos pacientes eran hipertensas, controladas con medicación antihipertensiva. Durante el trasplante, 7 pacientes (46,7%) presentaron alteraciones cardíacas asociadas a ciclofosfamida, con taquicardia, ganancia ponderal, aumento de presión venosa central y disnea, iniciados en menos de 24 horas y hasta 4 días después de finalizada la infusión de la dosis total de ciclofosfamida (200mg/kg) del trasplante. En tres pacientes, de cinco sometidas a ecocardiograma, se detectaron alteraciones sugestivas de disfunción cardíaca, corroborando los supuestos clínicos. Una paciente sufrió shock refractario y posterior deceso por falla múltiple de órganos. Una paciente precisó de pericardiocentesis de alivio. En las demás, el manejo con medicación revirtió las alteraciones clínicas. El dosaje de niveles séricos de péptido natriurético se mostró más elevado ($p < 0,0005$) en los pacientes que presentaron signos de toxicidad cardíaca que en los que no los presentaron. Concluimos en que las evaluaciones clínicas sistematizadas por el equipo de enfermería permitirán detectar disfunciones cardíacas posteriores a infusión de ciclofosfamida en altas dosis, cuadros retrospectivamente comprobados por

elevación de niveles séricos de péptido natriurético. El reducido número de participantes impide realizar análisis estadísticos predictivos de cardiotoxicidad, factor limitante del estudio. A futuro, se pretende incrementar la cantidad de participantes para identificar marcadores predictores de toxicidad cardíaca antes y durante el trasplante.

Palabras clave: Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas; Cardiotoxicidad; Ciclofosfamida; Biomarcadores.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Classificação e tipo de envolvimento na Esclerodermia....	26
Figura 2	Formas de acometimento cutâneo em pacientes com esclerose sistêmica.....	27
Figura 3	Instrumento de avaliação da pele segundo o Escore de Rodnan.....	29
Figura 4	Procedimento do Transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas	39
Figura 5	Administração de ciclofosfamida durante a fase de condicionamento do TACTH	40
Figura 6	Fluxograma de elegibilidade dos pacientes com ES e EM com indicação para o TACTH com uso da ciclofosfamida durante o tratamento no período de novembro de 2016 a julho de 2018 no HCFMRP/USP Ribeirão Preto, 2018.....	46
Figura 7	Fluxograma de elegibilidade dos pacientes com ES e EM com indicação para o TACTH com uso da ciclofosfamida durante o tratamento no período de novembro de 2016 a julho de 2018 no HCFMRP/USP Ribeirão Preto, 2018.....	55
Figura 8	Avaliação da Frequência cardíaca máxima diária em pacientes com ES nos períodos do condicionamento. A) Avaliação da frequência cardíaca período do condicionamento de todos os pacientes. B) Avaliação da frequência cardíaca dos pacientes sem alterações cardíacas C) Avaliação da variação do peso em relação ao basal dos pacientes sem alterações cardíacas.....	76
Figura 9	Avaliação da variação do peso em relação ao basal em pacientes com ES nos períodos do condicionamento. A) Variação do peso em relação ao basal dos pacientes sem toxicidade B) Variação do peso em relação ao basal com alterações cardíacas C) Média e desvio padrão da variação do peso em relação ao basal dos pacientes sem alterações cardíacas D) Média e desvio padrão da variação do peso em relação ao basal dos pacientes com alterações cardíacas E) Área sob a curva da variação do peso entre os pacientes.....	77
Figura 10	Avaliação da variação da pressão venosa central em relação ao basal em pacientes com ES nos períodos do condicionamento. A) Avaliação da variação da pressão venosa central em relação ao basal do período do	

	condicionamento de todos os pacientes. B) Avaliação da dos pacientes sem alterações cardíacas C) Avaliação da variação da pressão venosa central em relação ao basal pacientes sem alterações cardíacas.....	78
Figura 11	Avaliação dos níveis de CPK no pré TACTH, D-1, D+25 e 6M dos sujeitos do estudo com ES, hospital de ensino, no período de novembro 2016 a julho de 2018. Ribeirão Preto, 2018.....	81
Figura 12	Níveis de peptídeo natriurético nas fases de mobilização e condicionamento dos participantes do estudo em um hospital de ensino, no período de novembro 2016 a julho de 2018. Ribeirão Preto, 2018.....	87
Figura 13	Níveis de peptídeo natriurético durante o condicionamento dos participantes com ES. A) Distribuição diária dos níveis séricos de proBNP no total de pacientes; (B) Distribuição diária dos níveis séricos de proBNP nos pacientes que não apresentaram alterações cardíacas (C) Distribuição diária dos níveis séricos de proBNP nos pacientes que apresentaram alterações cardíacas.....	88
Figura 14	Capacidade funcional, avaliada através da distância caminhada em metros, dos pacientes do estudo nos períodos pré e seis meses pós transplante.....	95
Figura 15	Escore de Rodnan das pacientes com ES nos períodos pré e 6M pós transplante. A) Avaliação do mRSS no período pré e pós de todos os pacientes. B) Avaliação mRSS pré entre os grupos com e sem alteração cardíaca no pré-TACTH C) Avaliação mRSS pós 6 meses entre o grupo dos pacientes.....	96
Figura 16	Avaliação da FEVE dos pacientes do grupo ES no pré e pós TACTH pelo ecocardiograma. A) Avaliação da FEVE no período pré e pós de todos os pacientes. B) Avaliação FEVE pré e pós dos pacientes que não tiveram alterações cardíacas. C) Avaliação FEVE pré e pós dos pacientes com alterações cardíacas.....	97
Figura 17	Avaliação da função pulmonar pela espirometria dos pacientes do grupo ES no pré e pós TACTH espirometria. A) Avaliação da DLCO no período pré e pós de todos os pacientes. B) Avaliação DLCO pré e pós dos pacientes que não tiveram alterações cardíacas. C) Avaliação CVF pré e pós dos pacientes com alterações cardíacas. D) Avaliação CVF pré e pós dos pacientes com alterações cardíacas.	98

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Critérios de classificação da Esclerose Sistêmica do Colégio Americano de Reumatologia e Liga Europeia Contra o Reumatismo.....	28
Quadro 2	Critérios de inclusão no Transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (RODRIGUES et al., 2013).....	37
Quadro 3	Critérios de exclusão no Transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (RODRIGUES et al., 2013).....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição sociodemográfica dos participantes do estudo, avaliados no contexto de hospital de ensino, no período de novembro 2016 a julho de 2018. Ribeirão Preto, 2018.....	63
Tabela 2	Caracterização dos participantes com ES à inclusão no estudo hospital de ensino, no período de novembro 2016 a julho de 2018. Ribeirão Preto, 2018.....	64
Tabela 3	Caracterização dos participantes com EM à inclusão no estudo em um hospital de ensino, no período de novembro 2016 a julho de 2018. Ribeirão Preto, 2018.....	65
Tabela 4	Medicações utilizadas pelos pacientes nos períodos pré-TACTH, mobilização e condicionamento em hospital de ensino, no período de novembro 2016 a julho de 2018. Ribeirão Preto, 2018.....	66
Tabela 5	Avaliação pré-TACTH dos participantes do estudo, em hospital de ensino, no período de novembro 2016 a julho de 2018. Ribeirão Preto, 2018.....	67
Tabela 6	Distribuição da dose média de ciclofosfamida e ATG, utilizada pelos nos períodos de mobilização e condicionamento, o intervalo de tempo para coleta de CPH e entre os ciclos de CY e o número de células infundidas conforme doença autoimune em hospital de ensino, no período de novembro 2016 a julho de 2018. Ribeirão Preto, 2018.....	68
Tabela 7	Intercorrências apresentadas pelos pacientes, pico máximo de manifestações e abordagem e medidas utilizadas no período de mobilização do TACTH em hospital de ensino, no período de novembro 2016 a julho de 2018. Ribeirão Preto, 2018.....	70
Tabela 8	Avaliação do volume de diurese dos pacientes nos períodos de mobilização e condicionamento do TACTH em hospital de ensino, no período de novembro 2016 a julho de 2018. Ribeirão Preto, 2018.....	71
Tabela 9	Avaliação do volume de entrada de líquidos dos pacientes nos períodos de mobilização e condicionamento do TACTH em um hospital de ensino, no período de novembro 2016 a julho de 2018. Ribeirão Preto, 2018.....	72

Tabela 10	Avaliação da frequência cardíaca dos pacientes nos períodos de mobilização e condicionamento do TACTH em hospital de ensino, no período de novembro 2016 a julho de 2018. Ribeirão Preto, 2018.....	73
Tabela 11	Avaliação da saturação periférica de oxigênio dos pacientes nos períodos de mobilização e condicionamento do TACTH em um hospital de ensino. Ribeirão Preto, novembro de 2016 a julho 2018.....	74
Tabela 12	Distribuição da pressão venosa central dos pacientes no período de condicionamento do TACTH em um hospital de ensino, no período de novembro 2016 a julho de 2018. Ribeirão Preto, 2018.....	75
Tabela 13	Avaliação dos níveis de aldolase no pré TACTH, D-1, D+25 e 6M dos sujeitos do estudo, em hospital de ensino, no período de novembro 2016 a julho de 2018. Ribeirão Preto, 2018.....	80
Tabela 14	Manifestações cardíacas durante o condicionamento: descrição, período e condutas em um hospital de ensino. Ribeirão Preto, no período de novembro de 2016 a julho de 2018.....	82
Tabela 15	Manifestações não-cardíacas durante o condicionamento: descrição, período e condutas.....	85

LISTA DE SIGLAS

ACR	Colégio Americano de Reumatologia
ATMO	Ambulatório de Transplante de Medula Óssea
ANTI-SCL-70	anticorpo anti-DNA topoisomerase I
CPK	Creatinafosfokinase
CKMB	Creatina quinase
CPH	Células Progenitoras Hematopoéticas
DAI	Doença Autoimune
EM	Esclerose Múltipla
ES	Esclerose Sistémica
EULAR	Liga Européia Contra o Reumatismo
ACR	Colégio Americano de Reumatologia
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto Universidade de São Paulo
TACTH	Transplante Autólogo de Células -Tronco Hematopoéticas
ECG	Eletrcardiograma
UTIMU	Unidade de Terapia Imunológica
CATE	Cateterismo
ECO	Ecocardiograma
RNM	Ressonância
VE	Ventrículo esquerdo
DLCO	capacidade de difusão do monóxido de carbono
CVF	capacidade vital forçada
mRSS	escore modificado de Rodnan
TC6	teste de caminhada de 6 minutos

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO

1.	INTRODUÇÃO.....	24
1.1	Doenças autoimunes (DAI).....	25
1.2	Esclerose sistêmica (ES).....	26
1.3	Esclerose Múltipla (EM).....	33
1.4	O TACTH no tratamento das DAI.....	35
1.5	Toxicidade cardíaca e reações adversas durante o TACTH.....	40
1.6	Biomarcadores na detecção de alterações cardíacas.....	44
1.7	Assistência de Enfermagem ao paciente submetido ao TACTH....	47
1.8	Justificativa	49
2.	OBJETIVOS.....	50
2.1	Objetivo Geral.....	51
2.2	Objetivos Específicos.....	51
3.	MATERIAIS E MÉTODO.....	52
3.1	Delineamento da pesquisa.....	53
3.2	Local do estudo.....	53
3.3	Seleção dos participantes.....	53
3.3.1	População.....	53
3.3.2	Critérios de inclusão.....	54
3.3.3	Critérios de exclusão.....	54
3.3.4	Constituição da amostra	54
3.3.5	Amostra	55
3.4	Definição de Variáveis.....	55
3.4.1	Variáveis explanatórias	55
3.4.2	Variáveis resposta.....	56
3.4.3	Outras variáveis.....	57
3.5	Coleta de dados.....	57
3.5.1	Avaliação Pré-TACTH.....	57
3.5.2	Fase de Mobilização.....	58
3.5.3	Fase de Condicionamento.....	58
3.5.4	Reavaliação pós TACTH.....	58
3.6	Coleta de sangue e processamento das amostras do peptídeo natriurético tipo B	59
3.6.1	Análise do peptídeo natriurético.....	59
3.7	Aspectos Éticos.....	60
3.8	Manejo dos riscos para o paciente decorrentes da pesquisa.....	60
3.9	Processamento e análise dos dados.....	61
3.10	Recursos Financeiros.....	61
4.	RESULTADOS.....	62
5.	DISCUSSÃO.....	100
6.	6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO E PERSPECTIVAS FUTURAS	110

7.	CONCLUSÃO.....	112
	REFERÊNCIAS.....	114
	APÊNDICES.....	128
	ANEXOS.....	147

O interesse pela pesquisa iniciou na graduação em enfermagem, período no qual tive meu primeiro contato com o universo científico. Nele pude desenvolver atividades de iniciação científica com pesquisas que buscavam preencher lacunas e subsidiar a prática de enfermagem baseada em evidências.

Com essa premissa somada a minha atuação como enfermeira da Unidade de Terapia Imunológica, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), local no qual são realizados transplantes autólogos de células tronco-hematopoéticas (TACTH) para pacientes com doenças autoimunes (DAI) surgiu o interesse pela temática e a vontade de desenvolver um estudo que contribuísse com o aprimoramento da assistência.

Atualmente, o tratamento é norteado por protocolos da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea seguidos por toda a equipe, com rotinas para sistematizar e promover uma assistência de enfermagem segura a esses pacientes.

Neste contexto, a assistência é desenvolvida por equipe interdisciplinar na qual atualmente, o enfermeiro executa atividades educativas acerca do tratamento e observação contínua durante a internação.

Ainda, é responsável por avaliação do paciente mediante exame físico sistematizado uma vez por plantão e sempre que alterações são detectadas pela equipe de enfermagem e/ou queixas relatadas pelos pacientes. Soma-se a observação do volume de líquidos, monitorando as tendências baseadas no registro do balanço hídrico com fechamento parcial cinco vezes por dia e análise crítica do resultado para determinar a necessidade de administração de diuréticos prescritos pela equipe médica caso detectado excesso de volume de líquidos.

Acresce-se a monitorização do peso e análise do ganho ponderal e pressão venosa central realizadas três vezes ao dia e os sinais vitais a cada quatro horas como rotinas já estabelecidas visando a identificação e intervenção precoce nas alterações durante o procedimento.

No entanto, mesmo com esses cuidados, percebemos que alguns pacientes apresentavam algum agravo clínico durante o tratamento e começamos a nos questionar se poderíamos acrescentar outras ferramentas para evitar e/ou identificar precocemente essas injúrias, especialmente em relação a função cardíaca e se haveria algum perfil de paciente com maior predisposição a essas alterações.

Assim, acreditamos que realizar uma investigação pormenorizada sobre os fatores que pudessem prever ou identificar precocemente a toxicidade cardíaca poderiam ajudar a equipe na tomada de decisões durante a assistência, com intervenções adequadas e precisas para o manejo destas complicações.

1.1 Doenças autoimunes (DAI)

As doenças autoimunes (DAI) afetam de 3 a 5% da população geral (LERNER; JEREMIAS; MATTHIAS, 2015). Surgem devido ao rompimento da tolerância imune em pacientes com predisposição genética, intrínsecos ao hospedeiro (citocinas, proteínas) ou gatilhos ambientais, (NGO; STEYN; MCCOMBE, 2014; NAGY et al., 2015; O'DRISCOLL et al., 2018). Decorrem de desequilíbrio imunológico em que células autorreativas e autoanticorpos promovem destruição tecidual do próprio organismo (NAGY et al., 2015). Sua etiologia é desconhecida, porém estudos epidemiológicos sugerem que determinados perfis genéticos conferem maior susceptibilidade para o desenvolvimento de autorreatividade e, conseqüentemente, de DAI (BROOKS, 2011; ROSENBLUM; REMEDIOS; ABBAS, 2015).

A DAI podem ser órgão-específicas como o diabetes *mellitus* do tipo 1 e a EM, ou sistêmicas como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), a ES e a artrite reumatoide (NGO; STEYN; MCCOMBE, 2014; AGMON-LEVIN et al., 2013). Nas órgão-específicas, células autoreativas e autoanticorpos são direcionados contra componentes próprios, expressos somente em um tecido ou tipo celular específico (HOLLAN et al., 2013; ARAKELYAN et al., 2017). Já nas sistêmicas, a agressão abrange diversos autoantígenos, usualmente expressos em uma grande variedade de tecidos, estando presentes no núcleo, no citoplasma, ou na superfície celular (YIN et al., 2018).

O tratamento das DAI ainda é limitado, principalmente porque a etiologia destas doenças ainda não é bem estabelecida. São utilizadas medicações para suprimir a resposta imunológica, mas que não atuam de maneira específica sobre as células autorreativas, gerando efeitos colaterais e repercutindo na morbimortalidade desses pacientes. Ainda, a cronicidade e a instalação de lesões não-reversíveis determinam limitações nas atividades diárias dos pacientes, repercutindo em sua qualidade e expectativa de vida (MADDALI-BONGI et al., 2014; ALMEIDA C; ALMEIDA I; VASCONCELOS, 2015; ROSIAK; ZAGOŹDŹON, 2017; FIGUEIREDO-BRAGA et al., 2018)

1.2 Esclerose sistêmica (ES)

Aspectos gerais

A esclerose sistêmica (ES) é um tipo de esclerodermia em que há envolvimento de órgãos e sistemas internos (Figura 1). A doença autoimune, com envolvimento sistêmico, tem patogênese ainda incompletamente conhecida, caracterizando-se por associação de vasculopatia, desregulação imunológica, e disfunção de fibroblastos, com isquemia de tecidos e aumento do depósito da matriz extracelular (ANTIC; DISTLER J; DISTLER O, 2013; ZIMMERMAN; PIZZICHINI, 2013; BARSOTTI et al, 2016; REZAEI et al., 2018).

Figura 1 - Classificação e tipo de envolvimento na Esclerodermia

Fonte: Acervo pessoal da Pesquisadora

Acredita-se que, na maioria dos casos, a doença comece a partir de hiperreatividade vascular, apresentando-se clinicamente como fenômeno de Raynaud (STERN; DENTON, 2015). As alterações endoteliais, associadas a fenômenos inflamatórios, resultam em dano tecidual progressivo (PATTANAIK et al., 2015). A fibrose tecidual subsequente causada pela produção excessiva de colágeno pelos fibroblastos é característica marcante da doença, afetando pele e órgãos internos (STERN; DENTON, 2015).

Os dados de prevalência e incidência são incertos devido a viés na

metodologia e diagnóstico nos diferentes locais. Acredita-se que a incidência varie de 2,3 - 22,8 casos por um milhão de pessoas por ano, com prevalência de 50 a 300 casos por um milhão de pessoas (GABRIELLI; AVVEDIMENTO; KRIEG, 2009). No Brasil, não há dados sobre a incidência de ES. Estima-se que a sua prevalência varie entre 30 e 300 indivíduos por milhão de pessoas adultas (SAMPAIO-BARROS et al., 2013). HORIMOTO et al. (2017) em seu estudo observacional prospectivo realizado em Campo Grande demonstraram uma incidência de 11,9 milhão/habitantes e prevalência de 105,6 milhão/habitantes. Acomete mais mulheres do que homens, sendo mais incidente na faixa etária dos 35 aos 54 anos (SILMAN,1991; BARNES; MAYS, 2012; ELHAI et al., 2015).

O acometimento cutâneo apresenta-se com espessamento da pele generalizado na forma difusa e restrito à face e extremidades na forma limitada (VAN DEN HOOGEN et al., 2013) (Figura 2). Existe ainda uma forma sem envolvimento de pele (*sine scleroderma*), que acomete aproximadamente 3 a 5% dos pacientes. A doença pode causar acometimento visceral, principalmente pulmonar, gastrointestinal, cardíaco e renal.

Figura 2 - Formas de acometimento cutâneo em pacientes com esclerose sistêmica

Fonte: Adaptado de Butt e Emmanuel, Exp Rev Gastroenterol Hepatol 2013

O diagnóstico da doença é feito conforme critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR), visando sistematizar e homogeneizar a avaliação de pacientes. A última revisão foi publicada em abril de 2015 e preconiza a classificação mediante identificação de características no paciente, na presença de auto anticorpos e exame de capilaroscopia de leito ungueal (VAN DEN HOOGEN et al., 2013). A probabilidade do diagnóstico de ES é determinada pela somatória de pontos que o paciente obtém de acordo com a manifestação clínica e/ou laboratorial. O escore total de nove confere alta probabilidade para o diagnóstico da doença. A classificação está exemplificada abaixo no Quadro 1.

As variáveis associadas a um pior prognóstico são sexo masculino, idade avançada, envolvimento cutâneo difuso e acometimento pulmonar, cardíaco e do trato gastrointestinal (PANOPOULOS et al., 2018; POUDEL; DERK, 2018).

Quadro 1 - Critérios de classificação da Esclerose Sistêmica do Colégio Americano de Reumatologia e Liga Europeia Contra o Reumatismo

Item	Subitem	Score
Espessamento da pele dos dedos de ambas as mãos que se estendem proximal às articulações metacarpofalângicas (critério suficiente)		9
Espessamento da pele dos dedos (apenas contar a pontuação mais elevada)	Edema nos dedos	2
	Esclerodactilia dos dedos (distal para as articulações metacarpofalangeanas mas proximal às articulações interfalangeanas proximais)	4
Lesões na ponta dos dedos : (apenas contar a pontuação mais elevada)	Úlceras digitais	2
	Cicatrizes nas digitais	3
Telangectasia		2
Anormalidade nos capilares periungueais		2
A hipertensão pulmonar arterial e /ou doença pulmonar intersticial : (pontuação máxima é 2)	A hipertensão arterial pulmonar	2
	Doença intersticial pulmonar	2
Fenômeno de Raynaud		3
Auto-anticorpos relacionados com o ES (Pontuação máxima é 3)	Anti-topoisomerase I	3
	Anti-centromero III	3
	Anti-RNA polimerase	3

Fonte: Adaptado de JOHNSON, 2015

Envolvimento da pele e microcirculação

O espessamento cutâneo tem sido até hoje avaliado por um escore desenvolvido por Rodnan, em 1968. É rotineiramente utilizado na prática clínica para observação da evolução do quadro cutâneo do paciente (BARSOTTI et al., 2016; KHANNA et al., 2017). Trata-se da avaliação da pele quanto ao espessamento, possibilidade de pregueamento e aderência aos planos profundos em áreas dos dedos das mãos, dorso das mãos, braços, antebraços, pés, pernas, coxas, face, tórax e abdômen atribuindo-se um score, no qual 1 = espessamento leve, 2 = espessamento moderado e 3 = espessamento intenso. O resultado pode variar de zero (nenhum espessamento) a 51 pontos (espessamento intenso de todas as áreas) (KALDAS et al., 2013) (Figura 3).

Figura 3 - Instrumento de avaliação da pele segundo o Escore de Rodnan.

	Right				Left			
Fingers	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Hands	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Forearms	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Upper Arms	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Face	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐							
Anterior Chest	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐							
Abdomen	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐							
Thighs	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Legs	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Feet	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Column Totals								
Total:								
Key:	0 – No Thickening 1 – Mild Thickening 2 – Moderate Thickening 3 – Severe Thickening							
Notes:								

Fonte: Khanna et al. *J Scleroderma Relat Disord* 2017; 2:11-18.

Nos pacientes com acometimento cutâneo, a pele torna-se espessa devido ao aumento do depósito de colágeno, inflamação, alteração da circulação local e edema, levando ao comprometimento do subcutâneo e causando atrofia e limitação da movimentação (CZIRJÁK; FOELDVARI; MÜLLER-LADNER, 2008). As alterações vasculares periféricas levam a anormalidades estruturais e funcionais da

microcirculação, com lesão e disfunção endotelial, alteração estrutural e ativação plaquetária (ELHAJ et al., 2015). Em aproximadamente 95% dos indivíduos com ES, essas alterações desencadeiam o fenômeno de Raynaud. Ele é uma resposta vasoconstritora anormal das artérias e arteríolas digitais, em geral desencadeado pelo frio e provocando alteração da coloração das extremidades, principalmente das mãos e pés. O fenômeno gera palidez seguida de cianose e rubor (MAVERAKIS et al., 2013; PAULING et al., 2018).

O vasoespasma leva à redução do fluxo sanguíneo nas extremidades, isquemia, acarretando hipóxia crônica com dano tecidual, o que leva a formação de úlceras digitais recorrentes, que podem levar a infecções, necrose tecidual e necessidade de amputação (CORREA et al., 2010; HUGHES; HERRICK, 2016). Estima-se que em adultos com ES, até 40-50% desenvolverão pelo menos uma úlcera digital durante o processo da doença e 31-71% destes terão ulcerações recorrentes (SILVA; ALMEIDA; VASCONCELOS, 2014). Essas úlceras interferem no cotidiano dos pacientes, pois geralmente são dolorosas, de difícil cicatrização, representando risco de infecção. Ainda acabam limitando a capacidade de desempenhar atividades diárias (ALMEIDA C; ALMEIDA I; VASCONCELOS, 2015).

Envolvimento visceral

O envolvimento visceral está presente na maioria dos pacientes e repercutindo na morbidade e mortalidade pelo acometimento gastrointestinal, pulmonar, cardíaco e renal.

O acometimento gastrointestinal ocorre em cerca de 80% dos pacientes, com variação da gravidade do envolvimento das regiões afetadas (ALASTAL et al., 2017). A disfunção do esôfago é a manifestação mais frequente, causando odinofagia, disfagia, tosse crônica com predisposição ao refluxo gastroesofágico com sintomas como pirose, náusea, regurgitação e microaspirações pulmonares agravando a lesão pulmonar (KOWAL-BIELECKA; FURST, 2013; MCFARLANE et al.; 2018). Ainda, pode causar gastroparesia e ectasia vascular antral secundárias a dano neuropático e vasculopatias levando a sangramentos e anemia. No intestino delgado, observa-se redução da motilidade, diminuição da absorção e alternância de diarreia e constipação (MCFARLANE et al.; 2018).

O comprometimento pulmonar é frequente nos pacientes com ES. A lesão

pulmonar é causada por fibrose. Eles podem apresentar doença pulmonar intersticial, o qual apresenta um padrão funcional restritivo, com capacidade vital forçada e de difusão de monóxido de carbono diminuídas. Os pacientes também podem evoluir com hipertensão pulmonar, cuja prevalência é estimada entre 7 a 27% dos casos (AHMED; PALEVSKY, 2013). Ela manifesta-se por fadiga, dor torácica, dispneia principalmente aos esforços podendo evoluir com síncope. O paciente ainda apresenta edema periférico, estase jugular, podendo evoluir com hepatomegalia e ascite.

A crise esclerodérmica renal manifesta-se com proteinúria, hipertensão arterial e rápida deterioração da função renal e é a complicação mais grave do acometimento renal nos pacientes com ES, presente em 10% dos casos. No entanto o agravo renal pode ser lento e assintomático, sem repercussões clínicas mas que podem ser detectadas por marcadores como proteinúria, creatinina ao passar dos anos (VAN DEN HOOGEN; BENZ, 2013; GALLUCCIO et al., 2018).

O envolvimento cardíaco na ES, aparece como um fator de mau prognóstico no curso da doença acometendo até 80% dos pacientes (ROSS et al., 2018). Os fatores que estão associados ao envolvimento cardíaco são sexo masculino, etnia negra, tempo de doença, acometimento cutâneo difuso, envolvimento pulmonar, miosite, atrito tendíneo, presença de anticorpos (KAHAN; ALLANORE, 2006; BISSELL et al., 2017; LEE et al., 2018).

Pode ser classificado como primário quando a lesão do miocárdio parece resultar do mecanismo de vasoespasmo presente na ES, que pode ocorrer com as arteríolas ou artérias coronárias, afetando inicialmente a perfusão tecidual e, consequentemente, levando a alterações irreversíveis da função cardíaca como fibrose irreversível resultando na ocorrência de arritmias e insuficiência cardíaca (MEUNE et al., 2010; SMOLENSKA et al., 2018). No secundário, o envolvimento ocorre principalmente nos idosos com outros fatores de risco cardiovasculares onde a disfunção cardíaca irá ocorrer devido a alterações pulmonares e renais (KAHAN; ALLANORE, 2006; VAN DEN HOOGEN; BENZ, 2013).

O acometimento cardíaco na ES, geralmente, não produz manifestações clínicas em sua fase inicial (KAHAN; ALLANORE, 2006). No entanto, com a evolução da doença podem apresentar dispnéia, dor torácica, palpitações, edema periférico (ALLANORE; MEUNE, 2013; GONZALEZ-CAMBEIRO et al, 2015; BARSOTTI et al, 2016).

