

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**PROFILAXIA ANTIBIÓTICA COM LEVOFLOXACINO NA INDUÇÃO
QUIMIOTERÁPICA EM CRIANÇAS COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

TESE DE MESTRADO
MAURO CESAR DUFRAYER

Porto Alegre, Brasil

2021

Mauro Cesar Dufrayer

**PROFILAXIA ANTIBIÓTICA COM LEVOFLOXACINO NA INDUÇÃO
QUIMIOTERÁPICA EM CRIANÇAS COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Tese de mestrado como requisito parcial à obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Profa. Liane Esteves Daudt

Co Orientadora: Profa. Mariana B. Michalowski

Porto Alegre

2021

RESUMO

Introdução: O tratamento das Leucemias linfoblásticas agudas na infância (LLAs) tem evoluído nas últimas décadas, chegando a uma chance de sobrevida global em 5 anos beirando os 90 %. Apesar das altas taxas de cura, aproximadamente 4% dos pacientes com LLA vão a óbito por complicações relacionadas ao tratamento. Em torno de dois terços das mortes relacionadas ao tratamento da LLA são de causa infecciosa, por esta razão, o uso de profilaxia antibiótica em pacientes adultos é uma prática já bem estabelecida, porém em crianças não há evidências sólidas e seu uso é controverso. **Objetivo:** Verificar a eficácia do uso de levofloxacino em reduzir as taxas de neutropenia febril em pacientes com diagnóstico inicial de LLA na fase de indução e nos blocos quimioterápicos com alto risco de neutropenia febril prolongada. **Metodologia:** Ensaio clínico randomizado de fase III, multicêntrico em pacientes entre 1 ano e 18 anos incompletos com diagnóstico inicial de leucemia linfoblástica aguda. Serão comparados dados de desfecho infeccioso, mortalidade, taxas de neutropenia febril em pacientes que receberam antibioticoprofilaxia com levofloxacino com aqueles que não sofreram nenhum tipo de intervenção. **Resultados esperados:** Compreender o impacto do uso da levofloxacino como profilaxia antibacteriana em crianças com diagnóstico inicial de leucemia linfoblástica aguda.

Palavras chaves: levofloxacino, leucemia linfoblástica aguda, crianças, profilaxia

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	5
2. JUSTIFICATIVA	6
3. OBJETIVO	7
3.1. OBJETIVO PRINCIPAL:.....	7
3.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:.....	7
4. METODOLOGIA	7
4.1. DELINEAMENTO	7
4.2. POPULAÇÃO	8
4.2.1. Critérios de inclusão	8
4.2.2. Critérios de exclusão	8
4.3. CÁLCULO AMOSTRAL.....	8
4.4. DESFECHOS.....	9
4.4.1. Desfecho primário.....	9
4.4.2. Desfechos secundários	9
4.5. INTERVENÇÃO	10
4.5.1. Grupo de intervenção (grupo 1).....	10
4.5.2. Grupo Controle (grupo 2).....	10
4.6. EQUIPE DE TRABALHO	11
4.7. ANÁLISES ESTATÍSTICAS	12
4.8. ASPECTOS ÉTICOS	12
5. ORÇAMENTO	13
6. CRONOGRAMA.....	14
7. BIBLIOGRAFIA	15
APENDICE 1 - termo de Consentimento Livre e Esclarecido - responsáveis	16
APENDICE 2. Ficha de acompanhamento.....	19

1. INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas na infância são a principal causa de morte nessa faixa etária não relacionadas a acidentes e, dentre essas neoplasias, as leucemias linfoblásticas agudas (LLAs) são as mais prevalentes (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2018). As LLAs são um grupo heterogêneo de doenças que se manifestam pela proliferação de linfoblastos imaturos na medula, sangue periférico ou outros tecidos e seu tratamento é basicamente poli quimioterapia em altas doses, seguido de uma fase de manutenção com quimioterapia em baixas doses (PIZZO *et al.*, 2016, p. 1062–1064).

O tratamento das LLAs tem evoluído nas últimas décadas, chegando a uma chance de sobrevida global de eventos beirando os 90 % (PUI *et al.*, 2015). Apesar das altas taxas de cura, existe uma taxa de mortalidade relacionada ao tratamento que impacta negativamente esses números. Aproximadamente 4% dos pacientes vão a óbito por complicações relacionadas ao tratamento (PRUCKER *et al.*, 2009).