O miocárdio e o pericárdio podem ser afetados isoladamente causando a

fibrose do miocárdio. A lesão primária do miocárdio parece resultar do mecanismo de vasoespasma presente na ES, que pode ocorrer com as arteríolas ou artérias coronárias, afetando inicialmente a perfusão tecidual e, conseqüentemente, levando a alterações irreversíveis da função cardíaca (MEUNE et al., 2010).

A doença pode remodelar todas as câmaras cardíacas (TADIC et al., 2017). Estudo de coorte identificou que 40% dos pacientes analisados apresentavam disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e a gravidade estava associada a fibrose e hipertensão pulmonar (VEMULAPALLI; COHEN; HSU, 2017). A miosite pode cursar com disfunções ventriculares, distúrbios de condução, arritmias, insuficiência valvar, derrame pericárdico, isquemia ou hipertrofia do miocárdio e insuficiência cardíaca. Essas alterações podem ser agravadas pelo comprometimento renal e pulmonar (KAHAN; ALLANORE, 2006; VAN DEN HOOGEN; BENZ, 2013). Exames para detecção dessas alterações silenciosas são necessários frente as morbi mortalidades causada por essas alterações (DE LUCA et al., 2017; RANGARAJAN; MATIASZ; FREED, 2017).

Marcadores imunológicos

Embora predominem os mecanismos celulares de autorreatividade imunológica, também ocorrem anormalidades humorais, com presença de autoanticorpos. Wirs e colaboradores (2015) demonstraram que o principal autoanticorpo associado com o comprometimento cutâneo e desenvolvimento de úlceras digitais foi o anti-RNA polimerase III. Sampaio-Barros e colaboradores (2013) relataram que os autoanticorpos anti-RNA polimerase associam-se à forma difusa da esclerose sistêmica e ao comprometimento renal pela doença. O anti-DNA topoisomerase I (anti-Scl-70) é um autoanticorpo que está associado com a esclerose sistêmica difusa, também indicando maior probabilidade de acometimento cutâneo-visceral, miosite, fibrose pulmonar e pericardite (SAMPAIO-BARROS et al., 2013).

Tratamento e prognóstico

O tratamento farmacológico é instituído de acordo com o acometimento apresentado pelo paciente e inclui bloqueadores de bomba de prótons e agentes

pró-cinéticos no acometimento do trato gastrointestinal (TGI), inibidores da endotelina e vasodilatadores para o acometimento vascular, inibidores da enzima conversora de angiotensina para os quadros renais e imunossupressão para os casos mais graves com envolvimento cardíaco, pulmonar e articular (SAMPAIO-BARROS, 2013; KOWAL-BIELECKA et al., 2016).

No entanto, as terapias com medicamentos convencionais como micofenolato, penicilamina, micofenolato mofetil, o imatinib e dasatinib e o bosentano, têm apresentado com poucas respostas (BURT et al., 2009).

Neste contexto, considerando a alta taxa de mortalidade desta doença que entre os pacientes com cutânea difusa e / ou envolvimento visceral varia de 30 a 50% em cinco anos associados a resposta parcial ao tratamento farmacológico disponível atualmente, o transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TACTH) aparece como alternativa para o tratamento da ES (HOST et al., 2017). É um procedimento ainda experimental, que vem sendo investigado como tratamento para as doenças autoimunes (DAI) nos últimos 16 anos (VOLTARELLI, 2009).

1.3 Esclerose Múltipla (EM)

A EM é uma doença inflamatória crônica que tem a sua prevalência aumentada nos últimos anos (LERAY et al., 2016). Afeta duas vezes mais jovens do sexo feminino que o masculino (MACKENZIE et al., 2014). Os sinais e sintomas aparecem por volta dos 30 anos de idade. Sua etiologia não é totalmente compreendida, mas acredita-se que seja desencadeada por fatores ambientais em indivíduos geneticamente predispostos (MOREIRA et al., 2000; MARRIE et al., 2015; LERAY et al., 2016).

O sistema imune desempenha papel importante na doença, causando danos neuroinflamatórios ao tecido levando destruição da mielina do Sistema Nervoso Central (SNC) (MALLUCCI et al., 2015). A desmielinização pode levar a degeneração do axônio (WU; ALVAREZ, 2011). Há prejuízo no fluxo dos impulsos nervosos em vários graus e o acometimento neurológico pode ser progressivo com incapacitação devido a perda das funções sensoriais, motoras, autonômicas e neurocognitiva (HEMMER; KERSCHENSTEINER; KORN, 2015; MAHAD; TRAPP; LASSMANN, 2015).

A EM pode ocorrer na forma surto-remissiva, na qual a disfunção neurológica pode durar dias ou semanas, seguido com remissão (podendo ou não haver o desaparecimento das alterações); primária progressiva: o declínio funcional é gradual e irreversível; secundária progressiva: na qual a função tem declínio progressivo com ou sem crises e surto progressiva caracterizada por ataques agudos com declínio da função entre eles. A maioria dos pacientes apresenta-se com a alternância de surtos clínicos e remissões (MAHAD; TRAPP; LASSMANN, 2015; THOMPSON et al., 2018).

As manifestações clínicas são inespecíficas e incluem perda visual, transtornos de movimentos extra-oculares, parestesias, perda de sensibilidade, fraqueza, disartria, espasticidade, ataxia e disfunção da bexiga (FEINSTEIN; FREEMAN; LO, 2015; BROWLEE et al., 2017). A doença em geral não se associa a disfunção de órgãos internos, como coração, pulmões e rins.

As incapacidades neurológicas consequentes à esclerose múltipla são quantificadas pela Escala Expandida do Estado de Incapacidade (do inglês *Expanded Disease Status Scale*, EDSS) descrito por Kurtzke quantifica as incapacidades em oito sistemas funcionais, funções piramidais, tronco cerebral, visuais, mentais, cerebelares, sensitivas, intestinais e vesicais e outras funções cujo escore zero significa ausência da doença e dez a morte (MEYER-MOOCK et al., 2014; KURTZKE, 2015).

O tratamento conservador é realizado com altas doses de corticosterioides e imunomodulação/imunossupressão com β -interferon, acetato de glatiramer, teriflunomida, dimetil fumarato, fingolimoide, natalizumabe e alemtuzumabe, todos visando minimizar a ocorrência e intensidade dos surtos (FEINSTEIN; FREEMAN; LO, 2015; THOMPSON et al., 2018). Saccardi e colaboradores (2012) afirmam que a intensidade da imunossupressão é de certa maneira proporcional à maior ocorrência de efeitos colaterais e à possibilidade da redução dos episódios de recaídas.

No entanto alguns pacientes não apresentam respostas a esse tipo de tratamento, evoluindo com rápida deterioração do quadro. Assim, justifica-se o transplante autólogo como uma terapia mais agressiva que possa mais efetivamente impedir a ocorrência de novos surtos e a piora clínica (MANCARDI et al., 2018; SACCARDI et al., 2008; BURMAN et al., 2014; BURT et al., 2015).

1.4 O TACTH no tratamento das DAI

O racional de se utilizar o TACTH em DAI baseia-se na hipótese de que ao se promover uma imunoablação no organismo do hospedeiro, os auto-anticorpos e células autorreativas que estavam causando a doença seriam eliminados. A partir das novas células precursoras infundidas, o sistema imune seria reprogramado, não causando mais a doença (BURT et al., 1998). Os estudos pré-clínicos do TACTH para DAI iniciaram na década de 70, quando também começou a se observar que os pacientes transplantados para condições hematológicas obtinham remissão de DAI concomitantes (MARMONT et al., 2004). A partir dessas evidências, protocolos e estudos clínicos de fase I e II passaram a ser organizados (VOLTARELLI, 2002).

Em 1996, o primeiro transplante específico para tratamento de uma DAI foi realizado, por Tamm e colaboradores. A intervenção ocorreu em uma paciente com síndrome de CREST, subtipo de ES, na qual após o procedimento não eram mais detectados os auto-anticorpos (VOLTARELLI, 2002).

No Brasil, em 1996, a equipe do Hospital Albert Einstein (São Paulo) iniciou o transplante direcionado para DAI em uma paciente com crioglobulinemia e obteve um resultado favorável. Três anos depois outro paciente com o mesmo diagnóstico foi transplantado na mesma instituição também com resultado satisfatório (VOLTARELLI et al., 2005).

Em Ribeirão Preto, os transplantes foram iniciados mediante uma iniciativa conjunta do Centro de Terapia Celular do Hemocentro de Ribeirão Preto e da Unidade de Transplante de Medula Óssea do HCFMRP-USP, em junho de 2001. Estudos fase I/II incluíram, primeiramente, formas graves de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Esclerose Múltipla e ES refratárias ao tratamento convencional (VOLTARELLI et al., 2005).

A produção científica nacional e internacional aponta o TACTH como terapia alternativa e efetiva para o tratamento da ES (VOLTARELLI et al., 2005; DEL PAPA et al., 2017). Estes apresentam resultados promissores, especialmente no controle do acometimento pulmonar e cutâneo. (FARGE et al., 2004; VOLTARELLI et al., 2009; BURT et al., 2011). Nota-se que, embora agressivo, o TACTH para ES tem apresentado resultados satisfatórios pois traz melhora no espessamento da pele, diminuindo a limitação da amplitude dos movimentos antes causada pela

fibrose cutânea (PEREIRA, 2017). Ainda mostrou ser eficaz nas úlceras de extremidades repercutindo de maneira positiva na qualidade de vida desses pacientes (VONK et al., 2008).

Mais recentemente, estudos clínicos controlados e randomizados têm demonstrado superioridade do TACTH em relação ao tratamento convencional realizado com pulsos de ciclofosfamida mensais. Observou-se que pacientes submetidos ao transplante apresentaram melhora na fibrose cutânea, melhora da qualidade de vida e ainda aumento da sobrevida livre de doença e da sobrevida global (BURT et al; 2011, VAN LAAR et al., 2014, SULLIVAN et al., 2018).

No estudo randomizado multicêntrico europeu (VAN LAAR et al., 2014), em um total de 75 pacientes transplantados, houve oito óbitos relacionados ao transplante. Uma análise mais detalhada desses casos evidenciou que a maioria apresentou disfunção cardíaca como evento adverso principal, indicando que o desfecho pode ter decorrido da associação de disfunções cardíacas prévias não detectadas e uso de altas doses de ciclofosfamida durante o transplante (BURT et al., 2013). No estudo SCOT (Sullivan et al., 2018), por outro lado, as avaliações cardíacas pré-transplante foram mais criteriosas e o transplante não incluiu ciclofosfamida em altas doses, com menor incidência de complicações e mortalidade associadas ao transplante.

O TACTH também tem sido alternativa no tratamento da EM. Este tratamento tem demonstrado ser capaz de interromper a progressão da lesão ao cessar a inflamação (BURT et al., 2015). A indicação do tratamento é para forma secundária progressiva, em pacientes mais jovens, com EDSS máximo de 6,5 com história de falha a terapia convencional com imunomoduladores, imunossupressores e anticorpos monoclonais. Outra indicação é EM com rápida deterioração e aumento da incapacidade neurológica também refrataria a todas as opções terapêuticas (RODRIGUES et al., 2013).

Na Unidade de Terapia Imunológica (UTIMU) a indicação ao TCTH dos pacientes com ES e com EM estão elencadas no quadro 2.

Quadro 2 - Critérios de inclusão no Transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas

Esclerose Sistêmica	Esclerose Múltipla
Idade menor que 60 anos;	Idade entre 18 e 60 anos
Preferencialmente doença com duração não superior a 4 anos (não se considerando como início o período de fenômeno de Raynaud isolado);	Diagnóstico EMRR com incapacidade moderada, que consigam deambular sozinhos ou, no máximo, com o apoio de uma bengala, que tenham surtos frequentes ou com lesões novas à ressonância magnética, refratários a pelo menos duas linhas de tratamento
Diagnóstico de ES, de acordo com os critérios do ACR	Diagnóstico EMSP com surtos ou EMPP, mas com lesões novas à ressonância magnética e piora clínica confirmada ao longo do último ano
Forma cutânea difusa (Rodnan mínimo de 15) com ou sem acometimento visceral, com piora nos últimos 6 meses em vigência da terapia imunossupressora ou	Refratariedade a interferon e pulsoterapia com corticosteroides
Forma cutânea limitada com acometimento visceral que esteja piorando nos últimos 6 meses em vigência da terapia imunossupressora: - Piora da Capacidade Vital Forçada (CVF) superior a 10% ou - Piora da Difusão de CO (DLCO), ajustada para Hb, superior a 10%	Atividade clínica ou à RNM no ano anterior de indicação do Transplante, duração da doença superior ou igual a 1 ano

Fonte: RODRIGUES et al., 2013

Após os exames da avaliação pré TACTH o paciente tem seu tratamento contraindicado se apresentar alguma das alterações indicadas no quadro 3:

Quadro 3 - Critérios de exclusão no Transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (RODRIGUES et al., 2013).

Esclerose Sistêmica
<p>Pressão média da artéria pulmonar maior do que 25 mmHg em repouso ou maior do que 30 mmHg após sobrecarga de volume (500-1000 mL de SF0,9% em 10min) (CATE direito);</p> <p>Resistência vascular pulmonar maior do que 240 dynes s/cm⁵ (ou 3 Wood units) (CATE direito);</p> <p>Diminuição do débito cardíaco após sobrecarga hídrica (CATE direito);</p> <p>Pressão sistólica da artéria pulmonar acima de 45 mmHg (ECO);</p> <p>Fração de ejeção de VE menor que 50% (ECO e ventriculografia);</p> <p>TAPSE menor ou igual 16mm (ECO);</p> <p>Sinais de pericardite constrictiva;</p> <p>Sinais de disfunção diastólica (ECO, ventriculografia e RMN cardíaca);</p> <p>Achatamento septal na diástole (RMN cardíaca);</p> <p>Captação difusa do gadolínio ou sinais de fibrose contínua (RMN cardíaca);</p> <p>Taquicardia ventricular sustentada ou TVNS, multi ou unifocal (Holter);</p> <p>Capacidade vital forçada menor que 45% PD;</p> <p>DLCO ajustada pelo Hb abaixo de 40%;</p> <p>Clearance de creatinina abaixo de 40 mL/min;</p> <p>Presença de neoplasia, mesmo que tratada;</p> <p>Pacientes grávidas;</p> <p>Presença de doença psiquiátrica que comprometa a adesão ao tratamento ou o consentimento informado;</p> <p>Insuficiência hepática;</p> <p>Uso de droga ilícita;</p>
Esclerose Múltipla
<p>Gravidez</p> <p>Soro positivo para a síndrome de imunodeficiência adquirida,</p> <p>Doença severa concomitante,</p> <p>Fração de ejeção inferior a 45%;</p> <p>Creatinina > 2,0 g/dl,</p> <p>Bilirrubina total > 2,9mg/dl, transaminase > 2x o limite superior da normalidade;</p> <p>Função respiratória com DLCO < 50%</p> <p>Plaquetas < 100.000, hemoglobina < 9 g/dl, neutrófilos < 2000 mm³,</p> <p>Infecção ativa não controlada,</p> <p>Doença psiquiátrica tornando o consentimento informado o a aderência ao tratamento impossível,</p>

O TACTH ocorre em duas etapas (Figura 4). Após o paciente ter passado por exames e ter a indicação para o Transplante, dá-se início a fase denominada de mobilização, na qual as CPH são mobilizadas da medula óssea para o sangue periférico;

Figura 4 - Procedimento do Transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas

Fonte: Acervo pessoal da Pesquisadora

O procedimento é realizado administrando ciclofosfamida na dose 2g/m^2 e o fator de crescimento de colônia de granulócitos (G-CSF) na dose de $10\text{ }\mu\text{g/kg/dia}$. Quando atinge o nível de $10\text{ células CD34}^+/\text{mm}^3$ no sangue periférico após a qual o paciente passa pelo processo de coleta de CTH, por meio da leucocitaférese, as células são criopreservadas (TYNDALL; GRATHEWOL, 2000).

A segunda etapa do TACTH é denominada condicionamento. O paciente é submetido ao regime de imunoablação, no qual recebe ciclofosfamida na dose de

200 mg/kg fracionado em quatro dias, além da imunoglobulina antitimocítica (ATG, Thymoglobuline®, Genzyme, Brasil) na dose de 4,5 mg/kg divididos em cinco dias (Figura 5). A administração do regime ocorre durante cinco dias consecutivos, após os quais ocorre a infusão das CTH. A seguir, instala-se a fase de aplasia medular, durante a qual as contagens de hemácias, leucócitos e plaquetas permanecem baixos, seguida pela enxertia da medula. Nessa ocasião, se houver condições clínicas satisfatórias, o paciente recebe alta hospitalar, passando a ser acompanhado ambulatorialmente.

Figura 5 - Administração de ciclofosfamida durante a fase de condicionamento do TACTH

Fonte: Acervo pessoal da Pesquisadora.

1.5 Toxicidade cardíaca e reações adversas durante o TACTH

A Sociedade Brasileira de Cardiologia define que os pacientes que recebem quimioterápicos podem desenvolver cardiotoxicidade aguda, subaguda ou crônica (KALIL et al., 2011). Disfunções ventriculares diastólicas e sistólicas podem causar síndrome de insuficiência cardíaca congestiva, que podem levar à morte. As alterações cardíacas na forma aguda ou subaguda ocorrem desde o início do tratamento e até 14 dias após seu término. Caracteriza-se por mudanças no intervalo Q-T, alterações súbitas de repolarização ventricular, síndromes coronarianas agudas, pericardite e miocardite, arritmias supraventriculares (KALIL et

al., 2011). Já a cardiotoxicidade crônica ocorre de duas maneiras: uma até um ano após o término da quimioterapia e a outra após esse período.

Os quimioterápicos têm sua capacidade tóxica atrelada à dose, associação com outras drogas, velocidade de infusão e alterações nas funções hepáticas e renal, sendo esse efeito cumulativo. No caso da ciclofosfamida, a cardiotoxicidade é conhecida e pode ocorrer em 10 a 20% dos casos, causada por dano aos miócitos, gerando queda da fração de ejeção (KALIL et al., 2011). Em contraposição, Rosa e colaboradores (2016) afirmam que a toxicidade da ciclofosfamida não depende da dose acumulada, e sim das altas doses utilizadas dentro de determinado período de tempo, sendo que os sintomas ocorrem de um a dez dias após seu uso.

O TACTH aplicado às doenças autoimunes em geral emprega regimes não-mieloabativos, muitos dos quais incluindo ciclofosfamida em altas doses. Esta droga é um agente imunossupressor eficaz no tratamento da esclerose sistêmica, suprimindo a proliferação e modulando a atividade de linfócitos por meio da alquilinização de componentes celulares (DHESI et al., 2013). Tem metabolismo hepático e atravessa a barreira hematoencefálica. Entretanto, os níveis terapêuticos estão associados a potencial toxicidade a tecidos não-alvo, entre eles o cardíaco. Dessa forma, a medicação pode levar a insuficiência cardíaca e hemorragia miocárdica potencialmente fatal (MINIATTI et al, 2007).

Ainda não foi elucidado como a ciclofosfamida induz a toxicidade cardíaca. A alteração é atribuída aos metabólitos da droga que seriam capazes de aumentar o estresse oxidativo e promover dano ao endotélio capilar. O subsequente extravasamento de proteínas, eritrócitos e metabólitos tóxicos causaria danos ao miocárdio e vasos sanguíneos, gerando edema, hemorragia intersticial e microtromboses, manifestando-se clinicamente na forma de arritmias e insuficiência cardíaca aguda (DHESI et al., 2013; KURAUCHI et al., 2017; EJAZ et al., 2018).

O uso da ciclofosfamida na forma de pulsos mensais nos pacientes com ES demonstrou ser capaz de promover melhora da inflamação e do espessamento cutâneo (MACEDO et al., 2009).

No contexto do Transplante, a frequência desse tipo de intercorrência é maior. Martin et al. (2017) relataram um caso histologicamente comprovado de óbito por cardiotoxicidade aguda, causada por ciclofosfamida em um paciente submetido ao TACTH para ES. Apesar de uma avaliação criteriosa pré transplante, após

receber as doses de ciclofosfamida esse paciente evoluiu com dispneia, dor torácica, elevação de bnp (peptídeo natriurético tipo B), edema agudo de pulmão, hipocinesia global grave com fração de ejeção de ventrículo esquerdo menor que 10%, trombo cardíaco em câmara esquerda. Apesar das medidas implementadas frente ao quadro, o paciente evoluiu para óbito nove dias após a infusão das células-tronco.

Um dos efeitos adversos associados à ciclofosfamida, dose-dependente, é a toxicidade ao urotélio vesical. O metabólito da droga, a acroleína, lesa a mucosa da bexiga ao ser excretado na urina (COX, 1979; MUKHTAR; WOODHOUSE, 2010). Como medidas para evitar a consequência dessa lesão, a cistite hemorrágica, emprega-se mesna e hiperhidratação durante o condicionamento do paciente, nos dias de administração da ciclofosfamida. O paciente recebe hidratação endovenosa com soro fisiológico 0,9% no volume de 150 a 200ml/h associando diuréticos para correção do excesso de líquidos (BURT et al., 2013). Ainda durante esse período, o paciente também recebe metilprednisolona e imunoglobulina antitimocítica e outras medicações endovenosas como anti-eméticos, analgésicos e antibióticos. Todo esse volume de líquidos, frente ao comprometimento cardiopulmonar de base, requer monitorização contínua de potenciais complicações secundárias à sobrecarga hídrica. Associa-se ainda o comprometimento gastrointestinal que podem gerar um quadro de desnutrição e úlceras na pele que podem deixar o paciente mais suscetível a infecções e riscos adicionais (RODRIGUES et al., 2012).

Dentre os TACTH para doenças autoimunes, aqueles visando o tratamento para ES, realizados desde 1996, associam-se às maiores taxas de mortalidade secundária ao procedimento (FARGE et al., 2010). Acredita-se que essa relação deva-se ao acometimento visceral prévio apresentado pelos pacientes, especialmente cardiopulmonar (RODRIGUES et al., 2012). Além disso, à inclusão para TACTH, a maioria dos pacientes com ES geralmente já foi submetida a tratamentos prolongados com imunossupressores, incluindo pulsos com ciclofosfamida (RODRIGUES et al., 2012).

As evidências de que a terapia imunossupressora convencional controle ou reverta as alterações cardíacas secundárias à ES são controversas. Wirs e colaboradores (2014) defendem que a imunossupressão não está associada à redução do acometimento cardíaco, não impedindo a evolução da doença neste. Em contraposição, Pieroni e colaboradores (2014) defendem a terapia

imunossupressora. Em estudo de coorte, 181 pacientes com diagnóstico de ES foram acompanhados, sendo que em sete foram detectadas alterações cardíacas precocemente, por meio de exames de imagens e marcadores laboratoriais. Os sete pacientes, imunossuprimidos com corticoides, e ciclofosfamida ou azatioprina, obtiveram melhora nos níveis de CKMB (creatino-quinase específica do miocárdio), troponina e de exames de imagem. No entanto, dois desses pacientes evoluíram a óbito em subsequente período de dois anos, devido a arritmias.

Burt et al. (2013) assinalam que, em seu estudo, a taxa de mortalidade relacionada ao TACTH dos pacientes com ES foi de 6% (5 do total de 90 pacientes). Quatro dessas mortes foram relacionadas com eventos cardíacos. Outro estudo clínico realizado por Van Laar et al. (2014), apresentou mortalidade de 10% (oito de 79 pacientes), também associa à toxicidade do tratamento, principalmente cardíaca.

Dessa forma, acredita-se que uma adequada e criteriosa seleção desses pacientes com indicação para o TACTH contribui para o desfecho favorável e sucesso do tratamento. A avaliação cardíaca rigorosa já tem sido aplicada, visando excluir pacientes que possam evoluir com complicações. Entretanto, não há padronização nos diferentes centros quanto aos exames necessários para avaliação do risco cardíaco. Geralmente, são realizados ecocardiograma, excluindo pacientes com pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) maior que 42 mmHg, capacidade pulmonar total menor que 45% e a fração de ejeção ventricular esquerda inferior a 40%. Ainda, podem ser realizados monitoramento eletrocardiográfico de 24 horas (Holter), eletrocardiograma convencional (ECG), e cateterismo cardíaco de câmaras direitas com sobrecarga de volume (BURT et al., 2013).

Na avaliação por ecocardiograma, devem ser investigadas quaisquer lesões valvares estenóticas ou regurgitantes com repercussão hemodinâmica, sinal de hipertensão pulmonar, disfunção diastólica e sistólica moderada, hipertrofia significativa do VE ou do VD, anormalidades da contratilidade do VD ou VE e derrame pericárdico (FARGE et al., 2017).

Em 2017 o grupo da European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Diseases publicou recomendações para avaliação cardíaca nos pacientes com ES para indicação ao TCTH. São recomendados a realização do teste de caminhada de 6 min (TC6), ECG, monitorização por Holter de 24 horas nos pacientes sintomáticos ou com alterações no ECG, ecocardiograma transtorácico, ressonância cardíaca, tomografia de tórax, espirometria e cateterismo

à direita (FARGE et al., 2017). Ainda não há estudo sobre a adesão dos Centros de Transplante a essas recomendações, e nem quanto à repercussão sobre o desfecho dos Transplantes.

A ressonância cardíaca tem sido utilizada na detecção de alterações cardíacas de pacientes com ES. O exame não invasivo pode auxiliar na avaliação do acometimento cardíaco e na detecção precoce de lesões e alterações na perfusão e isquemias. Schicchi et al. (2014) em seu estudo conseguiram detectar, mediante este exame alterações na perfusão em 53,8% dos pacientes com ES. Ainda, detectaram alterações em 29,2% dos pacientes assintomáticos.

Pacientes com ES podem apresentar derrame pericárdico, fibrose pericárdica, pericardite e tamponamento cardíaco. Essa alteração pode ser detectada na RNM e é o exame padrão-ouro para quantificação da massa, volumes e função ventricular, indicando sobrecarga volêmica ou pressão no lado direito e resistência vascular pulmonar elevada. Ainda possibilita identificar precisamente a localização, dimensão e morfologia das lesões no miocárdio (DI CESARE et al., 2013; HROMÁDKA et al. 2017).

É sabido que pacientes com esclerose sistêmica podem evoluir com HP. Neste panorama o exame padrão ouro é o cateterismo cardíaco de câmaras direitas com sobrecarga volêmica, o qual é capaz de identificar também a pericardite constritiva e disfunções diastólicas geralmente pouco detectáveis através de outros métodos de avaliação. Outro fato importante é que durante o TCTH o paciente será submetido a grande volume de fluidos e esse teste pode prever a resposta ao estresse (GALIÉ et al., 2009).

A detecção precoce de lesões e disfunções cardíacas, muitas vezes não evidentes clinicamente, pode contribuir para as contraindicações ao TACTH e na prevenção e manejo das alterações cardíacas durante o tratamento.

1.6 Biomarcadores na detecção de alterações cardíacas

Embora os exames de imagem auxiliem na seleção do paciente antes do transplante, são necessários marcadores de predição e de medida de toxicidade cardíaca aguda (HUGHES et al.; 2015). Para essa finalidade, a triagem com as enzimas CPK (creatino fosfoquinase), CKMB e troponina podem ser utilizadas

(LAURINO et al., 1996; MÜLLNER et al., 1996). No entanto a primeira pode ser indicativa também de lesão no músculo estriado, no cérebro ou musculatura cardíaca (SCHADE; PAIVA; MÜLLER, 2011). A avaliação desta enzima deve ser feita associada à aldolase e às transaminases buscando sinais de miosite (MILLER et al., 2001). A CKMB apresenta baixa sensibilidade, especialmente nas microlesões do miocárdio, e sua alteração é detectada mais lentamente no sangue periférico, o que afeta sua detecção nas primeiras horas da lesão (GODOY; BRAILE; PURINI NETO, 1998). O monitoramento desses biomarcadores e a identificação precoce de lesões decorrentes do uso do quimioterápico visam sinalizar o dano para que medidas cardioprotetoras sejam adotadas e que se inicie um tratamento adequado para essas alterações (ROSA et al., 2016; CARDINALE et al. 2017). Entretanto, como a lesão cardíaca demora até 14 dias para se instalar, esse tipo de avaliação não pode ser usada para interromper as infusões de quimioterápicos cardiotóxicos, pois a lesão ao miocárdio geralmente é detectada somente ao final das infusões.

Os biomarcadores cardio-específicos como a troponina, proBNP, BNP e NT-próBNP têm se mostrado úteis como ferramentas para identificar as lesões secundárias ao uso de quimioterápicos (KALIL et al., 2011). São facilmente identificados por exames laboratoriais. No entanto, a desvantagem é que ainda não há valores preditivos claramente estabelecidos (ROSA et al., 2016).

O BNP e a cadeia N-terminal inativa do pró-BNP, frações resultantes da clivagem do proBNP, são produzidos principalmente pelo ventrículo esquerdo do coração, mediante injúria ou distensão (Figura 6). São indicados para verificar o estresse cardíaco pois demonstram alterações no músculo cardíaco, auxiliando no diagnóstico da insuficiência cardíaca (FERNANDES; MADY, 2003; CURIATI et al., 2013). Eles são produzidos quando há sobrecarga de volume e de pressão com aumento da tensão no músculo cardíaco.

Figura 6 – Peptídeos natriuréticos tipo B

Fonte: <https://blog.ucdmc.ucdavis.edu/labbestpractice/index.php/2018/02/15/next-generation-biomarkers-of-heart-failure-moving-beyond-natriuretic-peptides> - acessado em 30 de agosto de 2018

Snowden e colaboradores (2000), em seu estudo, monitoraram os níveis de BNP em quinze pacientes que realizaram transplante de células tronco hematopoéticas, sendo dez autólogos e cinco alogênicos. A ciclofosfamida foi usada em alguns regimes de condicionamento. Os pacientes foram avaliados antes e semanalmente após o transplante durante cinco semanas. Observou-se um aumento significativo nos níveis de BNP em sete pacientes nas primeiras quatro semanas, sendo que três deles (dois com uso de ciclofosfamida) evoluíram para insuficiência cardíaca, sendo diagnosticados clinicamente 3, 9 e 23 dias após a elevação dos níveis desse marcador. Corroborando, Sandri et al. (2005) em seu estudo avaliaram pacientes submetidos a altas doses de quimioterápicos, observando que o aumento de pro-bnp poderia prever alterações cardíacas como disfunções sistólicas e diastólicas do ventrículo esquerdo.

A importância de se detectar biomarcadores está na possibilidade de se identificar alterações cardíacas subclínicas, iniciar a terapia precocemente e, assim, minimizar as lesões cardíacas associadas aos quimioterápicos (SAHAH, et al., 2017,

QUATROMANI; SCHERRER-CROSBIE, 2018, TAN; LYON, 2018). De Lullis et al. (2016) demonstraram que alterações nos níveis de pro-bnp foram encontradas, mas sem que houvessem alterações na fração de ejeção. Além disso, foram preditores de mortalidade no período de um ano após quimioterapia.

Alguns autores questionam o uso dos peptídeos natriuréticos como marcadores de cardiotoxicidade por falta de padronização de níveis dessas substâncias, por mulheres e idosos terem níveis mais altos e pela piora da função renal repercutir na elevação desse biomarcador (TAKASE; DOHI, 2014). Associa-se o fato de haver poucos estudos com marcadores e estes se restringirem a alguns medicamentos usados em pacientes oncológicos (HENRI; HEINONEM; TADIRF; 2016; VOHRA; ASNANI, 2018).

A Sociedade Brasileira de Cardiologia aponta como nível de evidência B a dosagem de troponina pré, 24h e 72h após cada ciclo e de NT-ProBNP para pacientes de alto risco para cardiotoxicidade. A dosagem sérica tardia de troponinas e NT-ProBNP pode ser realizada também um mês após o ciclo, como nível de evidência C (KALIL et al., 2011).

Ainda, considerando que as alterações cardíacas não apresentam manifestações clínicas evidentes e que os biomarcadores podem se alterar antes do surgimento de sintomas de insuficiência cardíaca, a avaliação da troponina e peptídeos natriuréticos seria padrão ouro, devido à sua especificidade e capacidade de identificar lesões microscópicas, auxiliando o profissional de saúde na indicação da terapêutica adequada e tratamento precoce (HUGHES et al.; 2015).

Assim, o monitoramento rigoroso das condições cardiopulmonares desses pacientes deve ser mantido mesmo durante o transplante. Acompanhar alterações nos marcadores e as manifestações clínicas dos pacientes podem identificar precocemente alterações e assegurar um desfecho favorável do tratamento.

1.7 Assistência de Enfermagem ao paciente submetido ao TACTH

A atuação da enfermagem no TACTH requer conhecimento sobre as particularidades do paciente portador de ES durante todas as fases do tratamento. A assistência deve seguir rigorosamente o protocolo estabelecido e ter ações planejadas de acordo com cada paciente em cada fase do tratamento.

O enfermeiro tem sua atuação atrelada à equipe multiprofissional, servindo como elo entre paciente, família e restante da equipe. Ainda, tem papel assistencial e educativo pois durante todo o tratamento traz informações ao paciente e família sobre os cuidados durante a internação além do ensino e preparo para a alta.

Assim, a unidade de TACTH requer profissionais treinados, capazes de prevenir agravos identificar precocemente sinais de complicação e implementar medidas imediatas (ORTEGA; TELMATCHUCK; CRISTOFF, 2009; BROWN, 2010).

Durante a fase de mobilização e condicionamento, o paciente irá receber a quimioterapia, a qual poderá desencadear toxicidade cardíaca. Assim, cabe ao enfermeiro identificar alterações como taquicardia, edema, dispneia, ganho ponderal e hipertensão bem como propor cuidados para sua equipe realizar com o paciente visando evitar, melhorar ou minimizar complicações.

Outro cuidado se refere à monitorização do excesso de líquidos por via parenteral. Guimarães et al. (2014) realizaram estudo em pacientes com ES submetidos ao TACTH, observando que todos apresentaram retenção hídrica. Ainda, 22,2% evoluíram para congestão pulmonar durante o TACTH. Assim observa-se que uma das ações de enfermagem necessárias é o controle rigoroso dos fluidos com ações imediatas para evitar retenção. O equilíbrio hidroeletrólítico é definido na prática como balanço hídrico (OLIVEIRA; GUEDES; LIMA, 2010). Assim, neste estudo iremos utilizar essa terminologia.

Ainda, frente a esse panorama, conclui-se que o enfermeiro deve realizar monitorização sistematizada pelo exame físico e orientar a equipe quanto ao controle rigoroso do balanço hídrico, para que as alterações sejam identificadas precocemente e para que os paciente não evoluam para congestão pulmonar, o que pode trazer complicações, considerando o envolvimento cardiopulmonar prévio (NILSEN, 2012).

O enfermeiro também pode monitorar alterações nas funções renal, cardíaca, hepática e hematológica através do acompanhamento dos exames laboratoriais, os quais podem subsidiar a identificação precoce de agravos. Os achados poderão ser discutidos junto à equipe médica, melhorando e individualizando a assistência e prevenindo e/ou reduzindo os riscos ao paciente submetido ao TCTH (CARLUCCI et al., 2016).

Frente à especificidade do tratamento, e à complexidade da assistência a

esses pacientes, a Resolução COFEN 306/2006 do Conselho Federal de Enfermagem discorre sobre as competências do enfermeiro que atua com TCTH e hemoterapia, ressaltando a atribuição de planejar e implementar ações que visem reduzir riscos e potencializar os resultados ao executar procedimentos técnicos específicos.

No entanto, o TCTH nas DAI é uma terapia inovadora, a qual apresenta escassez de produção científica da enfermagem nacional e internacional direcionando o cuidado a esses pacientes. A literatura é escassa nas descrições de lesões e disfunções cardíacas associadas aos transplantes, especialmente quanto às ações e intervenções de enfermagem, justificando o desenvolvimento de estudos.

1.8 Justificativa

A monitorização das manifestações clínicas e laboratoriais pode prevenir ou identificar precocemente a toxicidade cardíaca aguda, que pode estar relacionada à toxicidade cardíaca de quimioterápicos e/ou inerentes da patologia de base em pacientes submetidos ao TACTH. A literatura sobre o assunto é escassa e insuficiente para embasar recomendações, protocolos e condutas nessa clientela.

2.1 Objetivo Geral

- Identificar a ocorrência de disfunções cardíacas e avaliar os fatores de risco clínicos e laboratoriais para o desenvolvimento de toxicidade cardíaca aguda induzida pela ciclofosfamida em pacientes com esclerose sistêmica submetidos ao TACTH.

2.2 Objetivos Específicos

- Comparar as dosagens séricas de pro-bnp nas diferentes fases do TACTH;
- Identificar os fatores associados a toxicidade cardíaca durante o TACTH;
- Correlacionar os marcadores de lesão cardíaca ao uso de ciclofosfamida durante o TACTH;
- Definir se há anormalidades cardiopulmonares persistentes aos 180 dias do transplante;
- Comparar as alterações entre os pacientes de ES com os de esclerose múltipla submetidos ao TACTH;
- Determinar as principais intervenções de enfermagem durante as diferentes fases do TACTH para o manejo das manifestações clínicas identificadas.

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 Delineamento da pesquisa

Trata-se de um estudo quantitativo, observacional, do tipo longitudinal, prospectivo. A escolha desse delineamento foi por permitir ao pesquisador avaliar a distribuição das variáveis ao longo do tempo e a analisar a associação entre essas variáveis.

Nesta abordagem, o pesquisador observa como as variáveis ocorrem, sem nenhuma intervenção ativa. Os dados obtidos podem ter uma relação de causa e efeito estabelecidas em uma sequência temporal (HULLEY, et al., 2015).

3.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP), nos ambientes da Unidade de Terapia Imunológica (UTIMU), da Unidade Transplante de Medula Óssea (UTMO) e em enfermarias sem isolamento protetor do hospital, durante o período de internação dos pacientes, e no Ambulatório de Transplante de Medula Óssea (ATMO) no seguimento pós-alta.

As internações durante o período de condicionamento para transplante ocorreram apenas na UTIMU e UTMO por serem locais que possuem as instalações físicas com filtro HEPA (do inglês, *High Efficiency Particulate Arrestance*), ar condicionado central, quarto com banheiro individual, de acordo com a Portaria Nº 931 - 2 de maio de 2006.

3.3 Seleção dos participantes

3.3.1 População

A população-alvo foram os pacientes com diagnóstico ES em avaliação para o TACTH no período de novembro de 2016 a julho de 2018. Foram incluídos, no mesmo período, também pacientes com esclerose múltipla, para configuração de grupo controle transplantado.

3.3.2 Critérios de inclusão

Possuir diagnóstico de ES ou EM com idade superior a 18 anos, independente do sexo, submetidos ao TACTH com uso da ciclofosfamida em altas doses.

3.3.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes submetidos ao TACTH que não utilizaram ciclofosfamida na fase de condicionamento do TACTH.

3.3.4 Constituição da amostra

Durante o período de estudo, foram observados os pacientes com diagnóstico de ES ou EM que passavam por avaliação pré TACTH e que tinham a indicação pela equipe médica da unidade de realizar o procedimento. Desta população, eram selecionados aqueles que atendiam aos critérios de seleção deste estudo.

Neste período, 32 pacientes com ES e 2 pacientes com EM passaram por avaliação, 17 tiveram indicação em realizar o transplante, 3 não foram elegíveis pois foi indicado o uso do melfalano em substituição a ciclofosfamida na fase de condicionamento devido a alterações cardíacas importantes. Foram convidados dezoito pacientes, todos aceitaram participar, no entanto uma paciente solicitou sair da pesquisa na reinternação para a fase do condicionamento, sendo seus dados imediatamente retirados do estudo. A caracterização dessa seleção está descrita na Figura 7.

Figura 7 - Fluxograma de elegibilidade dos pacientes com ES e EM com indicação para o TACTH com uso da ciclofosfamida durante o tratamento no período de novembro de 2016 a julho de 2018 no HCFMRP/USP Ribeirão Preto, 2018

3.3.5 Amostra

A amostra final foi constituída por 17 pacientes sendo 2 com diagnóstico de EM e 15 com diagnóstico de ES.

3.4 Definição de Variáveis

3.4.1 Variáveis explanatórias

Dados clínicos e laboratoriais

- **Ecocardiografia (ECO):** redução da fração de ejeção em valores absolutos menores que 44% ou valores entre 45-49% mas com redução de mais de 10% dos valores basais;
- **Eletrocardiograma (ECG)** alteração no ritmo cardíaco, arritmias;
- **Monitorização eletrocardiográfica de 24 horas (Holter)** alteração na frequência cardíaca basal;
- **Ressonância Cardíaca:** avaliação estática da estrutura cardíaca e avaliação dinâmica da função cardíaca,
- **Creatino-fosfoquinase sérica**
- **Peptídeo natriurético sérico** liberado em resposta a sobrecarga cardíaca por pressão devido ao aumento do volume de líquidos;
- **Prova de função pulmonar com medida da difusão de CO** ajustada para níveis de hemoglobina, avaliada pela CVF e DLCO;
- **Tratamentos prévios** (uso prévio de pulsos com ciclofosfamida, medicamentos imunossupressores);
- **Teste de caminhada de 6 min** (distância percorrida durante no intervalo de tempo de seis minutos);
- **Registro de Balanço hídrico:** Resultado entre os líquidos administrados – soro, medicamentos, líquidos por via oral e a eliminação (diurese, vômitos, fezes) num período de tempo;
- **Dose de ciclofosfamida:** está relacionada a disfunção ventricular e aumenta em função da dose cumulativa ($>150 \text{ mg/kg}$ e $1,5\text{g/m}^2/\text{dia}$);
- **Peso diário:** ganho ponderal pode sugerir hidratação excessiva
- **Registro de causa de óbito.**

3.4.2 Variáveis resposta

- **Cardiotoxicidade:**
 - Grau I:** redução assintomática da FEVE entre 10% e 20%;
 - Grau II:** redução da FEVE abaixo de 20% ou abaixo do normal;
 - Grau III:** insuficiência cardíaca sintomática.
- **Cardiotoxicidade aguda:** determinada por alterações identificadas desde o início até quatorze dias após o término do tratamento com altas doses de

ciclofosfamida. Estão incluídas síndromes coronarianas agudas, pericardite e miocardite, alterações súbitas na repolarização ventricular, alterações no intervalo Q-T, arritmias supraventriculares e ventriculares.

3.4.3 Outras variáveis

- Dados sociodemográficos;
- Medicações em uso durante o transplante
- Tempo de diagnóstico e tipo de acometimento da doença;
- Escore de Rodnan modificado
- Intercorrências clínicas

3.5 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada por meio do preenchimento de instrumentos pré-elaborados. Os dados sócio-demográficos foram obtidos mediante entrevista com o paciente. Os diagnósticos, história da doença, comorbidades, dados clínicos e laboratoriais, acompanhamento durante as fases do TACTH foram obtidos mediante consulta ao prontuário do paciente.

Os pacientes foram avaliados nos períodos pré-TACTH, durante a fase de mobilização e condicionamento e seis meses após TACTH.

3.5.1 Avaliação Pré-TACTH

A avaliação pré-TACTH ocorreu após a indicação do procedimento pela equipe médica da unidade. Após assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido, foram coletados os dados clínicos, histórico do paciente, resultados de exames de imagem e laboratoriais.

Ainda, foi realizada a coleta de três tubos de sangue, dois com gel ativador de coágulo e um com EDTA, sendo as amostras processadas e criopreservadas. Os dados coletados nesta fase estão elencados no Apêndice A.

3.5.2 Fase de Mobilização

Durante a fase de mobilização, o paciente foi monitorado em relação ao balanço hídrico e a sinais vitais, iniciando seis horas antes do início da primeira dose intravenosa de quimioterapia e nos horários pré estabelecidos (08, 12, 16, 20 e 00h) pela rotina da unidade, até seis horas após o término da terapia contínua intravenosa.

Essa fase consiste na administração de duas doses de ciclofosfamida em um intervalo de 12 horas (habitualmente às 8h e às 20h ou às 20h e às 8h).

3.5.3 Fase de Condicionamento

Nesta fase, os pacientes foram monitorados quanto ao balanço hídrico, monitorização de sinais vitais e achados clínicos iniciados partir das 6h do primeiro dia do protocolo do condicionamento, no qual iniciam as medicações quimioterápicas (D-5) até a alta hospitalar (apêndices B e C). O peso em jejum no dia anterior do início do tratamento e a primeira verificação da pressão venosa central foram consideradas como basal para verificar a oscilação durante esse período.

As coletas de sangue ocorreram nos dias D-4 ao D-1 do condicionamento, antes da instalação da dose seguinte da ciclofosfamida.

Foram também registrados exames realizados rotineiramente pelo paciente, uso de medicamentos relacionados a função cardíaca durante o condicionamento e intercorrências apresentadas pelos pacientes.

3.5.4 Reavaliação pós TACTH

Após a alta hospitalar, os pacientes retornaram ao ATMO para avaliação médica e realização de exames, conforme o protocolo do TACTH. Os resultados, aspectos clínicos foram coletados dos prontuários dos pacientes conforme apêndice D. Amostras de sangue também foram coletadas nesse período e criopreservadas.

3.6 Coleta de sangue e processamento das amostras do peptídeo natriurético tipo B

A obtenção da amostra de sangue foi realizada por punção periférica ou por cateter venoso central. As coletas foram realizadas pela pesquisadora responsável ou por um membro da equipe de enfermagem da unidade em que o paciente estava internado quando o procedimento coincidia com o horário de rotina da unidade. As amostras consistiam em dois tubos para coleta de sangue de 4.0 ml com gel ativador de coágulo e um tubo 4.5 ml com EDTA.

Durante o pré-TACTH, no período de mobilização e no retorno após 180 dias do TACTH, as coletas das amostras de sangue periférico foram realizadas com microfusor de calibre 23 e transferidas para os dois tubos de 4.0 ml com gel ativador de coágulo e um tubo 4.5 ml com EDTA com agulha calibre 25x12 mm.

Na fase de condicionamento os pacientes utilizavam cateter venoso central duplo lúmen, em veias jugular interna ou subclávia. A coleta de sangue neste dispositivo seguia a rotina da unidade, onde eram inicialmente aspirados 5 ml sangue e descartados para retirar heparina do lúmen, seguidos por aspiração da amostra de sangue para o estudo, sendo transferida para os tubos com gel separador e com EDTA utilizando agulha calibre 25x12 mm.

As amostras de sangue coletadas eram encaminhadas ao laboratório Imunologia Molecular do HCFMRP-USP. Os tubos com gel ativador de coágulo eram colocadas na centrífuga durante 10 min a 3500 rpm, a 22º graus. Após centrifugação, o soro era aliquotado e transferido para microtubos Eppendorf® (Sigma-Aldrich, Brasil), colocados em caixas de armazenamento e criopreservadas em freezer a -40 graus.

3.6.1 Análise do peptídeo natriurético

A análise do pro-bnp foi realizada por Elisa (*Enzyme Linked Immunono Sorbent Assay*) *sanduíche*, utilizando o kit ab193712 (Abcam, São Francisco, Estados Unidos) As amostras de soro foram descongeladas em temperatura ambiente, homogeneizadas, colocadas em placa de 96 poços contendo anticorpo específico e incubadas, conforme instruções do fabricante (Abcam). A leitura das placas foi

realizada em espectrofotômetro com comprimento de onda de 450 nm e os resultados calculados em ng/mmol, comparados com a curva controle resultante (0,971).

3.7 Aspectos Éticos

O presente estudo foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, obedecendo ao preconizado pela Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012)

A coleta de dados teve início apenas após sua aprovação pelo Comitê de Ética, parecer número 1797857 (Anexo A).

Foi também encaminhado ao comitê de ética da instituição co-participante HCFMRP-USP. O projeto passou por dois adendos, o primeiro deles solicitando a inclusão da coleta de amostra de sangue no instrumento de reavaliação de 180 dias e o terceiro adendo solicitando ampliação do período de coleta, visando a inclusão de maior número de participantes. Todos eles foram aprovados pelas duas instituições (Anexos B, C, D, E e F).

Os pacientes foram esclarecidos sobre o estudo convidados a participar do mesmo. Ainda, foram orientados que mesmo com a recusa em participar não teriam prejuízo em seu tratamento. Estes manifestaram o aceite com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e só após a obtenção do mesmo foi iniciada a intervenção com o paciente (Anexo G).

3.8 Manejo dos riscos para o paciente decorrentes da pesquisa

Durante a realização da pesquisa, o paciente poderia sentir-se incomodado devido o tempo necessário para responder as perguntas da entrevista, bem como ter uma percepção de intimidar-se por estar sendo observado na realização do exame físico. No entanto, o pesquisador ficou à disposição para esclarecer dúvidas e oferecer apoio. Também, foi garantido o direito do paciente se negar a responder as perguntas ou mesmo de informar que não sabe a resposta.

Em relação às coletas de sangue, não houve intercorrências durante os

procedimentos.

Foi garantido para o paciente o contato com o pesquisador por telefone, e-mail ou retornar ao serviço para ser avaliado se apresentasse reações após o procedimento e o paciente contou com o suporte de equipe multidisciplinar sendo que a assistência da equipe médica e de enfermagem esteve disponível 24 horas por dia.

3.9 Processamento e análise dos dados

Os dados coletados foram lançados em planilhas do Microsoft® Office Excel® para Windows 10, e analisados por meio de estatística descritiva, apresentados em frequência e porcentagem para as variáveis nominais e valores mínimo, máximo, média e desvio padrão para as variáveis numéricas.

A análise dos dados foi realizada utilizando o software *GraphPad Prism®* versão 7.05 (GraphPad Software, EUA).

Variáveis pré e pós transplante foram avaliados por teste t pareado e as variáveis colhidas em três ou mais momentos foram avaliadas por ANOVA ou teste Kruskal Wallis e Friedman. As correlações foram avaliadas pelo teste de Pearson ou Spearman, conforme presença ou ausência de distribuição paramétrica, respectivamente. A análise para determinar distribuição normal ou não-paramétrica foi realizada pelo teste D'Agostino-Pearson, com intervalo de confiança de 95%.

3.10 Recursos Financeiros

Os gastos para aquisição dos kits para análise dos biomarcadores foram subsidiados pelas pesquisadoras e pela Fundação de Amparo a Pesquisa (FAEPA) do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

A Tabela 1 apresenta a caracterização sociodemográfica dos participantes do estudo, de acordo com a doença autoimune de base. Os valores estão apresentados de maneira decrescente, de acordo com o grupo predominante em cada uma das variáveis.

Tabela 1 - Distribuição sociodemográfica dos participantes do estudo, avaliados no contexto de hospital de ensino, no período de novembro 2016 a julho de 2018. Ribeirão Preto, 2018

Características sócio-demográficas (n %)	ES (n = 15)	EM (n = 2)
Sexo		
Feminino	15 (100)	1 (50)
Masculino	0	1 (50)
Cor		
Branca	12 (80)	2 (100)
Pardo	3 (20)	0
Situação conjugal		
Casado	9 (60)	1 (50)
Solteiro	6 (40)	0
Divorciado	0	1 (50)
Procedência – região		
Sul	7 (46,6)	0
Sudeste	6 (40)	2 (100)
Norte	1 (6,7)	0
Nordeste	1 (6,7)	0
Anos que frequentou o ensino formal		
10 a 15 anos	7 (46,7)	0
Acima de 15 anos	5 (33,3)	1 (50)
5 a 10 anos	3 (20)	1 (50)
Situação laboral		
Auxílio doença	7 (46,7)	1 (50)
Ativo	4 (26,5)	1 (50)
Estudante	2 (13,4)	0
Não trabalha	1 (6,7)	0
Aposentado por invalidez	1 (6,7)	0

EM: esclerose múltipla; ES: esclerose sistêmica

A caracterização clínica, comorbidades e tempo de sintomas e de diagnóstico dos pacientes com ES e EM à inclusão do estudo estão descritas na tabela 2 e 3, respectivamente. Os sujeitos do estudo não apresentavam história de uso de substâncias psicoativas ou diagnóstico de diabetes mellitus. Não há relato de tabagismo entre os pacientes com EM. No outro grupo, a paciente ES9 apresentava história de tabagismo durante 24 anos, abstinente nos três meses que antecederam o início da avaliação para o TACTH e a paciente ES3 era tabagista passiva.

Tabela 2 - Caracterização dos participantes com ES à inclusão no estudo hospital de ensino, no período de novembro 2016 a julho de 2018. Ribeirão Preto, 2018

Características Clínicas	
Idade , média (desvio padrão)	37,66 (8,54)
Tempo de sintomas em meses, média (desvio padrão)	67 (50)
Tempo de diagnóstico em meses, média (desvio padrão)	49 (47)
mRSS média (desvio padrão)	25,06 (10,96)
Forma clínica n (%)	
ES difusa	15 (100)
Fenômeno de Raynaud	15 (100)
Anticorpos (n)	
Anti-Scl70	7
Anti-SSA (RO)	4
Anti SSB (LA)	2
Anticardiolipina (ACA)	2
Anti-SM/Anti-RNP	1
Anti-SM	1
Comorbidades n(%)	
Tabagismo prévio	2 (13,3)
Hipertensão n (%)	2 (13,3)
Uso prévio de pulsos com ciclofosfamida n(%)	13 (86,66)
Número de pulsos prévios (mediana, dp)	6 (3,9)

mRRS: escore de Rodnan modificado; ES: esclerose sistêmica; Anti-Scl70: anticorpo antitopoisomerase; dp desvio padrão

Tabela 3 - Caracterização dos participantes com EM à inclusão no estudo em um hospital de ensino, no período de novembro 2016 a julho de 2018. Ribeirão Preto, 2018

Características Clínicas	
Idade , média (desvio padrão)	36 (4,24)
tempo de sintomas em meses, média (desvio padrão)	108 (118,79)
tempo de diagnóstico em meses, média (desvio padrão)	108 (118,79)
EDSS média (desvio padrão)	
Forma clínica n (%)	
EM surto remissiva	2 (100)
Comorbidades n(%)	
Hipertensão n (%)	1 (50)

EM: esclerose múltipla; EDSS: escala expandida de incapacidade

Em relação a antecedentes de HAS, no grupo EM o paciente 1 apresentava diagnóstico com uso de (inibidor da enzima de conversão da angiotensina (iECA), já o paciente 2 apresentava tendência a HAS, sobretudo durante o tratamento com pulsos com metilprednisolona, sem uso de medicação antihipertensiva. No grupo ES, as pacientes ES3 e ES8 eram hipertensas, em uso de agonista de receptor de angiotensina e bloqueador de canal de cálcio, e iECA, diurético tiazídico e bloqueador de canal de cálcio respectivamente.

Todos os participantes dos dois grupos avaliados haviam utilizado tratamento imunossupressor com pelo menos uma droga antes da inclusão para transplante. No grupo da ES, o metotrexato foi utilizado por 14 (93,3%) pacientes, ciclofosfamida em 13 (86,66%), micofenolato de mofetil 5 (33,3%) e azatioprina em 2 (13,3%).

O grupo EM também havia apresentado refratariedade às medicações convencionais antes de serem recrutadas para o TACTH. Metilprednisolona e interferon foram tratamentos realizados por todos os sujeitos desse grupo. Além dessas medicações, o participante EM1 também havia utilizado natalizumabe, acetato de glatiramer, dimetil fumarato, fampiridina, fingolimode e o sujeito EM2, vitamina D em altas doses.

Os pacientes também utilizavam outras medicações na avaliação pré-TACTH e durante o procedimento, descritas na tabela 04.

Tabela 4 - Medicações utilizadas pelos pacientes nos períodos pré-TACTH, mobilização e condicionamento em hospital de ensino, no período de novembro 2016 a julho de 2018. Ribeirão Preto, 2018

Medicamentos	Pré-TACTH		Mobilização		Condicionamento	
	ES (n)	EM (n)	ES (n)	EM (n)	ES (n)	EM (n)
Imunossupressores	14	1	15	2	15	2
Vasodilatadores	10	0	9	0	12	1
Corticoide	7	2	7	0	15	2
Pró-cinéticos	7	0	7	0	7	0
Bloqueadores da bomba de prótons	15	0	15		15	2
Outros	15	1	15	2	15	2

TACTH: transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas; Outros: antidepressivos, ansiolíticos, colchicina, bosentana, suplementos vitamínicos, analgésicos, antitérmicos

A avaliação da indicação para realizar o procedimento engloba exames para avaliação da estrutura e função cardíaca e pulmonar. A função pulmonar através da espirometria está apresentada no apêndice E. A paciente ES11 não conseguiu realizar o exame por dificuldade técnica, pois apresentava microstomia importante que impedia a adaptação e vedação do aparelho à boca. O teste de caminhada de 6 minutos (TC6), não foi realizado pela paciente ES15 por apresentar acometimento cutâneo importante que impedia a deambulação. As avaliações cardíacas pelo eletrocardiograma, Holter, ecocardiograma e ressonância cardíaca estão descritas nos apêndices F, G, H e I. A tabela 5 resume os resultados das avaliações laboratoriais realizadas pelos pacientes no período pré-TACTH.