O objetivo inicial do tratamento da LLA é induzir o paciente à remissão da doença, isto é, atingir, no final deste período, uma contagem de blastos menor ou igual a 5% da celularidade total da medula óssea, valor este considerado dentro da faixa da normalidade. Esta fase inicial se chama Indução e dura, aproximadamente, 30 dias (PIZZO *et al.*, 2016, p. 1062–1064).

O protocolo quimioterápico utilizado pela maioria dos centros de tratamento no Brasil e preconizado pela Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica é o protocolo Intercontinental BFM 2009. Neste protocolo os pacientes são estratificados segundo riscos de recaída e alocados em diferentes subgrupos de tratamento. Aqueles que são alocados nos chamados grupos de alto risco, além da fase de indução, são expostos a 6 blocos de quimioterapia intensiva, todos com alto risco de neutropenia prolongada e, por consequência, de neutropenia febril, infecção da corrente sanguínea e óbito.

Infecções bacterianas são a maior causa de morbidade e mortalidade em pacientes neutropênicos secundariamente a quimioterapia. Aproximadamente dois terços das mortes relacionadas ao tratamento são de causa infecciosa (PRUCKER *et al.*, 2009). Já se comprovou, em adultos, benefícios com o uso de antibioticoprofilaxia

durante os períodos de neutropenia naqueles submetidos a quimioterapia. A profilaxia reduz infecções e mortalidade relacionada a infecções (GAFTER-GVILI *et al.*, 2005). Por estas razões, o uso de profilaxia antibiótica em pacientes adultos, nos períodos de neutropenia afebril já é uma prática bem estabelecida, porém em crianças não há evidências sólidas.

Levofloxacino, um antibiótico da classe das fluoroquinolonas de amplo espectro, já faz parte de diretrizes que orientam o uso em adultos com neutropenia afebril

Segundo diretriz publicada em julho de 2020 pela Infectious Diseases Society of America, a recomendação é que não se faça uso de antibioticoprofilaxia rotineiramente em crianças em primeiro diagnóstico de LLA na fase de indução exatamente pelo baixo corpo de evidência até o momento presente. Quando indicado, o grupo sugere o uso de Levofloxacino como antibiótico de escolha e somente para aqueles pacientes que apresentam neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$) por ao menos 7 dias (LEHRNBECHER *et al.*, 2020).

Entre os poucos dados existentes até o momento, um estudo de coorte, realizado no St Jude Children's Research Hospital com 344 pacientes, identificou que a profilaxia foi capaz de prevenir neutropenia febril e infecção sistêmica durante a indução. O uso de Levofloxacino nestas crianças também minimizou o uso de tratamento antibiótico e reduziu drasticamente a colite por *Clostridium difficile* (WOLF *et al.*, 2017).

2. JUSTIFICATIVA

Não há nenhum ensaio clínico randomizado até o momento que avaliou o uso de levofloxacino na indução quimioterápica e blocos de alto risco de neutropenia febril em crianças com LLA em primeiro diagnóstico, objetivando avaliar desfechos infecciosos.

A maioria dos dados até o momento foi produzida em países desenvolvidos. Acreditamos que o benefício da antibioticoprofilaxia com levofloxacino nas LLAs em pacientes provenientes de países em desenvolvimento possa ser maior em decorrência do perfil de maior risco de complicações por processos infecciosos nessas localidades.

3. OBJETIVO

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL:

Verificar a eficácia do uso de Levofloxacino em reduzir as taxas de neutropenia febril em pacientes com diagnóstico inicial de leucemia linfoblástica aguda na fase de indução e nos blocos de alto risco do protocolo IC-BFM 2009.

3.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:

- Verificar a eficácia do uso de Levofloxacino em reduzir as taxas de admissão em Unidades de Terapia Intensiva.
- Verificar a eficácia do uso de Levofloxacino em reduzir as taxas de Infecções da Corrente Sanguínea.
- Verificar a eficácia do uso de Levofloxacino em reduzir as taxas de mortalidade.
- Avaliar o impacto da antibioticoprofilaxia nas taxas de colonização por Enterobactérias Produtoras de Carbapenemases (EPC).
- Avaliar o impacto da antibioticoprofilaxia nas taxas de diarreia relacionada a *Clostridium Difficile*.
- Avaliar efeitos adversos agudos relacionados ao uso de levofloxacino.