Tabela 5 - Avaliação pré-TACTH dos participantes do estudo, em hospital de ensino, no período de novembro 2016 a julho de 2018. Ribeirão Preto, 2018

Avaliação pré TACTH	ES	EM
CPK		
Normal (n)	11	2
Elevada (n)	4	0
Aldolase		
Normal (n)	13	2
Elevada (n)	2	0
Avaliação cardíaca		
FEVE % ao ECO, média (desvio padrão)	67,66 (3,9)	67,5 (2,12)
FC média ao <i>Holter</i> , média (desvio padrão)	88,73 (7,82)	-
Ressonância cardíaca		
Normal	9	-
Alterada	6	-
Eletrocardiograma ritmo		
Sinusal	14	2
Atrial	1	0
Avaliação Pulmonar		
CVF (% do predito), média (desvio-padrão)	72,07 (12)	84,5 (4,94)
DLCO corrigida (% do predito), média (desvio-padrão)	84,5 (4,94)	116,5 (6,36)
Distância TC6 (m) média (desvio-padrão)	416,5 (132,97)	259,5 (43,13)

ES, esclerose sistêmica; EM esclerose múltipla; CPK, creatino-fosfoquinase; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ECO: ecocardiograma transtorácico; *Holter*: eletrocardiograma de 24 horas; FC, frequência cardíaca; CVF capacidade vital forçada, DLCO corrigida, capacidade de difusão do monóxido de carbono corrigida para os níveis de hemoglobina do paciente, TC6, teste de distância caminhada em 6 minutos TACTH transplante autólogo de células tronco hematopoéticas

A dose de ciclofosfamida, ATG utilizada nos períodos, o intervalo de tempo para coleta de CPH, o intervalo entre os ciclos de CY e o número de células infundidas estão apresentadas na tabela 6. O paciente ES15 apresentava também o diagnóstico de anemia hemolítica auto-imune, sendo associado Rituximabe (anticorpo monoclonal anti-CD20) 500mg no D-6 e no D+1.

Tabela 6 - Distribuição da dose média de ciclofosfamida e ATG, utilizada pelos nos períodos de mobilização e condicionamento, o intervalo de tempo para coleta de CPH e entre os ciclos de CY e o número de células infundidas conforme doença autoimune em hospital de ensino, no período de novembro 2016 a julho de 2018. Ribeirão Preto, 2018

Caracterização das fases do TACTH	ES	EM
Mobilização		
Dose diária CY mbz (g) média (dp)	1,59 (0,12)	1,72 (0,09)
Dose total CY mbz (g) média (dp)	3,18 (0,25)	3,44 (0,19)
Intervalo de dias para coleta CPH	8,86 (0,99)	8 (0)
Intervalo de dias entre as doses de CY	38,13 (18,31)	32,5 (17,67)
Condicionamento		
Dose total ATG (mg)	273,33 (43,26)	287,5 (17,67)
Dose diária CY cond	2,87 (0,38)	3,20 (0,27)
Dose total CY cond (g)	11,48 (1,53)	12,83 (1,08)
Células nucleadas total	260, 57 (150, 83)	569,9 (129,59)
Células nucleadas/ kg	4,45 (2,84)	8,85 (3,06)
Células CD34+ TOTAL	432,94 (224, 19)	746,50 (582,94)
Células CD34+/ kg	6, 94 (3,19)	10,89 (7,53)
(dp) desvio padrão; ES: esclerose sistêmica; EM: esclerose múltipla; Cy: ciclofosfamida; mbz: mobilização; CPH: células progenitoras hematopoéticas; ATG: globulina antitumoral; cond: condicionamento		

A mediana de dias para a coleta de CPH foi, respectivamente, 9 e 8 nos pacientes do grupo ES e EM. Apenas a paciente ES3 necessitou coletar as células em dois dias consecutivos, com necessidade de uso de heparina no segundo dia de coleta. Após a coleta, as células foram congeladas em baixas temperaturas, diluídas em dimetilsulfóxido a 10% (conservante crioprotetor, DMSO) e divididas em duas ou mais bolsas. Todos os pacientes receberam duas bolsas de células descongeladas à beira do leito, exceto a paciente ES3 que recebeu quatro bolsas. O número de células recebidas encontra-se descrita no apêndice J.

Durante os períodos de mobilização e condicionamento, observou-se que os pacientes apresentaram ganho ponderal, especialmente nos primeiros dias do condicionamento. Os dois pacientes com EM e cinco (33%) com ES apresentaram ganho ponderal acima de 3 kg em relação ao peso basal. Essa elevação foi

observada nos primeiros dias do condicionamento.

Durante o procedimento, os pacientes apresentaram intercorrências que foram manejadas pela equipe durante o tratamento. As alterações apresentadas no período da mobilização estão descritas na tabela 7. Alguns pacientes não apresentaram manifestações clínicas inesperadas.

Tabela 7 - Intercorrências apresentadas pelos pacientes, pico máximo de manifestações e abordagem e medidas utilizadas no período de mobilização do TACTH em hospital de ensino, no período de novembro 2016 a julho de 2018. Ribeirão Preto, 2018

	Intercorrências	Pico máximo de manifestações	Abordagem/medidas
ES1	Infecção em joelho esquerdo,	D3	Exames, antibioticoterapia
ES2	Diarreia	D1	Antibioticoterapia, exames, diurético
	Edema mãos		
ES3	Mal-estar, hipotensão	D2	Hidratação endovenosa
ES4	Precordialgia	D6	ECG, analgesia
	Náusea, cefaleia, refluxo gastroesofágico, desconforto	D1	Antieméticos, analgésicos, nebulização com
ES5	respiratório	D7	beta adrenérgicos
	Neutropenia febril, foco amigdaliano		
ES6	Hematúria	D4	Exames, hidratação oral
	Cefaleia,	D1	Analgesia
ES8	Hematoquezia secundária a hemorroidas	D3	Antibioticoterapia, exames
	Mialgia, fissura anal		Medicamento tópico
ES9	Cefaleia	D1	Analgesia
	Neutropenia febril foco amigdaliano	D8	Antibioticoterapia, exames
ES11	Hipotensão, taquicardia, palidez, precordialgia	D9	ECG
			Analgesia
ES12	Poliúria	D1	Hidratação oral
	Onicomicose		Antifúngico
ES14	Elevação da pressão arterial	D1	Diurético
EM1	Vômitos, palidez cutânea, febre, odinofagia	D2	Hidratação endovenosa, exames, antibioticoterapia

ES: esclerose sistêmica; EM: esclerose múltipla

No período do condicionamento, os pacientes eram também avaliados por ECG antes da dose subsequente de Cy. Não houve ajuste nem suspensão de dose. Os resultados do ECG estão descritos no Apêndice L.

A diurese e o volume de entrada de líquidos administrados por via oral ou parenteral foram monitorizadas para controle da volume de líquidos e monitorização da necessidade de correção com diurético ou detecção de poliúria, quadro que pode ser secundário a ciclofosfamida. A média da diurese e do volume de entrada a cada 6h nos períodos de mobilização, na fase que a Cy é administrada (D-5 a D-2), no período pós Cy e em todo o tratamento está apresentada na tabela 8 e 9 respectivamente.

Tabela 8 - Avaliação do volume de diurese dos pacientes nos períodos de mobilização e condicionamento do TACTH em hospital de ensino, no período de novembro 2016 a julho de 2018. Ribeirão Preto, 2018

	MOBILIZAÇÃO	CONDICIONAMENTO		
	média (DP)	D-5 A D-2 média (DP)	D-1 ATÉ A ALTA média (DP)	D-5 ATÉ A ALTA média (DP)
ES1	656,00 (257,60)	777,50 (536,00)	469,03 (286,45)	547,13 (368,44)
ES2	521,43 (408,16)	843,50 (433,85)	477,47 (242,39)	570,14 (307,99)
ES3	1100,00 (392,00)	980,50 (293,55)	395,51 (263,56)	526,97 (362,76)
ES4	1177,50 (382,50)	1168,50 (372,20)	734,62 (285,97)	835,52 (336,25)
ES5	530,63 (254,69)	946,00 (367,80)	605,08 (316,16)	689,26 (338,97)
ES6	883,33 (648,15)	1008,42 (720,28)	806,85 (459,31)	833,63 (496,06)
ES7	400,00 (277,78)	971,50 (523,80)	664,72 (233,49)	748,77 (324,88)
ES8	501,25 (163,75)	985,00 (510,00)	719,00 (321,83)	785,50 (383,08)
ES9	576,67 (249,63)	1068,50 (391,65)	645,54 (264,86)	756,84 (333,63)
ES10	650,86 (443,59)	786,00 (467,60)	457,89 (232,78)	543,12 (307,78)
ES11	572,22 (524,69)	985,50 (460,50)	628,89 (350,90)	716,94 (392,03)
ES12	825,00 (330,00)	990,00 (435,00)	469,27 (208,30)	608,13 (312,86)
ES13	710,00 (260,00)	1043,50 (459,85)	664,82 (310,68)	764,47 (378,84)
ES14	972,00 (484,00)	1126,00 (446,00)	721,12 (257,41)	826,29 (324,06)
ES15	568,00 (301,60)	795,00 (401,50)	499,93 (290,72)	529,32 (303,99)
EM1	1116,67 (518,52)	1095,35 (508,19)	1016,54 (362,29)	1003,29 (397,36)
EM2	833,33 (318,52)	1253,50 (619,85)	786,79 (368,04)	902,02 (444,33)

Tabela 9 - Avaliação do volume de entrada de líquidos nos períodos de mobilização e condicionamento do TACTH em um hospital de ensino, no período de novembro 2016 a julho de 2018. Ribeirão Preto, 2018

	MOBILIZAÇÃO	CONDICIONAMENTO		
	média (DP)	D-5 A D-2 média (DP)	D-1 ATÉ A ALTA média (DP)	D-5 ATÉ A ALTA média (DP)
ES1	2583,00 (359,17)	860,65 (360,12)	465,60 (254,13)	564,36(294,37)
ES2	2000,40 (277,08)	963,55 (415,90)	491,23 (232,42)	609,31(317,94)
ES3	3138,00 (686,80)	995,89 (349,49)	560,24 (232,46)	654,30(304,94)
ES4	3871,88 (948,25)	1049,70 (561,60)	681,86 (305,83)	794,59(399,31)
ES5	1106,67 (213,75)	1024,75 (449,08)	615,72 (234,87)	716,72(310,90)
ES6	2629,38 (152,62)	1058,50 (406,15)	799,20 (319,86)	836,78(348,36)
ES7	1411,20 (302,96)	1029,45 (396,31)	637,94 (175,32)	748,23(274,50)
ES8	691,78 (191,98)	1018,00 (396,30)	614,50 (267,37)	715,38(319,90)
ES9	661,50 (248,07)	1000,75 (436,98)	539,86 (216,20)	661,14(303,72)
ES10	783,38 (299,72)	818,95 (400,56)	447,86 (229,36)	544,25(298,64)
ES11	691,33 (315,48)	946,00 (378,20)	544,55 (243,49)	654,53(313,24)
ES12	835,20 (250,60)	968,30 (462,60)	436,00 (216,44)	577,95(337,45)
ES13	717,70 (266,90)	947,60 (491,94)	511,09 (305,13)	625,96(378,27)
ES14	998,80 (478,60)	1120,70 (357,96)	721,00 (280,88)	824,82(338,47)
ES15	1834,20 (242,20)	759,65 (458,45)	470,81 (213,81)	502,91(245,88)
EM1	2422,50 (305,58)	1115,80 (418,12)	792,12 (327,48)	873,04(377,80)
EM2	1026,33 (531,04)	1152,40 (604,66)	499,05 (247,63)	660,37(403,39)

DP: desvio-padrão ES: esclerose sistêmica; EM: esclerose múltipla; TACTH: transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas

Os pacientes foram avaliados em relação a frequência cardíaca diária, saturação de oxigênio e a pressão venosa central. A média dos resultados dessa avaliação encontram-se nas tabelas 10, 11 e 12.

Observou uma variação do peso durante o tratamento. A média está descrita no está no apêndice M.

Ainda, foram observadas a variação da pressão venosa central, das tendências do peso e os valores máximos da frequência cardíaca de acordo com o grupo com e sem alteração cardíaca. As avaliações estão nas figuras.

Tabela 10 - Avaliação da frequência cardíaca dos pacientes nos períodos de mobilização e condicionamento do TACTH em hospital de ensino, no período de novembro 2016 a julho de 2018. Ribeirão Preto, 2018

	MOBILIZAÇÃO		CONDICIONAMENTO	
	MBZ	D-5 A D-2	D-1 ATÉ A ALTA	D-5 ATÉ A ALTA
	MÉDIA (DP)	MÉDIA (DP)	MÉDIA (DP)	MÉDIA (DP)
ES1	87,00 (8,00)	74,50 (5,95)	87,14 (11,32)	83,94 (11,48)
ES2	84,44 (10,84)	87,70 (7,00)	89,92 (5,73)	89,26 (6,23)
ES3	75,43 (2,08)	89,48 (6,93)	103,54 (12,73)	100,49 (12,85)
ES4	84,43 (6,61)	79,25 (3,73)	85,73 (7,85)	84,24 (7,44)
ES5	82,50 (2,50)	77,52 (6,12)	75,33 (10,64)	75,89 (9,61)
ES6	76,33 (8,67)	81,35 (7,59)	92,90 (18,49)	91,49 (17,32)
ES7	98,22 (8,47)	98,11 (7,05)	104,39 (8,35)	102,75 (8,39)
ES8	86,50 (3,75)	87,95 (3,20)	93,08 (5,04)	91,83 (5,1)
ES9	91,63 (3,44)	73,45 (5,84)	96,66 (8,56)	90,78 (12,26)
ES10	74,78 (1,98)	72,30 (6,04)	81,07 (5,76)	78,85 (6,48)
ES11	91,44 (7,28)	66,57 (9,73)	86,03 (10,49)	81,33 (11,45)
ES12	97,20 (4,36)	103,45 (6,74)	94,32 (6,54)	96,69 (7,42)
ES13	81,82 (6,86)	89,25 (9,80)	94,95 (8,74)	93,45 (9,24)
ES14	82,80 (5,60)	93,80 (6,98)	100,74 (5,44)	98,96 (6,3)
ES15	101,22 (8,30)	92,67 (6,00)	103,72 (11,54)	102,48 (11,47)
EM1	84,00 (6,00)	78,76 (4,94)	84,19 (5,16)	82,73 (5,52)
EM2	75,50 (11,50)	78,19 (8,68)	82,56 (8,68)	81,44 (8,92)

DP: desvio-padrão ES: esclerose sistêmica; EM: esclerose múltipla; TACTH: transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas

Tabela 11 - Avaliação da saturação periférica de oxigênio dos pacientes nos períodos de mobilização e condicionamento do TACTH em um hospital de ensino. Ribeirão Preto, novembro de 2016 a julho 2018

	MOBILIZAÇÃO		CONDICIONAMENTO	
	média (DP)	D-5 A D-2 média (DP)	D-1 ATÉ A ALTA média (DP)	D-5 ATÉ A ALTA média (DP)
ES1	98,33 (0,89)	97,70 (0,56)	98,07 (0,63)	97,97 (0,59)
ES2	98,89 (0,59)	98,05 (0,48)	98,37 (0,92)	98,28 (0,82)
ES3	97,43 (1,63)	96,91 (1,49)	96,05 (1,92)	96,24 (1,84)
ES4	98,43 (1,06)	99,25 (0,60)	98,03 (0,47)	98,31 (0,75)
ES5	94,00 (0,00)	96,60 (1,22)	95,65 (1,48)	95,88 (1,36)
ES6	96,83 (1,17)	94,40 (1,96)	95,96 (1,21)	95,76 (1,40)
ES7	97,22 (0,57)	98,63 (0,95)	98,02 (0,74)	98,18 (0,87)
ES8	97,75 (0,56)	98,62 (0,72)	98,25 (1,40)	98,34 (1,24)
ES9	96,88 (0,72)	97,10 (0,45)	96,98 (0,80)	97,01 (0,70)
ES10	97,44 (0,49)	96,95 (0,48)	96,86 (0,97)	96,89 (0,85)
ES11	99,22 (0,52)	97,62 (1,93)	98,02 (1,26)	97,92 (1,39)
ES12	98,38 (0,47)	98,06 (1,32)	98,18 (1,15)	98,15 (1,20)
ES13	98,27 (0,89)	98,25 (0,85)	98,57 (0,74)	98,49 (0,78)
ES14	97,30 (0,70)	98,45 (0,85)	98,38 (1,03)	98,40 (0,98)
ES15	95,78 (0,79)	92,10 (0,98)	93,39 (2,53)	93,25 (2,42)
EM1	97,71 (0,69)	96,67 (0,86)	97,58 (0,91)	97,34 (0,94)
EM2	97,60 (0,60)	98,95 (0,92)	99,18 (0,86)	99,12 (0,88)

Tabela 12 - Distribuição da pressão venosa central dos pacientes no período de condicionamento do TACTH em um hospital de ensino, no período de novembro 2016 a julho de 2018. Ribeirão Preto, 2018

	CONDICIONAMENTO		
	D-5 A D-2 MÉDIA (DP)	D-1 ATÉ A ALTA MÉDIA (DP)	D-5 ATÉ A ALTA MÉDIA (DP)
ES1	14,83 (3,33)	10,36 (4,09)	6,75 (4,23)
ES2	12,13 (2,79)	9,41 (3,24)	4,46 (3,16)
ES3	13,13 (3,71)	14,63 (2,29)	4,06 (3,02)
ES4	12,55 (1,36)	8,84 (2,53)	3,34 (2,62)
ES5	14,38 (2,40)	14,86 (2,11)	5,30 (2,23)
ES6	12,86 (2,03)	14,94 (3,28)	4,77 (2,94)
ES7	7,79 (3,58)	5,17 (3,13)	3,12 (3,61)
ES8	12,68 (2,93)	7,64 (2,42)	4,99 (3,16)
ES9	14,04 (2,87)	4,77 (3,94)	4,16 (5,27)
ES10	11,86 (3,36)	7,50 (2,73)	4,85 (3,35)
ES11	16,04 (3,79)	5,96 (2,90)	5,02 (4,89)
ES12	8,38 (2,79)	3,66 (1,84)	2,88 (2,62)
ES13	9,13 (2,35)	5,66 (1,58)	3,72 (2,12)
ES14	11,86 (3,79)	4,63 (3,54)	3,47 (4,60)
ES15	4,55 (2,77)	3,13 (2,61)	1,69 (2,62)
EM1	11,55 (2,66)	4,32 (3,39)	3,53 (4,82)
EM2	10,09 (2,17)	7,49 (2,42)	4,73 (2,59)

DP: desvio-padrão ES: esclerose sistêmica; EM: esclerose múltipla; TACTH: transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas

Figura 8 - Avaliação da Frequência cardíaca máxima diária em pacientes com ES nos períodos do condicionamento. A) Frequência cardíaca máxima dos pacientes com toxicidade B) Frequência cardíaca máxima dos pacientes sem alterações cardíacas C) Média e desvio padrão da variação da frequência cardíaca máxima dos pacientes com alterações cardíacas D) Média e desvio padrão da frequência cardíaca máxima dos pacientes sem alterações cardíacas E) Área sob a curva da variação da frequência cardíaca máxima entre os pacientes dos grupos com e sem alterações cardíacas

Figura 9 - Avaliação da variação do peso em relação ao basal em pacientes com ES no período do condicionamento. A) Variação do peso em relação ao basal dos pacientes com alterações cardíacas. B) Variação do peso em relação ao basal sem alterações cardíacas. C) Média e desvio padrão da variação do peso em relação ao basal dos pacientes com alterações cardíacas. D) Média e desvio padrão da variação do peso em relação ao basal dos pacientes sem alterações cardíacas E) Área sob a curva da variação do peso entre os pacientes

Figura 10 - Avaliação da variação da pressão venosa central em relação ao basal em pacientes com ES nos períodos do condicionamento. A) Avaliação da variação da pressão venosa central em relação ao basal dos pacientes com alterações cardíacas. B) Avaliação da variação da pressão venosa central em relação ao basal dos pacientes sem alterações cardíacas. C) Média e desvio padrão da variação da pressão venosa central em relação ao basal dos pacientes com alterações cardíacas. D) Média e desvio padrão da variação da pressão venosa central em relação ao basal dos pacientes sem alterações cardíacas E) Área sob a curva da variação da pressão venosa central em relação ao basal entre os pacientes

A lesão muscular nos sujeitos poder ser monitorizada pela análise dos níveis da aldolase e da CPK no sangue. No entanto a avaliação da aldolase foi prejudicada em alguns pacientes pois durante o período do estudo houve falta de reagente na instituição e o exame não pode ser solicitado. As dosagens foram realizadas no período pré TACTH, no D-1 do condicionamento, no qual todas as doses de ciclofosfamida já haviam sido administradas, trinta dias após a primeira dose de ciclofosfamida e na reavaliação após 6 meses do transplante.

Os resultados da aldolase estão apresentadas na tabela 13 e da CPK na Figura 8. Observamos um aumento no número de pacientes com a aldolase elevada no período do condicionamento e no pós TACTH, no entanto essa elevação não persistiu na reavaliação após seis meses, no qual apenas uma paciente apresentava a alteração e esta não havia apresentado previamente. Em relação à CPK, apenas uma paciente manteve a alteração no D+25, a qual apresentava uma úlcera extensa em membro inferior.

Tabela 13 - Avaliação dos níveis de aldolase no pré TACTH, D-1, D+25 e 6M dos sujeitos do estudo, em hospital de ensino, no período de novembro 2016 a julho de 2018. Ribeirão Preto, 2018

Sujeito	pré-TACTH	D-1	D+25	6M
ES1	4,9	5	5	4
ES2	1	5	20	5,4
ES3	4	8	***	***
ES4	5	6,7	4	2,7
ES5	3	6	7	*
ES6	4	11,8	3,6	6,1
ES7	8	11,2	*	4
ES8	3	4,8	*	5,6
ES9	5,8	6,8	3	3,6
ES10	6,3	*	6,6	8,2
ES11	7,6	8,7	4,3	7,4
ES12	4,2	6	6,4	***
ES13	6,2	9	8,2	***
ES14	8,7	3,6	9,6	***
ES15	9,8	8,6	5,8	***
EM1	2,8	2	3	3
EM2	4,3	9	7,7	5,6

*kit em falta ** não completaram 6M, ***óbito ; ES esclerose sistêmica, TACTH transplante autólogo de células tronco hematopoéticas

Figura11 - Avaliação dos níveis de CPK no pré TACTH, D-1, D+25 e 6M dos sujeitos do estudo com ES, hospital de ensino, no período de novembro 2016 a julho de 2018. Ribeirão Preto, 2018

CPK creatino-fosfoquinase; M meses. As avaliações foram representadas graficamente pelo box plot, que é formado a partir de um eixo de valores, no qual são identificados o primeiro quartil, a mediana e o terceiro quartil. É traçada uma linha no centro no centro do boxplot representando a mediana, e as linhas acima e abaixo representam os percentis 75 e 25, respectivamente. A média é representada por pontos pretos e a variação de valores (mínimo-máximo)

As manifestações cardíacas e demais intercorrências apresentadas pelos participantes do estudo, o período em que elas ocorreram e a conduta estão descritas nas tabelas 14 e 15 respectivamente.

Tabela 14 – Manifestações cardíacas durante o condicionamento: descrição, período e condutas em um hospital de ensino. Ribeirão Preto, no período de novembro de 2016 a julho de 2018

	Manifestações cardíacas	Pico máximo de manifestações	Abordagem/medidas
ES1	Dor ventilatório dependente, Dor precordial, Elevação da pressão arterial	D-2, D-1, D0	Raio x, Reposição potássio ECG Analgesia
	Taquicardia	D+9	Observação
ES2	Edema de MMII	D0	Diurético
	Ganho ponderal e edema periférico	D+9	Suspensão de hidratação endovenosa, diurético
ES3	Taquicardia	D-5	Observação
	Queda de saturação, dispneia, alteração ausculta pulmonar, elevação da pressão arterial, taquicardia, desconforto respiratório	D0, D+1	Suporte de oxigênio Raio x, ECO
		D+4,	VNI, vasodilatador (nitroglicerina, nitroprussiato de sódio), iECA, diurético, exames laboratoriais
	Fadiga respiratória, hipotensão, Derrame pericárdico moderado a acentuado	D+5 D+6	IOT, noradrenalina
	Anasarca	D+7	Conduta expectante (plaquetopenia) Diurético
ES4	Abafamento de bulhas cardíacas	D-4, D-2	Diurético
	Alteração ausculta pulmonar Astenia, fadiga, palpitações, taquicardia	D-1 a D+1	ECG, ECO Beta bloqueador, Bloqueador de canal de cálcio
ES5	Abafamento de bulhas cardíacas, tontura, estertores	D-5, D-2 D-1 a	Diurético
	Cansaço aos esforços, hipotensão, dispneia, queda de saturação	D+1	Suporte de oxigênio, antibioticoterapia, radiografia de torax
ES6	Astenia	D0	Diuréticos
	Queda da saturação, mal estar gástrico, fadiga, estase de jugular		Suporte de oxigênio ECO
	Edema de MMSS, taquicardia, abafamento de bulhas cardíacas, dispneia, derrame pericárdico	D+1 a D+3	ECG Alcaloide Vasodilatador
	Tamponamento cardíaco Fibrilação atrial de alta resposta, <i>flutter</i> atrial	D+4 D+6, D+8	Drenagem pericárdica Noradrenalina Antiarrítmico
	Desconforto torácico, alteração do ritmo cardíaco	D+9	Betabloqueador IECA
	Hipotensão	D+16	

continua...

	Manifestações cardíacas	Pico máximo de manifestações	Abordagem/medidas
ES7	Abafamentos de bulhas cardíacas	D-2	Diurético
ES8	Abafamento de bulhas cardíacas Tontura durante infusão da ciclofosfamida, ganho ponderal, queda da saturação Ausculta cardíaca, ausculta de 3ª bulha, abafamento de bulhas cardíacas, mialgia difusa, astenia, dispneia, palpitações, congestão pulmonar	D-4 D-2 D0	Diurético Suporte de oxigênio Raio X
ES9	Elevação da pressão arterial Fraqueza MMII Fadiga	D-5 ao D-1 D0	Diurético
ES10	Ausculta cardíaca RCR com extrassístoles frequentes, abafamento de bulhas, ausculta de 3ª bulha, sopro sistólico pancardiaco ++4, com extrassístoles frequentes Hipotensão e dessaturação	D-2 D-1a D+1 D+3 a D+5	Redução de volume de diluição ECG Diuréticos Suporte de oxigênio
ES11	Dor torácica, elevação da pressão arterial, queda de saturação, bradicardia Queda de saturação, expectoração rósea Elevação troponina, fadiga, dispneia, taquicardia,	D-2 D-1 D0, D+1	Analgésico, suporte de oxigênio Diurético, Radiografia de tórax, exames laboratoriais, suporte de oxigênio, ECO, Ventilação não-invasiva, iECA, diurético, balanço hídrico negativo Betabloqueador (D+5)
ES12	Abafamento de bulhas cardíacas	D-3	Diurético
ES13	Lipotimia, hipotensão,	D0	ECG, posicionamento MMII elevados
ES14	Elevação da pressão arterial Abafamento de bulhas cardíacas	D-5, D-4, D-2, D-1 D-4, D-2	Bloqueador de canal de cálcio Diurético
ES15	Dor torácica Fadiga, taquicardia, palpitação, queda de saturação, congestão pulmonar, derrame pleural bilateral Elevação dos níveis pressóricos	D0 D+2 ao D+17	Analgésicos Ventilação não-invasiva Diurético Suporte de oxigênio ECO Tomografia de torax iECA

continuação...