4. METODOLOGIA

4.1. DELINEAMENTO

Este será um ensaio clínico de fase III, randomizado, multicêntrico realizado no Hospital das Clínicas de Porto Alegre (centro coordenador), Hospital da Criança Santo Antônio e Hospital Conceição em crianças com diagnóstico inicial de leucemia linfoblástica aguda que serão submetidos ao protocolo de tratamento quimioterápico IC-BFM 2009. Os pacientes serão randomizados para receber ou não profilaxia antibiótica com levofloxacino.

4.2. POPULAÇÃO

4.2.1. Critérios de inclusão

Serão incluídos todos os pacientes, de um ano a dezoito anos incompletos, com diagnóstico inicial de leucemia linfoblástica aguda admitidos nos três hospitais pediátricos a partir da aprovação da data do estudo. Todos os pacientes que participarão do estudo serão submetidos a Terapia de indução que inclui 4 semanas de prednisona oral, 4 doses de vincristina semanais, 2 ou 4 doses de daunorrubicina semanais e 2 doses de PEG-asparaginase. Os pacientes, assim estratificados como alto risco segundo o protocolo IC-BFM 2009, serão submetidos, a posteriore, a 6 blocos quimioterápicos de alta intensidade (chamados blocos HR) conforme o mesmo protocolo. Os lactentes menores de um ano de idade são submetidos a protocolo específico para esta faixa etária e, portanto, não serão incluídos neste estudo.

4.2.2. Critérios de exclusão

Crianças com infecção clínica ou microbiologicamente documentada antes do início da indução ou com febre antes da terapia de indução que requereu uso de antibioticoterapia prolongada (> 5 dias) para tratar infecção. Estes pacientes serão excluídos para evitar confusão entre tratamento antibiótico com profilaxia antibiótica.

Crianças com qualquer tipo de histórico de alergia ao uso de quinolonas e histórico de artrite crônica em tratamento também não participarão do estudo.

Pacientes que desenvolveram neutropenia febril nos primeiros 7 dias de indução ou após <2 dias de neutropenia serão excluídos pela ausência de oportunidade suficiente para atividade da antibioticoprofilaxia

4.3. CÁLCULO AMOSTRAL

Foi calculado o tamanho de amostra para detectar diferenças entre as proporções de neutropenia febril entre os grupos intervenção controle, por meio da ferramenta TAP-HCPA (BORGES et al., 2021). Considerando poder de 80%, nível de significância de 5% e uma proporção de neutropenia febril no Tratamento de 40% e no Controle de 61% como é referida em Wolf (2017), chegou-se ao tamanho de amostra total de 196 sujeitos, sendo 98 em cada grupo. Acrescentando 10% para possíveis perdas e recusas o tamanho da amostra deverá ser 218 pacientes.

4.4. DESFECHOS

4.4.1. Desfecho primário

Neutropenia febril será definida pela presença de temperatura corporal maior ou igual a 37,8 °C em pacientes cuja contagem total de neutrófilos é menor que 500/ μ L.

4.4.2. Desfechos secundários

Diarreia por *Clostridium Difficile* será definida pela presença de diarreia e identificação, nas fezes, da presença de *Clostridium Difficile* por PCR ou identificação de suas toxinas.

Em ambos os grupos a monitorização da colonização por EPC será realizada por swab retal no momento da admissão hospitalar - para identificarmos que o paciente não está colonizado antes do início do tratamento - e ao final das internações de cada bloco quimioterápico de altas doses (indução e blocos HR). A coleta de swab adicional à exceção desses critérios será de escolha do médico ou Controle de Infecção Hospitalar de cada centro.

Cada admissão à UTI que ocorrer durante a indução e/ou blocos HR deverá ser registrada. Para que admissão na UTI seja vinculada a um desses blocos quimioterápicos, a data inicial da admissão na UTI deverá ser entre o primeiro dia do bloco quimioterápico em questão e o dia anterior do primeiro dia do bloco subsequente.

Efeitos adversos graves serão definidos com todas as toxicidades grau 5 e qualquer toxicidade grau 4 não esperada que possa ter as seguintes relações com a levofloxacino: possível, provável ou definitiva, segundo critérios da Organização Mundial de Saúde.

Infecção da corrente sanguínea será definida pela identificação de patógeno conhecido que foi isolado em uma ou mais culturas sanguíneas no contexto de doença clínica compatível.