	Manifestações cardíacas	Pico máximo de manifestações	Abordagem/medidas
EM1	Elevação da pressão arterial	D-1	Bloqueador de canal de cálcio
EM2	Abafamento de bulhas Edema de MMII	D-5 D-4 a D-1	Diurético

conclusão

Tabela 15 - Manifestações não-cardíacas durante o condicionamento: descrição, período e condutas

	Descrição	Pico máximo de manifestações	Abordagem/medidas
ES1	elevação de enzimas hepáticas e provas canaliculares, neutropenia febril com foco celulite em calcinose de MID	D+3 D+7	Ajuste medicamentoso Antibioticoterapia Exames de imagem
ES2	Cefaleia Neutropenia febril Polaciúria, urgência urinária Fadiga	D-5 D+2 D+5 D+7	Analgesia Antibioticoterapia, exames laboratoriais Hidratação endovenosa Suporte transfusional
ES3	Elevação enzimas hepáticas Desconforto abdominal dor epigástrica, mal-estar inespecífico, diarreia Neutropenia febril, Alteração da função renal Sangramento gástrico Deterioração da função renal Óbito por disfunção de múltiplos órgãos	D-4 D-3 a D+2 D0 D+6 D+8 D+14 D+15	Analgesia Exames de imagem Avaliação equipe cirurgia - colecistectomia Antibioticoterapia Ajuste doses medicamentos Suporte transfusional Tratamento dialítico
ES4	Hipocalcemia Úlcera em MIE	D-3 Todo o condicionamento	Reposição de potássio Antibioticoterapia, queratinócitos
ES5	Vômitos, Refluxo gastroesofágico exacerbado Broncopneumonia aspirativa Poliúria; Reação transfusional Refluxo, sibilância	D-4 D-1 D-1 D+4 D+6 D+11	Antiemético Antibioticoterapia Suporte de oxigênio Diurético tiazídico Anti-histamínico, nebulização com agonista beta adrenérgico
ES6	Hematúria, melena Neutropenia febril, piora úlceras digitais, Nodulações pulmonares Hematúria intermitente, PCR+ para CMV e polioma Alteração de enzimas hepáticas	D-3 D+1 D+2 D+3 a D+15	Suporte transfusional, endoscopia Ajuste antibioticoterapia, exames de imagem Escalonamento Antifúngico Sondagem vesical de demora com irrigação, estrogênios, ajuste medicamentoso
ES7	Engasgo Dor lombar Neutropenia febril - úlceras em cotovelos Poliúria	D-3 D-2 D0	Diurético Analgesia Antibioticoterapia, exames, diurético tiazídico
ES8	Hipocalcemia Alteração enzimas hepáticas Hematúria, Febre, dor abdominal CMV + títulos baixos Alteração de canaliculares	D-2 D+3 D+6 D+9 D+10	Reposição de cálcio Ajuste dose medicamentos Analgesia

continua...

	Descrição	Pico máximo de manifestações	Abordagem/medidas
ES9	Cefaleia	D-5 a D-2	Analgesia
ES10	Cefaleia e adinamia pós Cy	D-4, D-3	Analgesia
ES11	Mal-estar gástrico Pneumonia aspirativa Dor suprapúbica, Hematúria	D-2 D-1 D+7 D+8	Analgesia Raio X, antibioticoterapia, exames Exames, hidratação, antibioticoterapia
ES12	Cefaleia Inapetência, fraqueza, aumento de transaminases Hipocalcemia	D+1 D+2 D+3	Analgesia Suporte transfusional, ajuste dose medicamentos Reposição de cálcio
ES13	Mal-estar inespecífico, crise de ansiedade Parestesia e edema em face Hipocalcemia Sangramento menstrual	D-5 D-2 a D+1 D0 D+5 a D+7	Avaliação psiquiátrica, benzodiazepínicos Exames de imagem, antibioticoterapia, relaxante muscular Reposição de potássio Suporte transfusional, exames
ES14	Cefaleia Hipocalcemia Neutropenia febril, odinofagia/IVAS	D-5 a D-2, D0 D0 D+2	Analgésico Reposição potássio Antibioticoterapia, exames
ES15	Neutropenia febril, hipocalcemia Pico febril, CMV+ no sangue, alteração imagem pulmonar sugestivo infecção fúngica Vômitos com queda de saturação Cianose e dor em extremidades Infecção do trato urinário Imagem em eco sugestiva de endocardite fúngica ou trombo intracardíaco Suspeita de crise esclerodérmica renal Isquemia aguda de extremidades, com necrose de tecidos	D+4 D+10 D+12 D+17 D+18 D+25 D+24 D+30	Antibioticoterapia, exames, reposição potássio Ajuste antimicrobianos Radiografia de tórax Aquecimento, vasodilatadores, imunossuppressores, Anticoagulação plena, antifúngico
EM1	Vômitos com alteração na ausculta pulmonar Neutropenia febril Poliúria Hipotensão postural, desidratação, fraqueza Hemorroida	D-3 D+1 D+2 D+3 D+8	iECA Avaliação equipe vascular, conduta expectante Raio X, antieméticos Antibioticoterapia, exames Diuréticos tiazídicos, hidratação endovenosa Suporte transfusional Anti-inflamatório tópico
EM2	Neutropenia febril Poliúria	D+1 D+3	Antibioticoterapia, exames Tiazídicos, hidratação endovenosa

conclusão

ES esclerose sistêmica; EM esclerose múltipla; CMV citomegalovírus, MID membro inferior direito; iECA inibidor da enzima de conversão da angiotensina; Cy ciclofosfamida, MIE membro inferior esquerdo

Foram realizadas avaliações do peptídeo natriurético no período pré-TACTH e no condicionamento. Foi observada uma elevação desses níveis no período do condicionamento. Houve perda de cinco amostras, sendo três por erro de coleta (ES9 e ES13) e duas por hemólise (EM1).

Figura 12 - Níveis de peptídeo natriurético nas fases de mobilização e condicionamento dos participantes do estudo em um hospital de ensino, no período de novembro 2016 a julho de 2018. Ribeirão Preto, 2018

Na avaliação dos níveis séricos do peptídeo natriurético tipo B (proBNP), observamos uma elevação, durante o condicionamento, no grupo total de pacientes com esclerose sistêmica. Não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre cada um dos dias avaliados (D-5, D-4, D-3, D-2, D-1).

Figura 13 - Níveis de peptídeo natriurético durante o condicionamento dos participantes com ES. A) Distribuição diária dos níveis séricos de proBNP no total de pacientes; (B) Distribuição diária dos níveis séricos de proBNP nos pacientes que não apresentaram alterações cardíacas (C) Distribuição diária dos níveis séricos de proBNP nos pacientes que apresentaram alterações cardíacas.

As avaliações foram representadas graficamente pelo box plot, que é formado a partir de um eixo de valores, no qual são identificados o primeiro quartil, a mediana e o terceiro quartil. É traçada uma linha no centro no centro do boxplot representando a mediana, e as linhas acima e abaixo representam os percentis 75 e 25, respectivamente. A média é representada por pontos pretos e a variação de valores (mínimo-máximo)

Descrições clínicas de alterações cardíacas possivelmente relacionadas à toxicidade pela ciclofosfamida

A seguir, encontram-se relatados os eventos clínicos dos pacientes que apresentaram manifestações cardíacas durante o transplante, iniciadas após o término da infusão de ciclofosfamida em altas doses. As alterações cardíacas mais graves foram observadas nos sujeitos ES3, ES6 e ES11.

Caso da Paciente ES3

Período de mobilização: ganho ponderal de 1,3kg em relação ao basal e balanço hídrico positivo com necessidade de correção com diuréticos, mantendo frequência cardíaca basal.

Fase de condicionamento:

D-5: episódios isolados de taquicardia antes e durante a instalação da primeira dose de CY

(FC 120 e 140 bpm, respectivamente) que cederam espontaneamente, retornando aos níveis basais.

D-3: queixas de flatulência e desconforto gástrico, resolvidos com medicamentos antieméticos e pró-cinéticos.

Dia zero (D0): mal estar inespecífico durante a infusão de CPH, seguido por desconforto gástrico e dor abdominal. Crepitações à ausculta pulmonar até terço médio. Iniciada antibioticoterapia.

D+1: taquicardia (mediana 109 bpm), ganho de peso de 3,9 kg em relação ao basal (pré-transplante). Dispneia e queda da saturação, com necessidade de oxigenioterapia em cateter de O₂ tipo óculos. Neste dia, o exame de ecocardiografia identificou queda da FEVE de 8% em relação ao exame pré-transplante, de 65 para 60%. Administrado diurético e suspensas as medicações anti-hipertensivas.

D+2: piora da dor abdominal e vômitos, submetida a colecistectomia de urgência. Mantinha alteração do padrão respiratório, com dispneia ao repouso em uso de máscara reservatório. Apresentou edema agudo de pulmão hipertensivo, requerendo manejo com nitroglicerina endovenosa e ventilação não-invasiva.

D+3 e D+4: mantinha dispneia e hipertensão.

No D+5: transferida para a Unidade de Terapia Intensiva, intubada e colocada em ventilação mecânica. Mantinha-se taquicárdica e com edema generalizado, indicando sobrepeso não quantificado.

D+6: nova ecocardiografia acusou FEVE normalizada (68%), mas havia derrame pericárdico de moderado a acentuado volume, com invaginação da parede de átrio direito durante a diástole atrial, sugerindo tamponamento cardíaco. As condições clínicas não permitiam pericardiocentese.

D+7: passou a apresentar hipotensão, necessitando de noradrenalina. Apresentava edema generalizado.

D+9: passou a apresentar oligúria e sangramento digestivo (melena). Permanecia taquicárdica, com valores acima da média basal. O peso não foi mais verificado pelas condições clínicas limitantes do Centro de Terapia Intensiva.

D+15: óbito por falência de múltiplos órgãos.

Durante toda a evolução, não apresentou febre ou hemocultura positiva, sugerindo que a disfunção cardíaca foi o principal evento.

Caso da paciente ES6

Fase de mobilização - ganho ponderal de 2,7 kg em relação ao basal mas sem alteração da frequência cardíaca.

Durante o condicionamento:

D-4: ganho ponderal de 3,9 kg em relação ao peso basal.

D-1 e D zero: queixas de astenia, sendo iniciado antibiótico endovenoso de amplo espectro.

D+1: queda da saturação e dispneia, com necessidade de suporte de oxigênio em cateter tipo óculos, exacerbação da astenia. Apresentou taquicardia associada a pico febril. Evoluiu no final do dia com queda da saturação, mal estar gástrico, cansaço aos esforços e taquicardia. Nesse dia, o ganho ponderal já estava 10 kg acima do basal.

D+2: apresentava-se hipertensa e dispneica, sendo iniciada nitroglicerina endovenosa. Manteve a necessidade de oxigênio suplementar, taquicardia e cansaço aos esforços.

D+3: admitida no CTI com estase jugular, hipotensa, dispneica e com edema de membros inferiores.

No D+4: ecocardiografia evidenciou derrame pericárdico de grau moderado, com sinais incipientes de aumento da pressão intrapericárdica e FEVE com queda de 74% para 55%. Realizada drenagem pericárdica com janela e biópsia de pericárdio, com achados de CMV em baixos títulos no líquido pericárdico e biópsia com infiltrado linfocitário e fibrose. Iniciado tratamento para CMV com ganciclovir. Novo exame de ecocardiografia após pericardiocentese evidenciou derrame pericárdico de grau leve, DSVD deprimido em grau leve a moderado, persistindo com FEVE 56%.

D+5: apresentou novo episódio de dispneia e queda de saturação, com tendência a hipotensão, quadro interpretado como provável choque séptico, sendo iniciada antibioticoterapia. Culturas negativas.

D+6: apresentou fibrilação atrial de alta resposta, sendo submetida a cardioversão química com amiodarona. Novo ecocardiograma evidenciou dilatação de grau leve do átrio esquerdo e ventrículo direito, e acentuado do átrio direito, desempenho sistólico de ventrículo esquerdo deprimido em grau leve, queda FEVE de 56% para 48%, desempenho sistólico de ventrículo direito deprimido em grau acentuado, espessamento importante do pericárdio visceral, com sinais ecocardiográficos de constrição pericárdica.

D+10 repetido tratamento antiarrítmico com amiodarona, porque evoluiu com ritmo de flutter atrial intermitente.

D+16: desempenho sistólico dos ventrículos havia se normalizado, FEVE 56%.

D+60: FEVE de 57%, com pericárdio espessado. Sem manifestações clínicas sugestivas de disfunção cardíaca.

Aos 6 meses pós-transplante, desempenho de câmaras cardíacas era normal, FEVE de 61%, mantido o espessamento pericárdico, com ausência de derrame.

Caso da paciente ES 4

Fase de mobilização: ganho ponderal de 3,3kg, mantendo frequência cardíaca próxima ao valor basal. No sexto dia após dose de ciclofosfamida da mobilização, apresentou precordialgia, que foi investigada com eletrocardiografia e radiografia de tórax, não sendo detectadas alterações. O quadro foi atribuído a dor óssea secundária à proliferação celular na medula óssea.

Fase de condicionamento:

D-4: apresentou abafamento de bulhas cardíacas, com balanço hídrico positivo e ganho ponderal de 2,4kg em relação ao basal.

D-3: apresentava peso 2,85kg acima do basal e evoluiu com sibilância pulmonar, que cedeu após furosemida.

D-2: mantinha ganho ponderal de 2,15kg em relação ao basal, mesmo sob correção com diurético em três momentos desse dia.

D+1: queixa de palpitações e tontura, com frequência cardíaca média de 96 bpm, variando de (77 a 89).

D+2: mantinha queixa de astenia aos esforços e taquicardia, realizado ECG que evidenciou distúrbio de condução intraventricular mantido em relação ao período pré-transplante. A ecocardiografia desta data evidenciava FEVE de 69% (semelhante à pré-transplante, de 68%). Introduzido betabloqueador.

D+3: mantinha o cansaço aos esforços, palpitações e peso em 2,5 kg acima do basal.

D+4: as queixas de palpitação cederam e a frequência cardíaca voltou aos níveis do período pré-TACTH.

Avaliação de seis meses: mantinha o uso de betabloqueador e FC era de 76bpm. Sem relatos de fadiga, dispneia ou palpitações. Ecocardiograma com FEVE 74%, DSVE e DSVD sem alterações, insuficiência tricúspide grau leve.

Caso da paciente ES8

Fase de mobilização: ganho ponderal de 2,7 kg em relação ao basal, FC média 85 bpm.

Fase de condicionamento:

D-4: abafamento de bulhas cardíacas

D-3: retenção hídrica corrigida com diurético.

D-2: tontura após última dose de CY, mantido ganho ponderal, queda de saturação, necessidade de suporte de oxigênio em cateter, realizado radiografia de tórax com padrão de congestão.

D-1: melhora do padrão respiratório, interrompido suporte de oxigênio e mantidos diuréticos.

Dzero: abafamento de bulhas cardíacas, com ritmo cardíaco em três tempos, com 3ª bulha,

mialgia difusa, astenia, dispneia, palpitações, congestão pulmonar e peso 3,05 kg acima do basal, FC inalterada em relação ao nível basal, necessitou de correção com diuréticos e suporte de oxigênio.

D+1: a partir desse dia, houve melhora clínica e o quadro foi manejado com diuréticos, antihipertensivos e oxigênio suplementar.

Reavaliação dos seis meses: paciente mantinha uso de anti-hipertensivos com controle dos níveis pressóricos, FC 89 bpm. Ecocardiograma desta fase apontavam desempenho de câmaras normais, com FEVE 67%.

Caso da Paciente ES10

Fase de mobilização: ganho ponderal de 1,7 kg em relação ao basal, sem intercorrências.

Fase de condicionamento:

D-5: astenia

D-4: apresentou média da FC 65, mais baixa que a basal e a menor de todos os dias do condicionamento. A pressão venosa central mostrou-se 14 cmH₂O acima do basal.

D-3: uso de diuréticos em horários pré-determinados, reduzidos volumes de diluição das drogas.

D-2: ECG pré CY evidenciava ritmo sinusal, frequência cardíaca de 84bpm e 2 episódios de extrassístoles ventriculares.

D-1 ao D+1: ausculta cardíaca com RCR com extrassístoles frequentes, abafamento de bulhas, ausculta de 3a bulha, sopro sistólico pancardiaco ++4, com extrassístoles frequentes com médias da FC 77, 85 e 90 bpm, respectivamente. Peso 3,2kg acima do basal.

D zero: durante a infusão de CPH, apresentou rouquidão e dor nas costas,

D+1 ao D+5: hipotensão e queda de saturação. No D+1 e no D+5 recebeu concentrado de hemácias.

Reavaliação de seis meses: não relatou outros episódios de queixas cardíacas. Ecocardiograma evidenciava FEVE 74% com DSVE e DSVD preservados.

Caso da paciente ES11

Fase de mobilização: ganho ponderal de 1,3kg, no D8 da mbz evolui com neutropenia febril e necessidade de reinternação. No D9 queixou de taquicardia, dor no peito com palidez cutânea, sudoreica FC entre 95 - 100 bpm, hipotensa. Traçado ECG, coletado exames. Na ocasião paciente estava febril e foi medicada com antitérmico antes do evento.

Fase de condicionamento:

D-5: apresentou cefaleia durante a Cy mas sem alteração de FC,

D-4: apresentou bradicardia (chegando a 48 bpm) durante todo o dia, assintomática, com ganho ponderal de 2,05 kg em relação ao basal.

D-2: mal estar gástrico, dor no peito, vômitos e cefaleia com hipertensão, manejados com analgésicos e antieméticos. Queda de saturação, sem queixa de dispneia, instalado cateter de oxigênio tipo óculos.

D-1: aumento de PVC, desconforto respiratório e queda de saturação em ar ambiente, com necessidade de oxigenioterapia suplementar em cateter. Realizado radiografia de torax com imagem em lobo inferior direito compatível com possível aspiração de conteúdo gástrico. Evoluiu com expectoração rósea. Ganho ponderal de 800 g acima do basal.

D zero: pico febril, tremores, taquicardia, estertores em bases pulmonares e dispneia aos esforços. Iniciada ventilação não-invasiva. Recebeu concentrado de hemácias para anemia. Houve alteração dos níveis séricos de troponina (0,16mcg/L)

D+1: mal estar, piora da taquicardia. Ecocardiograma evidenciou acinesia da parede ínfero-septal, ínfero-basal e antero-septal, e hipocinesia da parede inferior-média de ventrículo esquerdo, com queda da FEVE de 67 para 58%, derrame pericárdico leve, insuficiência mitral leve. Iniciado tratamento com iECA, restrição hídrica e diuréticos.

D+5 iniciado carvedilol (betabloqueador seletivo para coração)

D+11: melhora clínica e a alta hospitalar, mantendo uso das medicações.

Reavaliação de seis meses: sem dispneia, dor torácica ou alteração nos níveis pressóricos no período. ECO transtorácico com FEVE 67%, insuficiência tricúspide discreta, sem sinais indiretos de hipertensão da artéria pulmonar, derrame pericárdico discreto, desempenho sistólico, dimensões e mobilidade normais. Mantinha uso irregular de iECA e betabloqueador.

Caso da paciente ES15

Fase de mobilização sem intercorrências, sendo observada FC média de 100 bpm e ganho ponderal de 1,7 kg em relação ao basal.

Fase de condicionamento

D-6: balanço hídrico positivo com necessidade de correção com diurético.

D-5: ganho ponderal de 1,5kg, sem elevação da FC.

D-4: como a paciente mantinha-se com retenção hídrica, as diluições das medicações foram reduzidas.

D zero: durante a Infusão de CPH, paciente relatou pressão no peito.

D+3 e D+4: cansaço, taquicardia, variação de peso durante o dia de 1,4kg, mas apenas 500g acima do basal. A PVC não acompanhou o quadro, ficando em valores menores do que o basal durante grande parte do tratamento

D+5: palpitação, taquicardia, fadiga, radiografia de tórax sugeria congestão. D+6: cansaço aos esforços, taquicardia e pico febril. Otimizada antibioticoterapia, que já estava em uso.

D+8: persistiu com fadiga e recebeu concentrado de hemácias. Ecocardiografia não evidenciou disfunção cardíaca, pois FEVE mantinha-se preservada em 70%. Mantinha congestão pulmonar e baixa tolerância a sobrecargas hídricas.

D+9: queda de saturação e achados em tomografia de tórax com padrão congestivo e derrame pleural bilateral. PCR no sangue positivo para citomegalovírus, iniciados ganciclovir e voriconazol. Iniciada ventilação não invasiva.

D+10: febre, crepitações pulmonares, cansaço pequenos esforço, hipotensão assintomática.

D+12: novo episódio de desconforto respiratório e tosse, com necessidade de cateter de O₂.

D+24: novo ecocardiograma demonstrava dilatação de grau leve de átrio esquerdo, sem alteração da FEVE. No mesmo período, evoluiu com lesões isquêmicas agudas de extremidades das mãos e pés, retrospectivamente atribuídas a trombozes secundárias a síndrome do anticorpo antifosfolípide. A paciente permanecia internada após o término da coleta de dados do estudo, encontrando-se anticoagulada. Houve recuperação clínica, cessando os episódios de congestão pulmonar. As lesões isquêmicas digitais evoluíram para necrose, porém evoluindo com delimitação e redução de tamanho, sem sinais de infecção ou dor.

Seguimento de longo prazo

Dez (67%) pacientes do grupo ES e os dois do grupo EM completaram seis meses de seguimento pós-TACTH e foram reavaliados. Na reavaliação dos pacientes com EM estavam assintomáticos do ponto de vista cardíaco. O ecocardiograma e a prova de função pulmonar não são exames realizados na reavaliação de 6 meses desses pacientes.

Aos seis meses pós-transplante, a capacidade física dos pacientes com ES, avaliada mediante o teste de caminhada de 6 minutos (TC6), mostrou um aumento das distâncias caminhadas aos seis meses, porém não há diferença estatística ($p>0,05$) (Figura 14).

Figura 14 - Capacidade funcional, avaliada através da distância caminhada em metros, dos pacientes do estudo nos períodos pré e seis meses pós transplante.

ns: não significativo

As avaliações foram representadas graficamente pelo box plot, que é formado a partir de um eixo de valores, no qual são identificados o primeiro quartil, a mediana e o terceiro quartil. É traçada uma linha no centro no centro do boxplot representando a mediana, e as linhas acima e abaixo representam os percentis 75 e 25, respectivamente. A média é representada por pontos pretos e a variação de valores (mínimo-máximo)

Observou-se melhora na pele e diminuição no escore de Rodnan das pacientes com ES na reavaliação. A comparação do período pré-TACTH e a reavaliação de 6 meses está descrita na tabela Y.

Figura 15- Escore de Rodnan das pacientes com ES nos períodos pré e 6M pós transplante. A) Avaliação do mRSS no período pré e pós de todos os pacientes. B) Avaliação mRSS pré entre os grupos com e sem alteração cardíaca no pré-TACTH C) Avaliação mRSS pós 6 meses entre o grupo dos pacientes.

$P < 0,05$ As avaliações foram representadas graficamente pelo box plot, que é formado a partir de um eixo de valores, no qual são identificados o primeiro quartil, a mediana e o terceiro quartil. É traçada uma linha no centro no centro do boxplot representando a mediana, e as linhas acima e abaixo representam os percentis 75 e 25, respectivamente. A média é representada por pontos pretos e a variação de valores (mínimo-máximo)

A função cardíaca dos pacientes com ES foi reavaliada aos seis meses pós-transplante através de ecocardiografia. Dentre as pacientes que apresentaram alteração cardíaca durante o condicionamento, apenas ES6 manteve a redução da FEVE maior do que 10% aos 6 meses (Tabela).

Figura 16 - Avaliação da FEVE dos pacientes do grupo ES no pré e pós TACTH pelo ecocardiograma. A) Avaliação da FEVE no período pré e pós de todos os pacientes. B) Avaliação FEVE pré e pós dos pacientes que não tiveram alterações cardíacas. C) Avaliação FEVE pré e pós dos pacientes com alterações cardíacas.

ns: não significativo

As avaliações foram representadas graficamente pelo box plot, que é formado a partir de um eixo de valores, no qual são identificados o primeiro quartil, a mediana e o terceiro quartil. É traçada uma linha no centro no centro do boxplot representando a mediana, e as linhas acima e abaixo representam os percentis 75 e 25, respectivamente. A média é representada por pontos pretos e a variação de valores (mínimo-máximo)

A função pulmonar foi avaliada pela espirometria em oito pacientes com ES, uma delas manteve o valor basal da CVF e duas apresentaram piora.

Figura 17 - Avaliação da função pulmonar pela espirometria dos pacientes do grupo ES no pré e pós TACTH espirometria. A) Avaliação da DLCO no período pré e pós de todos os pacientes. B) Avaliação DLCO pré e pós dos pacientes que não tiveram alterações cardíacas. C) Avaliação CVF pré e pós dos pacientes com alterações cardíacas. D) Avaliação CVF pré e pós dos pacientes com alterações cardíacas.

ns: não significativo;

ES esclerose sistêmica, TACTH transplante autólogo de células tronco hematopoéticas, CVF%, capacidade vital forçada porcentagem do predito; DLCO%, capacidade de difusão do monóxido de carbono porcentagem do predito. As avaliações foram representadas graficamente pelo box plot, que é formado a partir de um eixo de valores, no qual são identificados o primeiro quartil, a mediana e o terceiro quartil. É traçada uma linha no centro do boxplot representando a mediana, e as linhas acima e abaixo representam os percentis 75 e 25, respectivamente. A média é representada por pontos pretos e a variação de valores (mínimo-máximo)

A sistematização da assistência de enfermagem é realizada nessa unidade. Observamos que na prescrição havia itens como o controle rigoroso de diurese e líquidos, a monitorização de sinais vitais, peso e a observação das tendências.

Ainda, a atuação da equipe frente aos agravos, assistência em quadros de urgência, observação do balanço hídrico e manejo com diuréticos já prescritos com gatilhos para administração e decisão compartilhada com a equipe médica na redução de volume de diluições.

O seguimento de rotinas, protocolos internos foram outros itens observados na assistência de enfermagem e que repercutiram na detecção de manifestações cardíacas.

Análises com uso de diuréticos no período e correlação com o volume de líquidos, diurese não foi possível. Observamos que na prática clínica essa conduta sofre a influência de profissionais que estão mais habituados com o perfil do paciente e a conduta e o estabelecimento de gatilhos para a correção acabam sofrendo esse viés.

O presente estudo visou descrever manifestação cardíacas, clínicas e laboratoriais, apresentadas por pacientes com esclerose sistêmica durante o transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas usando altas doses de ciclofosfamida. A disfunção cardíaca secundária à ciclofosfamida tem sido descrita no contexto desses transplantes e associa-se muito mais à esclerose sistêmica do que a outras doenças para as quais o transplante é aplicado. Entretanto, embora os estudos retrospectivamente identifiquem a disfunção cardíaca como um fator associado a piores desfechos pós-transplante (BURT et al., 2013), incluindo maior número de óbitos, o presente estudo é o único a avaliar os pacientes prospectivamente e a descrever, detalhadamente, os eventos clínicos e laboratoriais apresentados. A avaliação é importante para apontar os momentos de maior risco e para criar oportunidades de intervenção terapêutica (CARDINALE et al. 2016).

Os transplantes autólogos têm sido empregados para esclerose sistêmica nos últimos 20 anos, com frequência crescente em todo o mundo (SNOWDEN et al., 2017). Importantes avanços são descritos na literatura, principalmente em relação à seleção mais criteriosa dos pacientes e ao manejo clínico durante o transplante. Assim, a mortalidade associada ao procedimento, que chegava a 20% nos estudos iniciais (MC SWEENEY et al., 2002), hoje encontra-se reduzida a aproximadamente 5% dos pacientes (BURT et al., 2013; SNOWDEN et al., 2017). Entretanto, a maior parte dos óbitos encontra-se associada a disfunções e lesões cardíacas, indicando que melhorias nesse aspecto do tratamento ainda são necessárias.

Em nosso estudo, sete (41,17%) pacientes apresentaram cardiotoxicidade durante o transplante. Define-se cardiotoxicidade associada a medicamentos como redução assintomática da FEVE em 10% a 20%, ou presença de sintomas e sinais de insuficiência cardíaca (ALBINI et al., 2009; KALIL FILHO et al., 2011). Manifesta-se de maneira aguda, podendo ocorrer desde o início do tratamento até duas semanas após o término, com anormalidades eletrocardiográficas de repolarização ventricular e alterações do intervalo QT, arritmias supraventriculares e ventriculares, ou por síndromes coronarianas agudas, pericardite e/ou miocardite. Quando crônica, pode ocorrer dentro de um ano ou mais após a quimioterapia (ALBINI et al., 2009). No entanto, há alterações clínicas e subclínicas que aparecem sem repercussão na FEVE, como observado em pacientes do nosso estudo.

O ecocardiograma, que fornece medida de FEVE bidimensional, tem sido utilizado na definição de eventos cardíacos, e consequente insuficiência cardíaca,

secundários à toxicidade causada por quimioterápicos. A Sociedade Americana de Ecocardiografia e a Associação Européia de Imagem Cardiovascular recomendam que a cardiotoxicidade relacionada ao tratamento do câncer seja considerada quando há diminuição de dez pontos percentuais na FEVE, para um valor abaixo de 53%, confirmado por novo exame realizado duas a três semanas após o primeiro, na presença ou ausência de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca (PLANA, et al.; 2014). O exame tem baixo custo, não é invasivo, encontra-se disponível na maioria dos serviços de assistência e pode ser realizado em pacientes com restrições clínicas e individuais (CONCETTA et al., 2017). Cabe ressaltar que a FEVE apresenta relevantes limitações como preditivo e diagnóstico da cardiotoxicidade pois tem acurácia limitada para as disfunções subclínicas, é afetada pelas condições de carga e a realização por diferentes profissionais ou o mesmo profissional em tempos diferentes (THAVENDIRANATHAN et al., 2014; PLANA et al., 2014; MOONEN; OURY; LANCELLOTTI, 2017).

A Sociedade Europeia de Cardiologia descreve incidência de disfunção ventricular esquerda associada à ciclofosfamida em 7 a 28% dos pacientes. A medicação pode causar disfunção miocárdica nos dias próximos à administração da medicação. Geralmente ocorre nos pacientes submetidos a transplante de medula óssea, que recebem altas doses de CY em curtos espaços de tempo, e que apresentam fatores de risco associados, como idade avançada, uso de irradiação mediastinal e terapia combinada com outras drogas (ZAMORANO et al., 2016).

No entanto um resultado de FEVE dentro da normalidade não exclui a existência de eventos cardíacos secundários a quimioterápicos. Romond e colaboradores (2012), em seu estudo, observaram manifestações de insuficiência cardíaca congestiva em 2,1 e 4,2% dos pacientes com FEVE basal $\geq 65\%$ e de 55-64%, respectivamente (ROMOND et al., 2012). Dentre os cinco pacientes que receberam diagnóstico de cardiotoxicidade, dois (ES3 e ES15) apresentavam FEVE dentro dos limites de normalidade, a despeito das manifestações clínicas sugestivas de insuficiência cardíaca. Além disso, houve melhora clínica com aplicação de medidas para insuficiência cardíaca. Essa divergência clínico-ecográfica mostra que uma detalhada avaliação clínica é fundamental para o diagnóstico e manejo clínico adequados.

Os pacientes com ES incluídos neste estudo apresentavam a forma difusa da doença, eram todas do sexo feminino, com presença de autoanticorpos,

fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, e preenchem os critérios diagnósticos da doença (CHIFFLOT et al., 2008; VAN DEN HOOGEN et al., 2013). Além disso, apresentavam doença rapidamente progressiva e refratária ao tratamento convencional, caracterizando subgrupo de maior gravidade da doença, com mortalidade estimada pela literatura entre 30 e 50% em cinco anos (DOMSIC et al., 2011; FRANSEN et al., 2011). Nesses pacientes, o envolvimento cardíaco pela doença é maior (FARGE et al., 2017). De fato, na avaliação pré-transplante de nossos pacientes com ES, observamos maiores valores de envolvimento cutâneo, quantificado pelo escore de Rodnan modificado, nos pacientes que apresentaram disfunção cardíaca durante o transplante do que no grupo que não apresentou alterações cardíacas. Esse achado sugere que os pacientes que apresentaram cardiotoxicidade eram mais graves antes do transplante.

A avaliação cardíaca detalhada desses pacientes, antes do transplante, é fundamental. Acredita-se que a diminuição significativa da mortalidade associada aos transplantes na esclerose sistêmica, observada nos últimos 10 anos, deva-se em grande parte à melhor seleção dos pacientes, excluindo aqueles com envolvimento cardíaco pela doença. Entretanto, a avaliação não elimina completamente a incidência de toxicidade cardíaca intra-transplante. Dentre os 15 pacientes com esclerose sistêmica incluídos em nosso estudo, todos detalhadamente avaliados quanto à função e estrutura cardíaca antes do transplante, 47% ainda apresentaram disfunção cardíaca após receber ciclofosfamida. Isso indica que mais avaliações e, possivelmente, identificação de biomarcadores preditivos, são necessários.

Ao longo dos anos, alguns métodos foram acrescentados às avaliações cardíacas pré-transplante. Inicialmente, essas avaliações limitavam-se ao ecocardiograma e eletrocardiograma que, claramente, eram insuficientes para detectar pacientes de risco. A partir de 2013, após uma publicação que apontou a necessidade de estudos mais detalhados da função cardíaca (BURT et al., 2013), os centros de transplante passaram a incluir também ressonância magnética e cateterismo direito, além de eletrocardiografia de 24 horas (Holter). A ressonância magnética é mais sensível na avaliação miocárdica do que o ecocardiograma, por analisar o movimento das fibras cardíacas (CURIGLIANO et al., 2012). No entanto, o custo mais elevado em relação ao ECO, a acessibilidade, as condições clínicas do paciente durante o procedimento e particularidades como implantes e claustrofobia

configuram como limitações para seu uso em maior frequência (CURIGLIANO et al., 2012). Neste contexto, o ECO 3D com a visualização da deformação ultrassonográfica de VE poderá ser uma ferramenta para detectar disfunções subclínicas com maior clareza. Entretanto ainda é uma tecnologia ainda em fase de pesquisa, não disponível nos exames de rotina na instituição.

LIN et al, 2017 observaram, em seus pacientes submetidos ao transplante alogênico haplo-idêntico que utilizaram altas doses de Cy na profilaxia da doença do enxerto contra o hospedeiro, a queda da fração de ejeção e surgimento de cardiopatia após procedimento. Entretanto, nesses pacientes oncológicos, a avaliação cardíaca pré-transplante não evitou o desenvolvimento da cardiotoxicidade e a presença de cardiopatia pré-transplante não influenciou a sobrevida dos pacientes. Além disso, mais de 94% dos pacientes apresentaram disfunção cardíaca em vigência de infecção, como sepse, não sendo possível atribuir à ciclofosfamida o papel tóxico à função cardíaca.

Na esclerose sistêmica, ao contrário do estudo acima descrito, a toxicidade cardíaca parece ser o evento principal, muito possivelmente associado a lesões cardíacas prévias, não detectadas. Nesse contexto, alguns estudos recentes têm mostrado que, assim como os demais tecidos do organismo, a esclerose sistêmica afeta também os cardiomiócitos dos pacientes (TAKAHASHI et al., 1999; HSU et al., 2018). Esse achado explica porque a incidência de toxicidade cardíaca é maior na esclerose sistêmica do que em outras doenças autoimunes transplantadas sob mesmo regime de ciclofosfamida, em que eventos cardíacos são raros e mais leves. De fato, em nosso estudo, nenhum dos pacientes com esclerose múltipla apresentou eventos cardíacos durante o transplante.

Dentre as alterações apresentadas pelos pacientes observou-se a fibrilação atrial (paciente ES6), a qual é descrita na literatura como um evento causado pela ciclofosfamida. Geralmente ela acomete 20%-30% dos pacientes com IC aguda, levando a deterioração da disfunção diastólica e resultando na redução da contratilidade e débito cardíaco, por sua vez exacerbando a IC aguda (ANDRADE et al., 2009). Na nossa paciente em questão, o uso de drogas antiarrítmicas possibilitou a reversão do ritmo alterado, não apresentando outros episódios após a alta hospitalar.

Evidências de derrame pericárdico e sinais de tamponamento também foram observados em outros estudos que utilizaram CY (LIU, et al., 2012; LIN et al.,

2017). Em nosso estudo, duas pacientes evoluíram com derrame pericárdico e sinais de tamponamento, sendo que uma delas foi submetida a drenagem pericárdica. Nessa paciente, embora níveis baixos de citomegalovírus tenham sido detectados no líquido pericárdico, acreditamos que a causa principal da disfunção tenha sido a ciclofosfamida.

A miopatia é um preditor de desfecho desfavorável em pacientes com ES (JUNG et al., 2014; MORRISROE et al., 2000; PAIK et al., 2017; WALKER et al., 2017). Encontramos níveis elevados de aldolase no D-1 em cinco pacientes, das quais quatro apresentaram cardiotoxicidade durante o condicionamento. No grupo EM estava elevada no paciente EM2 o qual neste período apresentava edema de MMII o que pode justificar essa alteração. A CPK, entretanto, apresentou queda importante no período nos dois grupos. Quando avaliamos os níveis aumentados de CPK ou aldolase pré-transplante como fator de risco para cardiotoxicidade, observamos que não foi fator preditor. Um estudo brasileiro, fora do contexto do transplante, apontou que pacientes com aumento CPK e sinais de miopatia de músculo esquelético apresentam maior incidência de disfunção de ventrículo esquerdo, no entanto, não observamos essa relação (SCHADE et al.; 2011).

A melhora da elasticidade da pele é relatada pelos pacientes após o transplante e observamos a diminuição do escore de Rodnan seis meses após o tratamento, corroborando outros estudos que demonstram o efeito benéfico sobre o acometimento cutâneo dos pacientes, diminuindo a fibrose (BURT et al., 2001; FARGE et al., 2002, 2004; OYAMA et al., 2007; VAN LAAR et al., 2014; HENES; SCHMALIZING; VOGEL, 2014; DEL PAPA et al., 2017). Embora a avaliação cutânea não tenha sido objetivo do estudo, a melhora do escore de Rodnan mostra que o grupo de pacientes foi responsivo ao tratamento a exemplo dos outros pacientes com ES transplantados no nosso centro e em outros centros.

A avaliação de capacidade física pelo teste de caminhada de seis minutos (TC6M) não mostrou alteração significativa da distância caminhada aos seis meses pós-transplante, quando comparada aos valores pré-transplante dos pacientes avaliados. Nota-se aumento dos valores diferença nos valores dos dois grupos, sugerindo uma tendência a melhora dos pacientes que apresentaram toxicidade. Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, considera-se relevante um aumento de 54 metros na distância (CRAPO et al., 2002). Neste estudo, houve um aumento médio de 25,3 metros nos pacientes do grupo não toxicidade e 29,2 metros

no grupo toxicidade. Além disso, estudos mostram que o TC6M associa-se a miocardiopatia pela ES, indicando que aumento das distância percorridas podem indicar uma melhora da capacidade física e, possivelmente, da função cardíaca (PLUGNET et al. 2018). Entretanto, essa avaliação pode ser influenciada pela falta de condicionamento físico e pelo acometimento pulmonar (WALLACE et al, 2015; VILLALBA et al, 2007).

Em nosso estudo, houve concordância entre o quadro clínico de insuficiência cardíaca apresentado pelos pacientes e as dosagens séricas de peptídeo natriurético B, mostrando que os critérios usados na avaliação clínica foram adequados para caracterizar disfunção cardíaca pós-ciclofosfamida. Os peptídeos natriuréticos têm a função de regular o os eletrólitos mantendo a homeostasia do volume de líquidos do organismo mediante o efeito vasorelaxante, natriurético e diurético. São liberados pelos cardiomiócitos em resposta ao aumento da tensão da parede ventricular. Considerando o mecanismo protetor cardíaco que os peptídeos natriuréticos apresentam, a elevação sequencial dos níveis desse marcador com a dose acumulada nos pacientes que apresentaram manifestações cardíacas corroboram sua relação com cardiotoxicidade pela Cy (NISHIKIMI; MAEDA; MATSUOKA, 2006; NAKAGAWAA ,NISHIKIMIA,KUWAHARA, 2018).

Esses marcadores podem ser afetados pela função renal e elevação a pressão arterial e em pacientes idosos, acredita-se que associada a fibrose miocárdica (BRAUNWALD, 2008). Isso provavelmente explica a alteração basal apresentada pela paciente ES3, e também as elevação apresentadas pelas pacientes ES9 e EM1, todas em vigência de elevação dos níveis pressóricos. No entanto, nenhum dos pacientes apresentava alterações da função renal no momento da coleta. Cabe lembrar que a esclerose sistêmica pode causar fibrose miocárdica o que pode ser um fator confundidor, devendo ser levado em consideração em avaliações futuras (KAHAN, ALLANORE, 2006).

A detecção de insuficiência cardíaca por peptídeos natriuréticos está bem definida na prática clínica (DOLCI et al., 2008). Zamorano e colaboradores (2016) afirmam que a terapia pode ser orientada mesmo por níveis muito baixos desses marcadores. O uso de biomarcadores é um desafio para a detecção de cardiotoxicidade por quimioterápicos. Ainda não há um marcador com nível de evidência A e horários estabelecidos de coleta com custo acessível e adequado à

prática clínica (ZAMORANO et al., 2016). Também não há definição dos limites dos níveis desses marcadores frente ao desenvolvimento de testes mais sensíveis. Entretanto, resultados anormais de biomarcadores devem ser valorizados por sinalizar o risco aumentado de toxicidade cardíaca (TRUONG et al., 2014; ZAMORANO et al., 2016; DESSALVI et al., 2018).

Outro desafio é como manejar os resultados desses marcadores sem prejuízos para o tratamento da doença de base (ZAMORANO et al., 2016). A produção científica não traz evidências claras sobre a interrupção ou suspensão do tratamento, especialmente considerando o contexto do TACTH no qual os quimioterápicos estão concentrados em um único momento. Nosso estudo demonstrou que a maioria das disfunções cardíacas começam a gerar alterações clinicamente detectáveis a partir do D-2, no qual todas as quatro doses de Cy já foram administradas. Assim, para identificar alterações subclínicas, acreditamos que dosagens realizadas após a primeira e segunda doses de Cy (D-4 e D-3 respectivamente) seriam capazes detectar elevações seriadas dos biomarcadores e prever disfunções. Em nossos pacientes, notamos elevação dos níveis de peptídeo natriurético já a partir da primeira dose de ciclofosfamida.

A lesão cardíaca é relacionada à dose acumulada da Cy. Doses superiores a 120-200 mg/kg apresentam alta probabilidade de causar toxicidade, mesmo em pacientes sem alterações cardíacas prévias (SENKUS; JASSEM, 2011). A Cy pode causar espasmos vasculares e gerar lesão endotelial. Edema, hemorragia, necrose miocárdica e microtrombos são descritos em análises anatomopatológicas de pacientes que evoluíram a óbito devido aos efeitos tóxicos da medicação (KUPARI et al., 1990).

Foram observadas alterações no ritmo cardíaco das pacientes do estudo durante o condicionamento, detectadas mediante ECG e ausculta cardíaca. Tais manifestações podem ter sido originadas pela medicação, pois o extravasamento de metabólitos da Cy no músculo cardíaco podem causar alterações no ritmo cardíaco e arritmias (DHESI et al., 2013).

Após o TACTH, os pacientes não receberam novas doses de CY. Também não relataram recorrência de novos eventos cardíacos no período após o tratamento até a reavaliação de seis meses o que corrobora com outro estudo no qual o paciente ficou estável após a reação da ciclofosfamida (AGARWAL; BURKART, 2013). A paciente ES15 também utilizou rituximabe, no entanto sua

toxicidade acontece nas primeiras horas de infusão com broncoespasmo, dispneia, hipotensão (KALIL et al., 2011).

Um aspecto importante evidenciado por nosso estudo é a reversibilidade da disfunção cardíaca, o que contraria o relato da literatura (KALIL FILHO et al., 2011; BABIKER et al., 2018). Observamos que 6 (85,7%) dos nossos pacientes apresentaram normalização das manifestações clínicas e dos achados ecocardiográficos aos seis meses pós-transplante, indicando que a toxicidade não é permanente.

Avaliação clínica é fundamental e no nosso estudo se correlacionou com níveis mais altos de peptídeo natriuréticos do tipo B. Embora dois pacientes do grupo que teve cardiotoxicidade tenham apresentado aumento dos níveis do peptídeo natriurético no pré-TACTH, consideramos que os níveis basais desse marcador não foram preditores de cardiotoxicidade nesse grupo de pacientes pré-avaliados para coração, contradizendo os protocolos de avaliação pré-TACTH (FARGE et al., 2017). De acordo com nosso estudo, os níveis de peptídeo natriurético foram marcadores precoces, mas não preditores, de disfunção cardíaca.

Isoladamente, PVC, BH, diurese, não identificaram os pacientes com cardiotoxicidade. A análise dos valores do ganho ponderal, da FC e PVC relacionados aos basais de cada paciente e a evolução deles durante o tratamento foram os achados que identificaram os pacientes com manifestações cardíacas. Deve-se lembrar que outras alterações do transplante como picos febris, alteração nos níveis de hemoglobina podem causar fadiga e taquicardia. Ainda, o uso da PVC na prática clínica tem sido questionável pois não permitiria uma avaliação fidedigna do volume de fluidos pois o fluxo sanguíneo não é linear e os volumes ventriculares não são capazes de prever a resposta ao fluido (MARICK; CAVALAZI, 2013)

O conjunto de sinais e sintomas como queda de saturação de oxigênio, alteração nas ausculta cardíaca e pulmonar, ganho de peso em relação ao basal configuraram como sinais de alerta para a equipe para a tomada de conduta, especialmente no período de condicionamento com as doses mais altas de ciclofosfamida. As disfunções cardíacas puderam ser manejadas de maneira rápida e precisa pela observação constante da equipe de saúde. Neste contexto, a atuação da equipe de enfermagem merece destaque, pois tem papel fundamental na detecção desses agravos pois está na observação do paciente durante todo o período do tratamento.

Considerando que visamos a detecção precoce de toxicidade cardíaca, a análise sistematizada pode trazer dados do início da alteração e possibilitar uma conduta rápida e adequada.

A avaliação do enfermeiro, subsidiada pela sistematização da assistência de enfermagem é um instrumento eficaz e que promove uma assistência segura ao paciente. Observamos que algumas condutas que acreditamos ser preditoras de toxicidade estavam presentes na prescrição de enfermagem, como a monitorização rigorosa do volume de líquidos, verificação de sinais vitais e de possíveis agravos como alterações no padrão respiratório, no ganho ponderal.

Soma-se o fato da labilidade e especificidades desses pacientes, que demandam uma assistência de enfermagem. Neste contexto o enfermeiro deve ser capaz de atuar na assistência, gestão e atividades educativas (LIMA; BERNARDINO, 2014).

O presente trabalho visou contribuir para integrar a pesquisa relacionada a uma terapêutica inovadora com a prática clínica cotidiana da equipe de enfermagem. Ao detectar as disfunções cardíacas precocemente, em pacientes com esclerose sistêmica tratados com altas doses de ciclofosfamida, permite o manejo seguro do paciente pela equipe de saúde. Tal fato corrobora com estudo que relatam a importância do enfermeiro em realizar pesquisas que estejam ligados a prática, capazes de incorporar conhecimentos adquiridos na realização de projetos de pesquisa (PAIM et al., 2010).

6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO E PERSPECTIVAS FUTURAS

A principal limitação do estudo foi o número reduzido de pacientes, devido a particularidade da doença, o que não permitiu fazer análises estatísticas preditoras de cardiotoxicidade. Outro fator limitante é que a avaliação de alguns sinais e sintomas apresentados pelos pacientes durante o período de internação eram atrelados ao registro e avaliação subjetiva da equipe, somado ao quadro clínico de algumas pacientes impedindo que fossem avaliados alguns parâmetros de maneira contínua, como o peso. Finalmente, não conseguimos avaliar o grupo de pacientes através de outros marcadores cardíacos, como fator Von Willebrand, troponina, que poderiam evidenciar mais claramente os mecanismos de lesão cardíaca, como lesão endotelial, ativação plaquetária, entre outros. Nesse sentido, ainda temos soro preservado em baixas temperaturas, para futuras análises.

7 CONCLUSÃO

Com base nos achados do estudo, concluímos que as manifestações cardíacas se apresentam de maneira elevada nos pacientes submetidos ao TACTH. A avaliação sistematizada dos sinais e sintomas sugestivos pode indicar pode detectar precocemente toxicidade cardíaca e o diagnóstico rápido possibilitaram intervenções imediatas, contribuindo para o desfecho clínico favorável das pacientes. Para o futuro, esses resultados podem contribuir para o protocolo de manejo clínico desses pacientes com perspectivas em aumentar o número de pacientes do estudo e identificar algum marcador preditivo na seleção do paciente ou em condutas intra-transplante.

REFERÊNCIAS¹

¹ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023

- AGMON-LEVIN, N. et al. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 45, n. 2, p. 256-266, 2013.
- AHMED, S.; PALEVSKY, H. I. Pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a review. **Rheumatic Diseases Clinics of North America**, v. 40, n. 1, p. 103-124, 2014.
- ALASTAL, Y. et al. Gastrointestinal manifestations associated with systemic sclerosis: results from the nationwide inpatient sample. **Annals of Gastroenterology**, v. 30, n. 5, p. 498, 2017.
- ALBINI, A. et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 102, n. 1, p. 14-25, 2010.
- ALMEIDA, C.; ALMEIDA, I.; VASCONCELOS, C. Quality of life in systemic sclerosis. **Autoimmunity Reviews**, v. 14, n. 12, p. 1087-1096, 2015.
- ANTIC, M., DISTLER, J.H.W., DISTLER, O. Treating skin and lung fibroses in systemic sclerosis: a future filled with promise? **Current Opinion in Pharmacology**, 13:455-462, 2013.
- ARAKELYAN, A. et al. Autoimmunity and autoinflammation: A systems view on signaling pathway dysregulation profiles. **PloS One**, v. 12, n. 11, p. e0187572, 2017.
- BABIKER, H. M. et al. Cardiotoxic effects of chemotherapy: a review of both cytotoxic and molecular targeted oncology therapies and their effect on the cardiovascular system. **Critical Reviews in Oncology / Hematology**, v. 126, p. 186-200, 2018.
- BARNES, J.; MAYES, M. D. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 24, n. 2, p. 165-170, 2012.
- BARSOTTI, S. et al.. One year in review 2016: systemic sclerosis. **Clin Exp Rheumatol**, 34(5)sup100:S3-S13, 2016.
- BISSELL, L et al. Primary myocardial disease in scleroderma—a comprehensive review of the literature to inform the UK Systemic Sclerosis Study Group cardiac working group. **Rheumatology**, v. 56, n. 6, p. 882-895, 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 466, de 12 de Dezembro de 2012. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 13 jun. 2013. Seção 1, p. 59.
- BRAUNWALD, E. Biomarkers in heart failure. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 20, p. 2148-2159, 2008.
- BROOKS, W. H. Mechanisms and pathophysiology of autoimmune disease. **Clinical**

Reviews in Allergy & Immunology, v. 42, n. 1, p. 1-4, 2012.

BROWN, M. Nursing care of patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. **Nursing Standard**, v. 25, n. 11, p. 47, 2010.

BURT, R. K. et al. Association of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation with neurological disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. **Jama**, v. 313, n. 3, p. 275-284, 2015.

_____. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. **The Lancet**, v. 378, n. 9790, p. 498-506, 2011.

_____. Cardiac involvement and treatment-related mortality after non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation with unselected autologous peripheral blood for patients with systemic sclerosis: a retrospective analysis. **The Lancet**, v. 381, n. 9872, p. 1116-1124, 2013.

BUTT, S; EMMANUEL, A. Systemic sclerosis and the gut. **Expert review of gastroenterology & hepatology**, v. 7, n. 4, p. 331-339, 2013.

CARDINALE, D. et al. Using biomarkers to predict and to prevent cardiotoxicity of cancer therapy. **Expert Review of Molecular Diagnostics**, v. 17, n. 3, p. 245-256, 2017.

CARDINALE, D.; CIPOLLA, C. M. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: importance of early detection. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v. 14, n. 12, p. 1297-1299, 2016.

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM. **Resolução COFEN nº. 306, de 25 de Abril de 2006**. Normatiza a atuação do enfermeiro em hemoterapia. Rio de Janeiro: COFEN, 2006.

CORREA, M. J. U. et al . Laser Doppler Imaging para quantificação do fluxo sanguíneo de polpa digital em condições basais e após estímulo frio em pacientes com esclerose sistêmica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 50, n. 2, p.128-40, 2010.

COX, P. J. Cyclophosphamide cystitis—identification of acrolein as the causative agent. **Biochemical Pharmacology**, v. 28, n. 13, p. 2045-2049, 1979.

CZIRJÁK, L.; FOELDVARI, I.; MÜLLER-LADNER, U. Skin involvement in systemic sclerosis. **Reumatology**, v.47, p.44-45, 2008.

DE LUCA, G. et al. QTc interval prolongation in Systemic Sclerosis: Correlations with clinical variables and arrhythmic risk. **International Journal of Cardiology**, v. 239, p. 33, 2017.

DEL PAPA, N. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation has better outcomes than conventional therapies in patients with rapidly progressive systemic sclerosis. **Bone Marrow Transplantation**, v. 52, n. 1, p. 53, 2017.

DESSALVI, C. C. et al. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: new insights into mechanisms, monitoring, and prevention. **Journal of Cardiovascular Medicine**, v. 19, n. 7, p. 315-323, 2018.

DHESI, S. et al. Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy: a case report, review, and recommendations for management. **Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports**, v. 1, n. 1, p. 01-07, 2013.

DOLCI, A. et al. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 130, n. 5, p. 688-695, 2008.

DOMSIC, R. T.; MEDSGER JR, T. A. Connective tissue diseases: predicting death in SSc: planning and cooperation are needed. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 7, n. 11, p. 628, 2011.

EJAZ, K. et al. Cyclophosphamide-induced Atrial Fibrillation With Rapid Ventricular Rate. **Cureus**, v. 10, n. 5, 2018.

ELHAI, M. et al. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta- analysis of cohort studies. **Rheumatology**, v. 51, n. 6, p. 1017-1026, 2011.

_____. Systemic sclerosis: recent insights. **Joint Bone Spine**, v. 82, n. 3, p. 148-153, 2015.

FARGE, D. et al. Autologous bone marrow transplantation in the treatment of refractory systemic sclerosis: early results from a French multicentre phase I-II study. **British Journal of Haematology**, v. 119, n. 3, p. 726-739, 2002.

_____. Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: report from the EBMT/EULAR Registry. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 63, n. 8, p. 974-981, 2004.

_____. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for autoimmune diseases: an observational study on 12 years of experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Autoimmune Diseases. **Haematologica**, p. haematol. 2009.013458, 2009.

_____. Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Diseases Working Party and collaborating partners. **Bone marrow transplantation**, v. 52, n. 11, p. 1495, 2017.

- FEINSTEIN, A; FREEMAN, J; LO, A. Treatment of progressive multiple sclerosis: what works, what does not, and what is needed. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 2, p. 194-207, 2015.
- FERNANDES, F.; MADY, C. Qual o valor do BNP na prática clínica em pacientes com insuficiência cardíaca?. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49, n. 2, p. 124-124, 2003.
- FIGUEIREDO-BRAGA, Margarida et al. Correlation between physical markers and psychiatric health in a Portuguese systemic lupus erythematosus cohort: The role of suffering in chronic autoimmune disease. **PloS one**, v. 13, n. 4, p. e0195579, 2018.
- FRANSEN, J. et al. Clinical prediction of 5-year survival in systemic sclerosis: validation of a simple prognostic model in EUSTAR centres. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 70, n. 10, p. 1788-1792, 2011.
- GABRIELLI, A.; AVVIMENTOIMENTO, E. V.; KRIEG, T. Scleroderma. **New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 19, p. 1989-2003, 2009.
- GALLUCCIO, F. et al. Points to consider in renal involvement in systemic sclerosis. **Rheumatology**, v. 56, n. suppl_5, p. v49-v52, 2017.
- GODOY, M. F.; BRAILE, D. M.; PURINI NETO, J. A troponina como marcador de injúria celular miocárdica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 71, n. 4, p. 629-633, 1998.
- GONZÁLEZ-CAMBEIRO, M. C. et al. Systemic sclerosis: A rare cause of heart failure?. **Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)**, v. 34, n. 10, p. 617 e1 - e5, 2015.
- HENRI, C.; HEINONEN, T.; TARDIF, J. C. The Role of Biomarkers in Decreasing Risk of Cardiac Toxicity after Cancer Therapy: Supplementary Issue: Biomarkers and their Essential Role in the Development of Personalised Therapies (A). **Biomarkers in Cancer**, v. 8, n. 2, p. 39, 2016.
- HOLLAN, I. et al. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. **Autoimmunity Reviews**, v. 12, n. 10, p. 1004-1015, 2013.
- HOST, L. et al. Autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: a systematic review. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 35, n. 106, p. S198-S207, 2017.
- HSU, S. et al. Right Ventricular Myofilament Functional Differences in Humans With Systemic Sclerosis—Associated Versus Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. **Circulation**, v. 137, n. 22, p. 2360-2370, 2018.
- HROMÁDKA, M. et al. Myocardial fibrosis detected by magnetic resonance in systemic sclerosis patients—Relationship with biochemical and echocardiography parameters. **International Journal of Cardiology**, v. 249, p. 448-453, 2017.