4.5. INTERVENÇÃO

A randomização entre os grupos de estudo será aleatória por bloco e será realizada com o auxílio do programa Excel/GoogleSheets. A população será dividida em dois grupos descritos a seguir:

4.5.1. Grupo de intervenção (grupo 1)

Neste grupo o uso de Levofloxacino será iniciado no D3 na indução quimioterápica para todos os pacientes, independente da estratificação de risco. A opção por só iniciar no terceiro dia do tratamento é para facilitar o recrutamento destes pacientes. Para aqueles pacientes estratificados como de alto risco, a Levofloxacino será iniciada também durante os blocos de alto risco (blocos HR), mas somente quando a contagem total de neutrófilos cair para menos de 500/ μ L.

O uso será contínuo até que qualquer um dos critérios a seguir sejam atendidos: (a) contagem absoluta de neutrófilos seja maior ou igual a 500/ μ L após nadir; (b) início do próximo ciclo quimioterápico. Levofloxacino será suspenso se antibioticoterapia parenteral for iniciada por qualquer razão.

A dose do levofloxacino que será usada para crianças entre um ano e < cinco anos será de 10 mg/kg/dose 2x ao dia e, para aqueles > 5 anos, será de 10 mg/kg/dose 1x ao dia, dose máxima de 750 mg/dia. Levofloxacino será administrada oralmente ou intravenosa (caso não seja tolerada a via oral) na mesma dose e esquema.

4.5.2. Grupo Controle (grupo 2)

Os pacientes deste grupo não serão expostos a nenhum tipo de intervenção.

4.6. EQUIPE DE TRABALHO

Membros da equipe de pesquisa	Formação	Vinculação	Funções que desempenharão no projeto.
Mariana B. Michalowski	Médica	Pesquisadora responsável, médica, professora adjunta do Departamento de Pediatria/UFRGS	Analisar os dados coletados, escrita de resumos e artigos científicos.
Liane Esteves Daudt	Médica	Médica, professora adjunta do Departamento de Pediatria/UFRGS	Analisar os dados coletados, escrita de resumos e artigos científicos.
Fabrizio Motta	Médico	Supervisor médico do Controle de Infecção e Infectologia Pediátrica da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre	Analisar os dados coletados, escrita de resumos e artigos científicos.
Mauro Cesar Dufrayer	Médico	Médico, elaborador do projeto e Mestrando no Programa de pós-graduação em saúde da criança e adolescente/UFRGS	Analisar os dados coletados, escrita de resumos e artigos científicos.
Klerize A. de S. Silva	Médica	Médica do Hospital da Criança Conceição - Porto Alegre/RS	Coleta de dados, escrita de resumos e artigos científicos.
Ciliana Rechenmacher	Bióloga	Pós-doutoranda no Programa de pós-graduação em saúde da criança e adolescente/UFRGS	Analisar os dados coletados, escrita de resumos e artigos científicos.

4.7. ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As variáveis coletadas estão disponíveis no Anexo 1 (Questionário). Os dados serão registrados através do software *Redcap*®, garantindo, assim, o sigilo das informações e permitindo a integração com as demais instituições nacionais participantes. Uma formação para o uso do aplicativo será realizada de forma remota antes do início da inclusão dos dados. Cada centro terá acesso às informações de seu próprio centro. Somente o centro coordenador terá acesso aos dados globais. A forma de acesso aos dados do paciente será por consulta direta ao prontuário.

A análise estatística será realizada com o software SPSS (*Statistical Package for the Social Science*, V. 20). Os dados categóricos serão expressos em frequências e percentuais. As variáveis numéricas com distribuição normal serão descritas através de médias e desvio padrão, enquanto as variáveis com distribuição não normal serão descritas como mediana e intervalo interquartil.

O teste exato de Fischer será usado para comparar proporções. O teste U de Wilcoxon-Mann-Whitney será usado para comparar medianas nas variáveis com distribuição não normal e o teste de T de Student será usado para comparar médias nas variáveis com distribuição normal. O método de Kaplan-Meier será utilizado para estimar a probabilidade do primeiro evento de infecção em vários intervalos e para ilustrar graficamente ao longo do tempo. O teste de log-rank será utilizado na comparação de curvas de sobrevida entre os grupos. Diferenças serão consideradas significantes se $P < 0,05$ (bicaudal).

A análise de sobrevivência será utilizada para as ocorrências finais de óbito e diarreia por *clostridium difficile*. O método de análise será através da curva de Kaplan-Meier usando o *logrank test* como significância.