HULLEY, S. et al. **Delineando a pesquisa clínica-4**. Artmed Editora, 2015.

HUGHES, M. et al. Cardiac Troponin Testing in Idiopathic Inflammatory Myopathies and Systemic Sclerosis-Spectrum Disorders: Biomarkers to Distinguish between Primary Cardiac Involvement and Low Grade Skeletal Muscle Disease Activity. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 74, n. 5, p. 795-798, 2015.

HUGHES, M; HERRICK, A. Digital ulcers in systemic sclerosis. **Rheumatology**, v. 56, n. 1, p. 14-25, 2016.

JOHNSON, S. R. New ACR EULAR guidelines for systemic sclerosis classification. **Current Rheumatology Reports**, v. 17, n. 5, p. 32, 2015.

KAHAN, A.; ALLANORE, Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. **Rheumatology**, Oxford, v. 45, n. 4, p. iv14-iv17, 2006.

KALDAS, M. et al. Sensitivity to change of the modified Rodnan skin score in diffuse systemic sclerosis--assessment of individual body sites in two large randomized controlled trials. **Rheumatology**, Oxford, v. 48, n. 9, p. 1143-1146, 2009.

KALIL FILHO, R. et al. I Diretriz Brasileira de cardio-oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 96, n. 2, p. 01-52, 2011.

KHANNA, D. et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. **J Scleroderma Relat Disord**, 2017. Disponível em: <doi:10.5301/jsrd.5000231> Acesso em 25 ago 2017.

KOWAL-BIELECKA, O., FURST, D.E. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. In: HACHULLA, E.; CZIRJAC, L. **EULAR Textbook on Systemic Sclerosis**, 1rd edition, BMJ Publishing Group, 2013. Cap 21, p. 179-99.

KURAUCHI, K. et al. Role of metabolites of cyclophosphamide in cardiotoxicity. **BMC Research Notes**, v. 10, n. 1, p. 406, 2017.

KURTZKE, J F. On the origin of EDSS. **Multiple sclerosis and related disorders**, v. 4, n. 2, p. 95-103, 2015.

KUPARI, M. et al. Cardiac involvement in bone marrow transplantation: electrocardiographic changes, arrhythmias, heart failure and autopsy findings. **Bone marrow transplantation**, v. 5, n. 2, p. 91-98, 1990.

LEE, K. S. et al. Cardiovascular involvement in systemic rheumatic diseases: An integrated view for the treating physicians. **Autoimmunity Reviews**, v. 17, p. 201-214, 2018.

LERAY, E. et al. Epidemiology of multiple sclerosis. **Revue neurologique**, v. 172, n.

1, p. 3-13, 2016.

LERNER, A.; JEREMIAS, P.; MATTHIAS, T. The world incidence and prevalence of autoimmune diseases is increasing. **International Journal of Celiac Disease**, v. 3, n. 4, p. 151-155, 2015.

LIMA, K.; BERNARDINO, E. O cuidado de enfermagem em unidade de transplante de células-tronco hematopoéticas. **Texto & Contexto Enfermagem**, v. 23, n. 4, 2014.

LIN, C. J. et al. Cardiomyopathy in patients after posttransplant cyclophosphamide-based hematopoietic cell transplantation. **Cancer**, v. 123, n. 10, p. 1800-1809, 2017.

LIU, Y. C. et al. Large pericardial effusion as a life-threatening complication after hematopoietic stem cell transplantation—association with chronic GVHD in late-onset adult patients. **Annals of Hematology**, v. 91, n. 12, p. 1953-1958, 2012.

MACEDO, P. A. et al. Ciclofosfamida: eficaz no tratamento do quadro cutâneo grave da esclerose sistêmica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 49, n. 3, p. 265-275, 2009.

MADDALI-BONGI, S.; RANNOU, F. Rehabilitation (including hands). In: HACHULLA, E.; CZIRJAC, L. **EULAR Textbook on Systemic Sclerosis**, 1rd edition, BMJ Publishing Group, 2013. Cap 34, p. 309-312.

MANCARDI, G.; SACCARDI, R. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. **The Lancet Neurology**, v. 7, n. 7, p. 626-636, 2008.

MARMONT, A. M. Stem cell transplantation for autoimmune disorders. Coincidental autoimmune disease in patients transplanted for conventional indications. **Best Practice & Research Clinical Hematology**, v. 17, n. 2, p. 223-232, 2004.

MARTIN, M. et al. Acute and fatal cardiotoxicity following high-dose cyclophosphamide in a patient undergoing autologous stem cell transplantation for systemic sclerosis despite satisfactory cardiopulmonary screening. **Bone marrow transplantation**, v. 52, n. 12, p. 1674, 2017.

MAVERAKIS, E. et al. International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud's phenomenon. **Journal of Autoimmunity**, v. 60, n.5, p. 48-49, 2014.

MEHRA, S. et al. Autoantibodies in systemic sclerosis. **Autoimmunity Reviews**, v. 12, n. 3, p. 340-354, 2013.

MCFARLANE, I. M. et al. Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis. **Rheumatology**, v. 8, n. 1, 2018.

MEUNE, C. et al. Heart involvement in systemic sclerosis: evolving concept and diagnostic methodologies. **Archives of Cardiovascular Diseases**, v. 103, n. 1, p. 46-52, 2010.

MEYER-MOOCK, S. et al. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. **BMC Neurology**, v. 14, n. 1, p. 58, 2014.

MILLER, F. W. et al. Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: findings from a National Institute of Environmental Health Sciences expert panel workshop. **Journal of Autoimmunity**, v. 39, n. 4, p. 259-271, 2012.

MILLS, B. A.; ROBERTS, R. W. Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy. A report of two cases and review of the english literature. **Cancer**, v. 43, n. 6, p. 2223-2226, 1979.

MINIATI, I. et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Autoimmune Diseases. **Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen**, v. 32, n. 1, p. 43-50, 2007.

MOONEN, M.; OURY, C.; LANCELLOTTI, P. Cardiac imaging: multimodality advances and surveillance strategies in detection of cardiotoxicity. **Current Oncology Reports**, v. 19, n. 10, p. 63, 2017.

MOREIRA, M. A. et al. Esclerose múltipla: estudo descritivo de suas formas clínicas em 302 casos. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v. 58, n. 2-B, p. 460-466, 2000.

MORRISROE, K. B.; NIKPOUR, M.; PROUDMAN, S. M. Musculoskeletal manifestations of systemic sclerosis. **Rheumatic Disease Clinics**, v. 41, n. 3, p. 507-518, 2015.

MOSLEHI, J. J. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 15, p. 1457-1467, 2016.

MURARO, P. A. et al. Long-term outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. **JAMA Neurology**, v. 74, n. 4, p. 459-469, 2017.

MUKHTAR, S.; WOODHOUSE, C. The management of cyclophosphamide-induced haematuria. **BJU International**, v. 105, n. 7, p. 908-912, 2010.

NAGY, G. et al. Selected aspects in the pathogenesis of autoimmune diseases. **Mediators of Inflammation**, v. 2015, 2015.

NAKAGAWA, Y.; NISHIKIMI, T.; KUWAHARA, K. Atrial and brain natriuretic peptides: hormones secreted from the heart. **Peptides**, 2018.

NGO, Shyuan T.; STEYN, Frederik J.; MCCOMBE, Pamela A. Gender differences in autoimmune disease. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 35, n. 3, p. 347-369, 2014.

NILSEN, L. **Reações adversas durante condicionamento para transplante autólogo de células tronco hematopoéticas em vigência do uso de globulina antitimocitária**. 2012. 77f. Dissertação (Mestre em Ciências) Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

NISHIKIMI, T.; MAEDA, N.; MATSUOKA, H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. **Cardiovascular Research**, v. 69, n. 2, p. 318-328, 2006.

PAIM, L. et al. Desafios à pesquisa em enfermagem. **Escola Anna Nery Revista Enfermagem**, v. 14, n. 2, p. 386-390, 2010.

O'DRISCOLL, C. A. et al. Differential effects of diesel exhaust particles on T cell differentiation and autoimmune disease. **Particle and Fibre Toxicology**, v. 15, n. 1, p. 35, 2018.

ORTEGA, E. T. T.; STELMATCHUK, A. M.; CRISTOFF, C. Assistência de enfermagem em transplante de células-tronco hematopoéticas. cap. 37. In: VOLTERELLI, J. C.; PASQUINI, R.; ORTEGA, E. T. T. **Transplante de Células-tronco Hematopoéticas**. São Paulo (SP): Atheneu, 2009. p.1031-98.

PAIK, J. J. et al. Association of Fibrosing Myopathy in Systemic Sclerosis and Higher Mortality. **Arthritis Care & Research**, v. 69, n. 11, p. 1764-1770, 2017.

PANOPOULOS, S. et al. Predictors of morbidity and mortality in early systemic sclerosis: Long-term follow-up data from a single-centre inception cohort. **Autoimmunity Reviews**, v. 17, p. 816-820, 2018.

PATTANAIK, Debendra et al. Pathogenesis of systemic sclerosis. **Frontiers in Immunology**, v. 6, p. 272, 2015.

PAULING, John D. et al. Evolving symptoms of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis are associated with physician and patient-reported assessments of disease severity. **Arthritis Care & Research**, 2018.

PEREIRA, K. R. C. **Avaliação funcional de pacientes com esclerose sistêmica submetidos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas**. 2017. 147 f. Tese (Doutorado em Clínica Médica) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

PIERONI, M. et al. Recognizing and treating myocarditis in recent-onset systemic sclerosis heart disease: potential utility of immunosuppressive therapy in cardiac damage progression. In: **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, WB Saunders, v. 43, n. 04, p. 526-535, 2014.

_____. Recognizing and treating myocarditis in recent-onset systemic sclerosis heart disease: potential utility of immunosuppressive therapy in cardiac damage progression. In: **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, WB Saunders, v. 43, n. 4, p. 526-535, 2014.

PLANA, J. C. et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **European Heart Journal – Cardiovascular Imaging**, v. 15, n. 10, p. 1063-1093, 2014.

_____. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **European Heart Journal – Cardiovascular Imaging**, v. 15, n. 10, p. 1063-1093, 2014.

PONIKOWSKI, P. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). **European Heart Journal**, v. 37, n. 27, p. 2129-2200, 2016.

_____. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure – Web Addenda. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. **European Heart Journal**, 2016.

POUDEL, D. R.; DERK, C. T. Mortality and survival in systemic sclerosis: a review of recent literature. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 30, p. 2018.

QUATROMONI, N; SCHERRER-CROSBIE, M. Update on Incorporating Biomarkers with Imaging Findings for the Detection and Management of Cardiotoxicity. **Current cardiology reports**, v. 20, n. 8, p. 67, 2018.

REZAEI, Ramazan et al. Genetic implications in the pathogenesis of systemic sclerosis. **International journal of rheumatic diseases**, v. 21, n. 8, p. 1478-1486, 2018.

RODRIGUES, M. C. de O. et al. Guidelines of the Brazilian Society of Bone Marrow Transplantation on hematopoietic stem cell transplantation as a treatment for the autoimmune diseases systemic sclerosis and multiple sclerosis. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 35, n. 2, p. 134-143, 2013.

_____. Transplante de células-tronco hematopoéticas nas doenças autoimunes e esclerose sistêmica e esclerose múltipla. In HAMERSCHLAK, N. et al. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea**. Angra dos Reis (RJ): Palavra Impressa, 2012.

ROMOND, E. H. et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 30, n. 31, p. 3792-3799, 2012.

- ROSA, G. et al. Update on cardiotoxicity of anti-cancer treatments. **European journal of clinical investigation**, v. 46, n. 3, p. 264-284, 2016.
- ROSENBLUM, M. D.; REMEDIOS, K. A. ; ABBAS, A. K. Mechanisms of human autoimmunity. **The Journal of clinical investigation**, v. 125, n. 6, p. 2228-2233, 2015.
- ROSIK, Katarzyna; ZAGOŹDŹON, Paweł. Quality of life and social support in patients with multiple sclerosis. **Psychiatria Polska**, v. 51, n. 5, p. 923-935, 2017.
- ROSS, L. et al. Defining primary systemic sclerosis heart involvement: A scoping literature review. In: **Seminars in Arthritis and Rheumatism**. WB Saunders, 2018.
- SAMPAIO-BARROS, P. D. et al. Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da esclerose sistêmica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, n. 3, p. 258-275, 2013.
- SCHADE, L.; PAIVA, E. S.; MÜLLER, C. S. Skeletal and cardiac muscles involvement in systemic sclerosis. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 4, p. 311-313, 2011.
- _____. Envolvimento das musculaturas esquelética e cardíaca na esclerose sistêmica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 4, p. 309-313, 2011.
- _____. Survival, causes of death, and prognostic factors in systemic sclerosis: analysis of 947 brazilian Patients. **The Journal of Rheumatology**, v. 39, n. 10, p. 1971-1978, 2012.
- SCHICCHI, N. et al. Myocardial perfusion defects in scleroderma detected by contrastenhanced cardiovascular magnetic resonance **La Radiologia Medica**, v. 119, n. 12, p. 885-894, 2014.
- SCHIOPPO, T. et al. N-TproBNP as biomarker in systemic sclerosis. **Clinical reviews in allergy & immunology**, v. 43, n. 3, p. 292-301, 2012.
- SENKUS, E.; JASSEM, J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. **Cancer Treatment Reviews**, v. 37, n. 4, p. 300-311, 2011.
- SHAH, Kevin S. et al. The role of biomarkers in detection of cardio-toxicity. **Current oncology reports**, v. 19, n. 6, p. 42, 2017.
- SILMAN, A. J. Epidemiology of scleroderma. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 50, n. 4, p. 846-853, 1991.
- SILVA, I.; ALMEIDA, J.; VASCONCELOS, C. A PRISMA-driven systematic review for predictive risk factors of digital ulcers in systemic sclerosis patients. **Autoimmunity Reviews**, v. 14, n. 2, p.140-152, 2015.
- SILVA, L. B. et al. Peptídeo natriurético tipo-B e doenças

cardiovasculares. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 81, n. 5, p. 529-534, 2003.

SNOWDEN, J. A. et al. Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases. **Blood advances**, v. 1, n. 27, p. 2742-2755, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA (SBTMO). Consenso 2015. III Reunião de diretrizes da SBTMO. **Diretrizes Brasileiras sobre transplante de células-tronco hematopóéticas para doenças autoimunes: esclerose sistêmica e esclerose múltipla**. Disponível em: <[file:///C:/Users/user/Downloads/arquivo_20171030162304%20\(4\).pdf](file:///C:/Users/user/Downloads/arquivo_20171030162304%20(4).pdf)>. Acessado em: 20 jan. 2018.

STERN, E. P.; DENTON, C. P. The pathogenesis of systemic sclerosis. **Rheumatic Disease Clinics**, v. 41, n. 3, p. 367-382, 2015.

SULLIVAN, K. M. et al. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 1, p. 35-47, 2018.

TAKAHASHI, N. et al. Evidence of cell-mediated cardiac myocyte injury involved in the heart failure of a patient with progressive systemic sclerosis. **Japanese circulation journal**, v. 63, n. 1, p. 68-72, 1999.

TAKASE, H; DOHI, Y. Kidney function crucially affects B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal pro BNP and their relationship. **European journal of clinical investigation**, v. 44, n. 3, p. 303-308, 2014.

TAN, Li-Ling; LYON, Alexander R. Role of Biomarkers in Prediction of Cardiotoxicity During Cancer Treatment. **Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine**, v. 20, n. 7, p. 55, 2018.

TELES, K. A. et al. Rotina de administração de ciclofosfamida em doenças autoimunes reumáticas: uma revisão. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. 6, p. 596-604, 2017.

TRAD, S. et al. Pulmonary arterial hypertension is a major mortality factor in diffuse systemic sclerosis, independent of interstitial lung disease. **Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology**, v. 54, n. 1, p. 184-191, 2006.

THAVENDIRANATHAN, P. et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 63, n. 25 Part A, p. 2751-2768, 2014.

TRUONG, J. et al. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: detection, prevention, and management. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 30, n. 8, p. 869-878, 2014.

- TYNDALL, A.; GRATWOHL, A. Immune ablation and stem-cell therapy in autoimmune disease-Clinical experience. **Arthritis Research & Therapy**, v. 2, n. 4, p. 276-280, 2000.
- VALENTINI, G. et al. The European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) task force for the development of revised activity criteria for systemic sclerosis: derivation and validation of a preliminarily revised EUSTAR activity index. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 76, p. 270-276, 2017.
- VAN LAAR, J.M. et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Intravenous Pulse Cyclophosphamide in Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. **Jama**, 311(24):2490-2498, 2014.
- VAN DEN HOOGEN, F. et al. Classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. **Arthritis & Rheumatism**, v. 65, n. 11, p. 2737-2747, 2013.
- VANDECASTEELE, E. et al. Six-minute walk test in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Cardiology**, v. 212, p. 265-273, 2016.
- VOLTARELLI, J. C. et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas para doenças autoimunes e inflamatórias. In VOLTERELLI, J. C.; PASQUINI, R.; ORTEGA, E. T. T. **Transplante de Células-tronco Hematopoéticas**. São Paulo (SP): Atheneu, 2009.
- _____. Transplante de células-tronco hematopoéticas em doenças reumáticas. Parte 2: experiência brasileira e perspectivas futuras. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 45, n. 5, p. 301-312, 2005.
- VONK, M. C. et al. Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 67, p. 98-104, 2008.
- VOHRA, Anita; ASNANI, Aarti. Biomarker Discovery in Cardio-Oncology. **Current cardiology reports**, v. 20, n. 7, p. 52, 2018.
- WALKER, U. A. et al. Muscle involvement in systemic sclerosis: points to consider in clinical trials. **Rheumatology**, v. 56, n. 5, p. v38-v44, 2017.
- WEBER, M.; HAMM, C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. **Heart**, v. 92, n. 6, p. 843-849, 2006.
- WITTE, M. B.; BARBUL, A. General principles of wound healing. **Surgical Clinics of North America**, v. 77, n. 3, p. 509-528, 1997.
- WU, G. F.; ALVAREZ, E. The immunopathophysiology of multiple sclerosis. **Neurologic Clinics**, v. 29, n. 2, p. 257-278, 2011.
- YIN, H. et al. The Therapeutic and Pathogenic Role of Autophagy in Autoimmune

Diseases. **Frontiers in Immunology** , v. 9, 2018.

ZAMORANO, J. L. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). **European heart journal**, v. 37, n. 36, p. 2768-2801, 2016.

ZIMMERMANN, A F; PIZZICHINI, M. M. M. Atualização na etiopatogênese da esclerose sistêmica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, n. 6, p. 516-524, 2013.

Apêndice A – Instrumento de Coleta de Dados

Apêndice A INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS			
I - CARACTERIZAÇÃO SÓCIO-DEMOGRÁFICA			
Data: __/__/__			Nº paciente:
I1- Data de Nascimento: __/__/__	I 2-Sexo:	0 - feminino	1 - masculino
I3- Procedência	I4 -Escolaridade: __ anos que frequentou o ensino formal		
I5 – Raça/cor (autodeclarada) () 1branca () 2preta () 3parda () 4amarela () 5indígena			
I6– Situação conjugal: () 1solteiro () 2casado () 3viúvo () 4separado () 5união consensual			
I7 – Situação de trabalho: () 1ativo () 2do lar () 3 auxílio doença () 4desempregado () 5aposentado por invalidez () 6 aposentado compulsória () 7estudante			
II- CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA			
II 1 – Diagnóstico () Esclerose Sistêmica () Esclerose Múltipla			
II2 Data do diagnóstico __/__/__		II3- Data do início dos sintomas __/__/__	
II4 Comorbidades:			
II4.1 diabetes () 1sim () 2não			
II.4.2 HAS () 1 sim () 2 não			
II.4.3 tabagismo 1 () sim () 2 não			
tempo de tabagismo __ anos/ abstinente há __ anos			
II5 História de uso de substâncias psicoativas			
especificar __ tempo de uso __ anos/ abstinente há __ anos			
II6 Tratamentos prévios () 1 Ciclofosfamida () 2 Lidocaína () 3 MTX () 4 micofenolato () 5 natalizumabe () 6 metilprednisolona () 7 interferon			
II7 Número de pulsos prévios com ciclofosfamida __ tempo __ anos			
II8 Medicações em uso			
() 1prednisona () 2nifedipino () 3domperidona () 4outras			
III – AVALIAÇÃO PRÉ-TMO			
Data:			
Ecardiograma			
ECG			
Holter			
Ressonância Cardíaca			
Prova de função pulmonar			
Tempo caminhada 6'			
Rodnan			
Hb			
CPK			
CKMB			
Troponina			
VHS			
Prot. C reativa			
TGO			
Aldolase			
Gasometria arterial			
Gasometria venosa			
Peso			
Altura			
Superfície corporal			
Ausculta pulmonar			
Edema			
SPO2			
Frequência cardíaca			
EDSS			

Apêndice B Instrumento de avaliação Fase de Mobilização e Condicionamento do TACTH

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Apêndice C – Instrumento de Coleta de Dados

[illegible]

Apêndice D – Reavaliação

IV – REAVALIAÇÃO D+180 TACH	
Data: ____/____/____	Nº paciente: _____
Ecocardiograma	
Prova de função pulmonar	
Tempo caminhada 6'	
Eletrocardiograma	
Rodnan	
EDSS	
Hemoglobina	
VHS	
Proteína C reativa	
Gasometria arterial	
Troponina	
Fator de Von Willebrand	
Pró-bnp	
Peso	
Pressão arterial	
Ausculta pulmonar	
Edema	
SPO2	
Frequência cardíaca	
Medicações em uso	() prednisona () nifedipino () domperidona () outras _____
Queixas: () fraqueza muscular () engasgos () parestesia () ataxia	
Fenômeno de Raynaud: () sim () não	
úlceras digitais ou em cotovelos () sim () não	

Apêndice E - Avaliação pré TACTH da função pulmonar pela prova de função pulmonar dos sujeitos do estudo, em um hospital de ensino. Ribeirão Preto, no período de novembro de 2016 a julho de 2018.

	CVF	VEF1	VEF1/CVF	CPT	DSB	Hb
ES1	72	84	95	77	85	12,5
ES2	67	74	86	Não realizado	60	12.2
ES3	68	78	87	88	42	11,3
ES4	68	78	87	88	45	11,3
ES5	82	92	87	Não realizado	87	13.3
ES6	106	116	86	Não realizado	92	11,4
ES7	74	83	113	Não realizado	55	13.2
ES8	71	68	74	71	58	13
ES9	66	70	83	71	55	13
ES10	62	69	86	71	61	13.3
ES11	Não conseguiu realizar					
ES12	72	86	95	Não realizado	88	13
ES13	81	193	114		108	14,4
ES14	55	57	88	54	44	12,1
ES15	65	66	86		50	8,3
EM1	88	103	91	95	112	13
EM2	81	100	97		121	14.7

Apêndice F - Avaliação pré TACTH da função cardíaca segundo eletrocardiograma dos sujeitos do estudo, em um hospital de ensino, Ribeirão Preto, no período de novembro de 2016 a julho de 2018.

Sujeito	Resultado ECG
ES1	RS, progressão lenta de onda R em precordiais QTC 441 msg
ES2	RS, FC 99 bpm
ES3	RS FC 85 bpm com alteração de repolarização difusa
ES4	RS FC 75bpm distúrbio de condução intraventricular
ES5	RS FC 73 bpm
ES6	RS FC 68 bpm
ES7	RS, progressão lenta onda R V1-v3, baixa voltagem plano horizontal
ES8	RS FC 100 bpm
ES9	RS, progressão lenta de onda R no plano horizontal
ES10	RS FC 78 bpm
ES11	Ritmo atrial, FC 81bpm, transição lenta da onda R no plano horizontal, alteração difusa da repolarização ventricular e presença de EV isolada
ES12	RS, FC 82 bpm
ES13	RS, FC 70 bpm
ES14	RS, FC 77 bpm
ES15	RS, FC 117bpm, eixo QRS sem alteração
EM1	RS, FC 78 bpm
EM2	bradicardia sinusal FC 50 bpm

Apêndice G - Avaliação pré TACTH da função cardíaca segundo Holter dos sujeitos do estudo, em um hospital universitário, Ribeirão Preto, no período de novembro de 2016 a julho de 2018.

Sujeito	Resultado Holter
ES1	RS FC 66-133 bpm FC média 89 bpm 1 EV isolada
ES2	RS, FC 65-146 bpm FC média 91 bpm repolarização ventricular sem alterações significativas
ES3	RS FC 61-138, FC média 91 bpm
ES4	RS FC 64-130 bpm FC média 86 bpm, raras EA isoladas e pareada (1 episódio) 9 EA durante a vigília
ES5	RS, duas EA isoladas FC 48-115 bpm; FC média 75 bpm
ES6	RS, FC 59-135 bpm, FC média de 84 bpm, 1 episódio de TSV 171 bpm, com duração de 47 seg 8 ev e 8 ea
ES7	RS, FC 72-120 bpm , FC média 91, RR diminuída, 9 EV multiformes (2formas) sendo 7 isoladas e um par, sem distribuição preferencial. 13 EA isoladas, um episódio de TA com 4 batimentos no total 17 ectopias atriais, sem distribuição preferencial,
ES8	RS FC variou de 75-135 bpm FC média 93 bpm; 7h32 de FC maior que 100 bpm
ES9	RS, FC variou 74-130 bpm, FC média 94 bpm, 5 EV multiformes 3 isoladas e 1par, 94 EA isoladas ocasionais, 11 pareadas. 2 episódios de taquicardia atrial com 3 batimentos. 122 ectopias atriais.
ES10	RS FC variou 52 a 110 bpm FC média 79 EA (3 episódios pareados) TA 1 episódio com 3 batimentos
ES11	RS, FC 54-138 bpm, FC médian82 bpm, discreto distúrbio da condução no ramo direito, 1EV, 33EA sem distribuição preferencial
ES12	RS, FC 75-141bpm, 02 EV, 02 EA fc média 100
ES13	RS, FC 59-135 bpm, 02 EA isoladas FC média 82
ES14	RS, FC 60 a 133 bpm (taquicardia sinusal) FC média 89 bpm, 4 EA isoladas repolarizaçaoventricular já alterada no basal, sem modificação
ES15	RS, FC 81-143bpm, FC média 105bpm, com tendência a taquicardia sinusal, 5EA isoladas

Apêndice H - Avaliação pré TACTH da função cardíaca segundo ecocardiograma sujeitos do estudo, em um hospital de ensino Ribeirão Preto, no período de novembro de 2016 a julho de 2018.

	DSVE	DSVD	FEVE	PSAP	TAPSE	E/e`	Derrame pericárdico
ES1	NI	NI	66	não estimado	21	-	ausente
ES2	NI	NI	67	23	Não estimada	10	ausente
ES3	NI	NI	65		18	11.5	ausente
ES4	NI	NI	68	35	24	6.3	discreto
ES5	NI	NI	72	não estimado	19	8	ausente
ES6	NI	NI	74	não estimado	não aferida	7.6	ausente
ES7	NI	NI	73	não estimado	20	7	ausente
ES8	NI	NI	64	Não estimado	19	7,4	ausente
ES9	NI	NI	65	não estimado	não estimado	12	ausente
ES10	NI	NI	67	não estimado	25	9	ausente
ES11	NI	nl	67	Não estimado	20	-	leve
ES12	NI	nl	68	Não estimado	20	6,4	discreto
ES13	NI	nl	63	Não estimado	23	-	ausente
ES14	NI	nl	62	não estimado	23	5,5	ausente
ES15	NI	nl	74	33	20	6	ausente
EM1	NI	NI	66	não estimado	23	6.7	ausente
EM2	NI	NI	69	não estimado	25	5.1	ausente

Apêndice I - Avaliação pré TACTH da função cardíaca segundo a ressonância cardíaca dos sujeitos do estudo, em um hospital universitário, Ribeirão Preto, no período de novembro de 2016 a julho de 2018.

Sujeito	Resultado ressonância cardíaca
ES1	Dentro da normalidade
ES2	dentro da normalidade
ES3	câmaras cardíacas com dimensões normais função sistólica biventricular preservada, ausência de realce tardio, discreto derrame pericárdico
ES4	discreto derrame pericárdico, ausência de realce tardio, câmeras preservadas
ES5	derrame pericárdico discreto câmara cardíacas com dimensões normais, ausência de realce
ES6	dentro da normalidade
ES7	DSVE E DSVD preservadas, não há áreas de realce tardios evidentes, cor triatrium sinistrum, sem sinais de alteração de fluxo
ES8	dentro da normalidade
ES9	dentro da normalidade
ES10	dentro da normalidade
ES11	Câmaras cardíacas com dimensões preservadas, derrame pericárdico discreto
ES12	Dentro da normalidade
ES13	Dentro da normalidade
ES14	desempenho sistólico biventricular preservado, insuficiência tricuspide leve e alteração do fluxo pulmonar podendo representar sinais de HP, ausência de fibrose
ES15	ausência de sinais de HP detectável , desempenho biventricular bilateral, ausência de fibrose

Apêndice J

	Dose diária cy mbz (g)	Dose total cy mbz (g)	Intervalo de dias para coleta cph	Intervalo de dias entre as doses de cy	Dose atg (mg)	Dose diária cy cond (g)	Dose total cy cond (g)	Células nucleadas total	Células nucleadas kg	Células cd34+ total	Células cd34+ kg
ES1	1,43	2,86	8	26	225	2,435	9,74	485,11x10 ⁸	10,13x10 ⁸	614,8x10 ⁶	12,83x10 ⁶
ES2	1,74	3,48	8	31	350	3,445	13,78	322,42x10 ⁸	3,95x10 ⁸	524,90x10 ⁶	6,44x10 ⁶
ES3	1,45	2,9	9	50	250	2,55	10,2	597,77x10 ⁸	10,85x10 ⁸	138,60x10 ⁶	2,52x10 ⁶
ES4	1,77	3,54	8	39	275	3,212	12,848	264,56x10 ⁸	4,08x10 ⁸	317,30x10 ⁶	4,89x10 ⁶
ES5	1,7	3,4	11	77	300	3,24	12,96	343,50x10 ⁸	4,81x10 ⁸	368,0x10 ⁶	5,16x10 ⁶
ES6	1,65	3,3	9	33	275	2,945	11,76	217,84x10 ⁸	3,63x10 ⁸	401,4x10 ⁶	6,69x10 ⁶
ES7	1,58	3,16	10	42	275	2,88	11,52	461,88x10 ⁸	7,79x10 ⁸	461,57x10 ⁶	7,79x10 ⁶
ES8	1,67	3,34	9	42	300	3,12	12,48	207,75x10 ⁸	3,01x10 ⁸	697,21x10 ⁶	10,10x10 ⁶
ES9	1,7	3,4	10	34	275	3,042	12,168	268,31x10 ⁸	4,44x10 ⁸	380,9x10 ⁶	6,29x10 ⁶
ES10	1,51	3,02	8	14	250	2,68	10,72	156,95x10 ⁸	2,87x10 ⁸	303,65x10 ⁶	5,55x10 ⁶
ES11	1,53	3,06	10	36	225	2,45	9,8	104,49x10 ⁸	2,17x10 ⁸	205,98x10 ⁶	4,29x10 ⁶
ES12	1,68	3,36	9	18	275	3,01	12,04	153,04x10 ⁸	2,57x10 ⁸	428,1x10 ⁶	7,20x10 ⁶
ES13	1,65	3,3	8	80	325	3,2	12,8	83,21x10 ⁸	1,15x10 ⁸	1044,32x10 ⁶	14,45x10 ⁶
ES14	1,54	3,08	8	28	175	2,96	11,84	75,74x10 ⁸	1,05x10 ⁸	474,61x10 ⁶	6,56x10 ⁶
ES15	1,32	2,64	8	22	325	1,9	7,6	165,99x10 ⁸	4,33x10 ⁸	132,79x10 ⁶	3,47x10 ⁶
EM1	1,65	3,3	8	20	275	3,015	12,06	661,54x10 ⁸	11,02x10 ⁸	334,3x10 ⁶	5,57x10 ⁶
EM2	1,79	3,58	8	45	300	3,4	13,6	478,26x10 ⁸	6,69x10 ⁸	1158,71x10 ⁶	16,22x10 ⁶

ES: esclerose sistêmica; EM: esclerose múltipla; Cy: ciclofosfamida; mbz: mobilização; CPH: células progenitoras hematopoéticas; ATG: globulina antitumoral; cond: condicionamento.

Apêndice K- Avaliação dos pelo Eletrocardiograma no período pré-TACTH e na fase de condicionamento hospital de ensino, no período de novembro 2016 a julho de 2018. Ribeirão Preto, 2018

	Pré-TACTH	Após 1ª dose CY	Após 2ª dose CY	Após 3ª dose CY
ES1	RS, progressão lenta de onda R em precordiais	RS, alteração difusa da repolarização ventricular	RS, alteração difusa da repolarização ventricular	RS, alteração difusa da repolarização ventricular
ES2	RS, sem alterações	RS, sem alterações	RS, sem alterações	RS, sem alterações
ES3	RS, alteração de repolarização difusa	RS, interferência em linha de base	RS, alteração da repolarização de parede difusa	RS, alteração da repolarização de parede difusa
ES4	RS distúrbio de condução intraventricular	RS, distúrbio de condução ventricular	RS, alteração da repolarização ventricular da parede anterior	RS, alteração da repolarização ventricular da parede anterior
ES5	RS, sem alterações	RS, sem alterações	RS, bloqueio de ramo direito	RS, sem alterações
ES6	RS, sem alterações	RS, bloqueio de ramo direito	RS, sem alterações	RS, alteração da repolarização V1 e V2
ES7	RS, progressão lenta onda R de V1-V3, baixa voltagem plano horizontal	RS, sem alterações	RS, sem alterações	RS, sem alterações
ES8	RS, sem alterações	RS, sem alterações	RS, sem alterações	RS, sem alterações
ES9	RS, progressão lenta de onda R no plano horizontal	RS, sem alterações	RS, alteração de repolarização de parede inferior V1 e V2	RS, alteração de repolarização de parede inferior V1 e V3
ES10	RS, sem alterações	RS, alteração de repolarização de parede inferior DIII/AVF	RS, alteração de repolarização de parede inferior DIII/AVF	RS, com 2EV e 1 EA, alteração de repolarização de parede inferior DIII/AVF

continua...

	Pré-TACTH	Após 1ª dose CY	Após 2ª dose CY	Após 3ª dose CY
ES11	RA, transição lenta da onda R no plano horizontal, alteração difusa da repolarização ventricular e presença de EV isolada	RS, alteração de repolarização de parede inferior	RS, alteração de repolarização de parede inferior V1 e V2	RS, alteração de repolarização de parede inferior
ES12	RS, sem alterações	RS, sem alterações	RS, sem alterações	RS, sem alterações
ES13	RS, sem alterações	RS, alteração de repolarização ventricular	RS, alteração de repolarização ventricular	RS, alteração de repolarização ventricular
ES14	RS, sem alterações	RS, sem alterações	RS, sem alterações	RS, sem alterações
ES15	RS, sem alterações	RS, sem alterações	Taquicardia sinusal	Taquicardia sinusal, progressão lenta de onda R em precordiais
EM1	RS, sem alterações	RS, sem alterações	RS, sem alterações	RS, sem alterações
EM2	bradicardia sinusal	RS, sem alterações	RS, sem alterações	RS, sem alterações

conclusão

RS: ritmo sinusal; RA: ritmo atrial ES: esclerose sistêmica; EM: esclerose múltipla; EV extrassístole ventricular; EA extrassístole atrial; TACTH transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas

Apêndice L - Peso em quilogramas: média, desvio padrão nos períodos de mobilização e condicionamento

	MOBILIZAÇÃO	CONDICIONAMENTO		
	MÉDIA (DP)	D-5 A D-2 MÉDIA (DP)	D-1 ATÉ A ALTA MÉDIA (DP)	D-5 ATÉ A ALTA MÉDIA (DP)
ES1	49,15 (0,25)	48,65 (0,40)	48,10 (0,46)	48,24 (0,48)
ES2	82,20 (0,47)	80,54 (0,70)	79,30 (0,88)	79,71 (0,97)
ES3	54,43 (0,50)	54,43 (0,77)	55,22 (0,36)	54,87 (0,60)
ES4	65,46 (1,35)	65,59 (0,75)	65,24 (0,53)	65,32 (0,60)
ES5	72,63 (0,42)	72,76 (0,45)	69,90 (1,81)	70,62 (1,98)
ES6	61,40 (0,96)	61,73 (0,65)	60,86 (3,37)	61,08 (2,70)
ES7	60,53 (0,44)	58,28 (0,85)	57,09 (1,20)	57,43 (1,32)
ES8	63,75 (0,55)	61,16 (0,70)	59,96 (1,04)	60,24 (1,01)
ES9	70,18 (0,85)	73,93 (0,85)	71,34 (1,04)	71,97 (1,45)
ES10	55,44 (0,75)	54,98 (0,72)	53,80 (0,78)	54,11 (0,94)
ES11	51,80 (0,38)	49,26 (0,63)	47,31 (0,52)	47,82 (0,93)
ES12	59,99 (0,79)	59,74 (0,51)	58,12 (0,93)	58,54 (1,14)
ES13	72,26 (0,38)	72,66 (0,59)	72,18 (0,45)	72,30 (0,53)
ES14	73,89 (0,59)	72,78 (0,48)	70,71 (0,78)	71,25 (1,14)
ES15	40,49 (0,66)	38,78 (0,51)	39,07 (0,62)	39,03 (0,62)
EM1	62,76 (1,23)	62,99 (0,74)	59,83 (1,22)	60,62 (1,74)
EM2	68,73 (0,78)	71,39 (1,23)	69,00 (1,78)	69,60 (1,99)

Anexo A – Parecer CEP

ESCOLA DE ENFERMAGEM DE
RIBEIRÃO PRETO - USP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FATORES DE RISCO PARA TOXICIDADE CARDÍACA AGUDA NO TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS

Pesquisador: Vanessa Cristina Leopoldo

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 58439916.2.0000.5393

Instituição Proponente: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.797.857

Apresentação do Projeto:

O projeto de pesquisa de doutorado de Vanessa Cristina Leopoldo sob orientação da Profa Dra Renata Cristina de Campos Pereira Silveira parte da hipótese que a monitorização das manifestações clínicas e laboratoriais pode prevenir ou identificar precocemente a insuficiência cardíaca aguda, que pode estar relacionada à toxicidade cardíaca de quimioterápicos e/ou inerentes da patologia de base em pacientes submetidos ao Transplante autólogo de células tronco-hematopoéticas(TACTH).

Objetivo da Pesquisa:

Sem alterações

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem alterações

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem alterações

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Inseriu no termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE): "Essa entrevista, coleta de sangue e exame físico serão realizados pelo pesquisador no consultório do ambulatório ou na enfermaria quando estiver internado". No projeto foi adicionado o manejo dos riscos para o paciente

Endereço: BANDEIRANTES 3900

Bairro: VILA MONTE ALEGRE

CEP: 14.040-902

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3315-9197

E-mail: cep@eerp.usp.br

ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO - USP

Continuação do Parecer: 1.797.857

decorrentes da pesquisa.

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado Ad Referendum

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_761026.pdf	04/10/2016 14:25:26		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetotoxicidadeversao2.docx	04/10/2016 14:24:53	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclev3.docx	04/10/2016 14:23:58	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	04/08/2016 17:03:24	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
Outros	oficio.pdf	04/08/2016 17:01:38	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
Cronograma	Cronogramadeatividades.docx	04/08/2016 16:59:41	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termounidade.pdf	18/07/2016 14:55:43	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: BANDEIRANTES 3900

Bairro: VILA MONTE ALEGRE

CEP: 14.040-902

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3315-9197

E-mail: cep@eerp.usp.br

ESCOLA DE ENFERMAGEM DE
RIBEIRÃO PRETO - USP

Continuação do Parecer: 1.797.857

RIBEIRÃO PRETO, 26 de Outubro de 2016

Assinado por:
Angelita Maria Stabile
(Coordenador)

Endereço: BANDEIRANTES 3900

Bairro: VILA MONTE ALEGRE

CEP: 14.040-902

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3315-9197

E-mail: cep@eerp.usp.br

Anexo B

USP - ESCOLA DE
ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO
PRETO DA USP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: FATORES DE RISCO PARA TOXICIDADE CARDÍACA AGUDA NO TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS

Pesquisador: Vanessa Cristina Leopoldo

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 58439916.2.0000.5393

Instituição Proponente: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.935.220

Apresentação do Projeto:

Emenda do projeto "Fatores de risco para toxicidade cardíaca aguda no transplante autólogo de células-tronco hemotopoéticas" (CAAE: 58439916.2.0000.5393) solicitando a inserção no Apêndice D dos itens resultados de exames: troponina, probnp e fator de Von Willebrand.

Objetivo da Pesquisa:

Sem alterações

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem alterações

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de emenda do projeto "Fatores de risco para toxicidade cardíaca aguda no transplante autólogo de células-tronco hemotopoéticas", aprovado pelo CEP com parecer n.1.797.857. As pesquisadoras solicitam a inserção no Apêndice D dos itens resultados de exames: troponina, probnp e fator de Von Willebrand. No projeto aprovado e no TCLE já estão previstos na reavaliação de 180 dias a coleta de amostras de sangue para estes exames.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Inseriu no apêndice D os resultados de exames: troponina, probnp e fator de Von Willebrand

Endereço: BANDEIRANTES 3900

Bairro: VILA MONTE ALEGRE

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3315-9197

CEP: 14.040-902

E-mail: cep@eerp.usp.br

**USP - ESCOLA DE
ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO
PRETO DA USP**

Continuação do Parecer: 1.935.220

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Parecer aprovado Ad Referendum

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_860821E1.pdf	03/02/2017 15:18:34		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetotoxicidadeversao3.pdf	03/02/2017 15:14:21	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
Outros	oficioadendo.pdf	02/02/2017 10:31:11	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclev3.docx	04/10/2016 14:23:58	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	04/08/2016 17:03:24	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
Outros	oficio.pdf	04/08/2016 17:01:38	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
Cronograma	Cronogramadeatividades.docx	04/08/2016 16:59:41	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termounidade.pdf	18/07/2016 14:55:43	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: BANDEIRANTES 3900

Bairro: VILA MONTE ALEGRE

CEP: 14.040-902

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3315-9197

E-mail: cep@eerp.usp.br

USP - ESCOLA DE
ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO
PRETO DA USP

Continuação do Parecer: 1.935.220

RIBEIRAO PRETO, 21 de Fevereiro de 2017

Assinado por:
Angelita Maria Stabile
(Coordenador)

Endereço: BANDEIRANTES 3900

Bairro: VILA MONTE ALEGRE

CEP: 14.040-902

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3315-9197

E-mail: cep@eerp.usp.br

Anexo C

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**Título da Pesquisa:** FATORES DE RISCO PARA TOXICIDADE CARDÍACA AGUDA NO TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS**Pesquisador:** Vanessa Cristina Leopoldo**Área Temática:****Versão:** 2**CAAE:** 58439916.2.3001.5440**Instituição Proponente:** Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio**DADOS DO PARECER****Número do Parecer:** 1.949.757**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de emenda de coparticipante. Justificativa da Emenda: Solicitamos a inserção no Apêndice D dos itens resultados de exames troponina probnp e fator de Von Willebrand, os quais estão informados no projeto de pesquisa inserido na Plataforma Brasil na página 22, onde se lê no item 3.4.5.4 Reavaliação pós TACTH "... Serão avaliados aspectos clínicos e laboratoriais os quais estão especificados no apêndice D. Informamos que tanto no projeto quanto no TCLE já estão previstos na reavaliação de 180 dias a coleta de amostras de sangue para estes exames.

Objetivo da Pesquisa:

De acordo com o parecer da Instituição Proponente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com o parecer da Instituição Proponente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

De acordo com o parecer da Instituição Proponente.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 1.949.757

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram anexados na Plataforma Brasil e estão de acordo com as normas éticas vigentes. Apresentou carta de anuência do responsável pelo local de coleta no HCFMRP-USP.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O CEP tomou ciência e concorda com o parecer de emenda da Instituição Proponente.

Considerações Finais a critério do CEP:

"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 466/12. 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".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_860821E1.pdf	03/02/2017 15:18:34		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetotoxicidadeversao3.pdf	03/02/2017 15:14:21	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
Outros	oficioadendo.pdf	02/02/2017 10:31:11	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclev3.docx	04/10/2016 14:23:58	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	04/08/2016 17:03:24	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 1.949.757

Outros	oficio.pdf	04/08/2016 17:01:38	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
Cronograma	Cronogramadeatividades.docx	04/08/2016 16:59:41	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termounidade.pdf	18/07/2016 14:55:43	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 24 de Fevereiro de 2017

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Anexo D

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: FATORES DE RISCO PARA TOXICIDADE CARDÍACA AGUDA NO TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS

Pesquisador: Vanessa Cristina Leopoldo

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 58439916.2.0000.5393

Instituição Proponente: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.362.558

Apresentação do Projeto:

Emenda do projeto "Fatores de risco para toxicidade cardíaca aguda no transplante autólogo de células tronco hematopoéticas" (CAAE: 58439916.2.0000.5393) solicitando prorrogação da coleta de dados por mais doze meses, pois o local onde o estudo será realizado está com número reduzido de pacientes internados e submetidos a terapêutica de transplante autólogo de células tronco hematopoéticas.

Objetivo da Pesquisa:

Sem alterações

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem alterações

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma emenda solicitando prorrogação da coleta de dados por mais doze meses, pois devido a problemas de infraestrutura e de pessoal da equipe interdisciplinar, o local onde o estudo será realizado está com número de pacientes internados e submetidos a terapêutica de transplante autólogo de células tronco hematopoéticas reduzido. Com a prorrogação da coleta de dados, haverá inclusão de maior número de participantes da pesquisa, a fim possibilitar análise que permita as autoras encontrarem associações.

Endereço: BANDEIRANTES 3900

Bairro: VILA MONTE ALEGRE

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3315-9197

CEP: 14.040-902

E-mail: cep@eerp.usp.br

**USP - ESCOLA DE
ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO
PRETO DA USP**

Continuação do Parecer: 2.362.558

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou folha de rosto na qual consta 40 participantes da pesquisa.

Realizou alteração no cronograma.

Recomendações:

Corrigir no cronograma o mês de depósito da TESE, que deve ocorrer após a redação e discussão dos resultados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Parecer aprovado Ad Referendum

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1005537_E2.pdf	04/10/2017 14:32:57		Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	04/10/2017 14:24:52	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
Outros	oficioadendo2.pdf	29/09/2017 12:43:09	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
Cronograma	Cronogramadeatividades2.pdf	29/09/2017 12:37:44	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetotoxicidadeversao4.pdf	29/09/2017 12:37:32	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
Outros	oficioadendo.pdf	02/02/2017 10:31:11	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclev3.docx	04/10/2016 14:23:58	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
Outros	oficio.pdf	04/08/2016 17:01:38	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termounidade.pdf	18/07/2016 14:55:43	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: BANDEIRANTES 3900

Bairro: VILA MONTE ALEGRE

CEP: 14.040-902

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3315-9197

E-mail: cep@eerp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.362.558

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 01 de Novembro de 2017

Assinado por:
Angelita Maria Stabile
(Coordenador)

Endereço: BANDEIRANTES 3900
Bairro: VILA MONTE ALEGRE **CEP:** 14.040-902
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3315-9197 **E-mail:** cep@eerp.usp.br

Anexo E

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**Título da Pesquisa:** FATORES DE RISCO PARA TOXICIDADE CARDÍACA AGUDA NO TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS**Pesquisador:** Vanessa Cristina Leopoldo**Área Temática:****Versão:** 1**CAAE:** 58439916.2.3001.5440**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio**DADOS DO PARECER****Número do Parecer:** 2.460.251**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de projeto de pesquisa da instituição proponente Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP e o HCFMRP-USP será uma coparticipante da pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

De acordo com o parecer da Instituição Proponente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com o parecer da Instituição Proponente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

De acordo com o parecer da Instituição Proponente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram anexados na Plataforma Brasil e estão de acordo com as normas éticas vigentes. Apresentou carta de anuência do responsável pelo local de coleta no HCFMRP-USP.

Recomendações:

Não há.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.460.251

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O CEP tomou ciência e concorda com o parecer da instituição proponente.

Considerações Finais a critério do CEP:

"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 466/12. 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".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1025130.pdf	14/12/2017 12:14:33		Aceito
Outros	oficiocampopesquisa.pdf	14/12/2017 12:13:41	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
Outros	oficioadendo2.pdf	29/09/2017 12:43:09	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetotoxicidadeversao4.pdf	29/09/2017 12:37:32	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
Outros	oficioadendo.pdf	02/02/2017 10:31:11	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclev3.docx	04/10/2016 14:23:58	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
Outros	oficio.pdf	04/08/2016 17:01:38	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 2.460.251

RIBEIRÃO PRETO, 04 de Janeiro de 2018

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Anexo F

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FATORES DE RISCO PARA TOXICIDADE CARDÍACA AGUDA NO TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS

Pesquisador: Vanessa Cristina Leopoldo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 58439916.2.3001.5440

Instituição Proponente: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.808.918

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa da Instituição Proponente Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP e o HCFMRP_USP será uma coparticipante da pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

De acordo com o parecer da Instituição Proponente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com o parecer da Instituição Proponente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

De acordo com o parecer da Instituição Proponente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram anexados na Plataforma Brasil e estão de acordo com as normas éticas vigentes. Apresentou carta de anuência do responsável pelo local de coleta no HCFMRP-USP.

Recomendações:

Não há.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 1.808.918

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O CEP concorda com o Parecer da instituição proponente e aprova o HCFMRP-USP como coparticipante da pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

"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 466/12. 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".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_761026.pdf	04/10/2016 14:25:26		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto toxicidade versao 2.docx	04/10/2016 14:24:53	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclev3.docx	04/10/2016 14:23:58	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_761026.pdf	29/09/2016 21:58:46		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclev2.docx	29/09/2016 21:58:17	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_761026.pdf	04/08/2016 17:04:43		Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	04/08/2016 17:03:24	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
Outros	oficio.pdf	04/08/2016 17:01:38	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.docx	04/08/2016 17:00:42	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	projeto toxicidade.docx	04/08/2016 17:00:14	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 1.808.918

Investigador	projetotoxicidade.docx	04/08/2016 17:00:14	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
Cronograma	Cronogramadeatividades.docx	04/08/2016 16:59:41	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_761026.pdf	18/07/2016 15:01:18		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termounidade.pdf	18/07/2016 14:55:43	Vanessa Cristina Leopoldo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 03 de Novembro de 2016

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Anexo G – Termo de Consentimento

Convidamos o(a) senhor(a) para participar de uma pesquisa. Este termo foi elaborado de acordo com a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde para orientá-lo(a) sobre os objetivos deste estudo e solicitar a sua autorização para participar, de forma voluntária, deste estudo que será realizado para avaliar o coração em pacientes com esclerose sistêmica e esclerose múltipla submetidos ao Transplante de Células Tronco Hematopoéticas e que receberem a medicação ciclofosfamida durante este tratamento.

Após aceitar participar deste estudo, o(a) senhor(a) será avaliado(a) por meio de entrevista sobre sua ocupação, dados pessoais, como descobriu a doença, os tratamentos realizados, exame físico (verificar a pressão arterial e o número de batimento do coração) e coleta de sangue. A avaliação durará cerca de uma hora. Também pedimos sua autorização para utilizar dados do seu prontuário como resultado de exames e tratamento atual. Essa entrevista, coleta de sangue e exame físico serão realizados pelo pesquisador no consultório do ambulatório ou na enfermaria quando estiver internado.

Como parte da avaliação cardíaca serão feitas dez coletas de sangue no total durante todas as fases do transplante para dosagem dos marcadores cardíacos troponina, fator de Von Willebrand e o peptídeo natriurético do tipo B. Eles são substâncias que o corpo produz quando há alterações no coração que podem ocorrer pelo uso de medicações como por exemplo, a ciclofosfamida.

A coleta de sangue poderá ocorrer de duas maneiras: com agulha em veia dos braços ou por cateter venoso central, que é um tipo de agulha de plástico que fica na região do pescoço utilizado durante a fase de condicionamento se você estiver com ele no momento da avaliação. Serão coletados de 08 a 10 ml de sangue a cada coleta que ocorrerá uma vez na avaliação pré-transplante de medula óssea, na fase de mobilização 24 e 48 horas após a primeira dose de ciclofosfamida, e na fase de condicionamento a coleta de sangue ocorrerá 24 horas após cada dose de ciclofosfamida durante 4 dias e após 15 e 30 dias da primeira dose desta medicação na fase de condicionamento. No retorno médico de 180 dias após o transplante, você virá em uma consulta no ambulatório no qual será avaliado pela equipe e coletada mais uma amostra de sangue.

A coleta de sangue é um procedimento rotineiro, utilizado na prática da saúde há mais de um século e complicações são raras. Durante a coleta de sangue com a agulha você poderá sentir alguma dor. Pode haver pequena perda de sangue na pele e surgir uma mancha roxa que desaparece em poucos dias. Poderá ser utilizado gelo onde foi feito a coleta para diminuir este desconforto. Ainda, raramente, pode ocorrer infecções no local de que foi retirado o sangue e em raríssimas vezes desmaio. Você poderá entrar em contato com o pesquisador ou retornar ao serviço para ser avaliada se apresentar reações após o procedimento.

Pode também haver incômodo em relação ao tempo destinado para responder as perguntas do pesquisador, se sentir intimidado por ser observado durante o exame físico e a entrevista. No entanto se o senhor(a) se sentir incomodado(a) o pesquisador estará à disposição para esclarecer dúvidas e oferecer apoio. O senhor(a) poderá também negar-se a responder as perguntas e mesmo informar que não sabe.

Os benefícios da sua participação no estudo serão principalmente a avaliação do funcionamento do coração durante as fases do transplante que você está sendo submetido além da contribuição científica.

O senhor(a) não terá despesas extras para participar desta pesquisa. Todas as avaliações ocorrerão quando você estiver internado para o tratamento ou nos retornos médicos no ambulatório agendados pela equipe do transplante. Os gastos com transporte, alimentação e

Rubric a do pesqui sador

outros durante o período de permanência no hospital ou nos retornos ambulatoriais serão de sua responsabilidade e o senhor(a) não será ressarcido(a) pelos mesmos. O(A) senhor(a) terá direito a indenização pelo pesquisador e instituição envolvida caso ocorra dano decorrente da sua participação na pesquisa, de acordo com o item IV 3-h da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

O(A) senhor(a) receberá uma via deste termo, assinado pelos pesquisadores com telefone e e-mail para esclarecer dúvidas sobre sua participação neste projeto em qualquer etapa da pesquisa. Se você optar por não participar, não haverá alteração no seu tratamento proposto, nem na relação com a equipe de saúde. O(A) senhor (a) poderá desistir do estudo a qualquer momento, mesmo tendo concordado no início sem prejuízo ao seu tratamento e acompanhamento hospitalar.

Os dados obtidos com a pesquisa serão utilizados para fins científicos como publicações em revistas, eventos científicos, mídias ou similares e em todo o processo será garantida a confidencialidade dos mesmos, não sendo divulgados em todo o período informações que o identifiquem, exceto se forem exigidos por lei.

Se tiver dúvidas quanto a sua participação do estudo e sobre os direitos enquanto participante dele, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto CEP-EERP localizado na AV. Bandeirantes 3900, em dias úteis, das 08 às 17 horas, telefone de contato (16) 3315 9197, e-mail: cep@eerp.usp.br. Este comitê tem a função de proteger eticamente todos os participantes da pesquisa e aprovou a execução deste projeto.

Dados do Participante:

Nome completo do Participante da pesquisa

Data

Assinatura do Participante da pesquisa

Data

Pesquisador responsável pela obtenção da assinatura:

Nome completo do Pesquisador

Data

Assinatura do Pesquisador

Data

Dados dos Pesquisadores Responsáveis

Vanessa Cristina Leopoldo

Doutoranda do Programa de Enfermagem Fundamental da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto (EERP/USP)

Telefones para contato: (16) 981289672

email: vanessaleopoldo@yahoo.com.br

Prof.^a Dr.^a Renata Cristina de Campos Pereira Silveira

Orientadora - Professora do Departamento de Enfermagem Geral e Especializada da EERP/USP

e-mail: recris@eerp.usp.br