4.8. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo será submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA. Todos os participantes serão recrutados mediante um processo de consentimento informado por escrito. Os participantes e/ou responsáveis assinarão um termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2), em duas vias, no qual serão informados dos objetivos deste estudo, bem como os procedimentos, riscos e benefícios do projeto.

5. ORÇAMENTO

O orçamento está representado na tabela abaixo com os valores unitários e totais. Será financiado pelas seguintes fontes: FIPE (Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos- HCPA) e verbas dos pesquisadores.

Material	Valor unitário(R\$)	Qtd.	Valor total (R\$)
Cópias Xerográficas (questionário)	R\$0,15	1500	R\$225,00
Papel A4 - 5000 folhas (10 pacotes)	R\$0,03	5000	R\$150,00
Caderno de protocolo	R\$10,70	2	R\$21,40
Pasta Plástica de capa dura com 50 plásticos	R\$9,11	20	R\$182,20
Levofloxacino	R\$0,96	4200 un	R\$4.032,00
Swabs	R\$4,72	320 un	R\$1510,40
TOTAL			R\$ 6.121,00

7. BIBLIOGRAFIA

BORGES, Rogério Boff; AZAMBUJA, Guilherme Serpa; MANCUSO, Aline Castello Branco; CAMEY, Suzi Alves; LEOTTI, Vanessa Bielefeldt; HIRAKATA, Vânia Naomi; CASTRO, Stela Maris de Jesus. **PSS Health: Power and Sample Size for Health Researchers**. Porto Alegre, 24 Mar. 2021. Disponível em: <https://hcpa-unidade-bioestatistica.shinyapps.io/PSS_Health/>.

GAFTER-GVILI, A. et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, p. CD004386, 19 out. 2005.

LEHRNBECHER, T. et al. Guideline for Antibacterial Prophylaxis Administration in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 71, n. 1, p. 226–236, 24 jun. 2020.

Pizzo PA, Poplack DG – **Principles and practice of pediatric oncology** – 5ª Edição – Editora Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2015, p. 1062-1064.

PRUCKER, C. et al. Induction death and treatment-related mortality in first remission of children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based analysis of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster study group. **Leukemia**, v. 23, n. 7, p. 1264–1269, jul. 2009.

PUI, C.-H. et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 27, p. 2938–2948, 20 set. 2015.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2018. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 1, p. 7–30, 2018.

WOLF, J. et al. Levofloxacin Prophylaxis During Induction Therapy for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 65, n. 11, p. 1790–1798, 13 nov. 2017.

APENDICE 1 - termo de Consentimento Livre e Esclarecido - responsáveis

Título do Projeto: “PROFILAXIA ANTIBIÓTICA COM LEVOFLOXACINO NA INDUÇÃO QUIMIOTERÁPICA EM CRIANÇAS COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA - UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”

Você ou a pessoa pela qual você é responsável está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é verificar a eficácia do uso de Levofloxacino em reduzir as taxas de neutropenia febril em pacientes com diagnóstico inicial de leucemia linfoblástica aguda na fase de indução e nos blocos de alto risco do protocolo IC-BFM 2009.

Infecções bacterianas são a maior causa de morbidade e mortalidade em pacientes com defesas baixas como resultado do tratamento com quimioterapia. Aproximadamente dois terços das mortes relacionadas ao tratamento são de causa infecciosa.

O uso de antibiótico em pacientes adultos nos períodos de defesas baixas pós quimioterapia para prevenir infecção bacteriana é uma prática já bem estabelecida, porém em crianças não há evidências sólidas.

Esta pesquisa está sendo organizada pelo Laboratório de Pediatria Translacional localizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), mas conta com a participação de outros centros de tratamento de crianças do Brasil.

Se o paciente participar desta pesquisa, os procedimentos serão os seguintes: Serão utilizados os dados registrados em prontuário sobre a doença e tratamento que vem sendo administrado pelo médico assistente, além disso o paciente será sorteado através de um programa de computador que escolherá em qual dos dois grupos o paciente irá fazer parte. Todos os pacientes que participarão do estudo serão submetidos ao tratamento quimioterápico padrão para Leucemia.

Caso você aceite participar, você será sorteado e poderá cair em dois grupos. Um grupo seguirá o protocolo, que consiste no uso de Levofloxacino durante algumas fases do tratamento quimioterápico, essas fases são chamadas indução e blocos de alto risco. O outro grupo não receberá o antibiótico. É importante ressaltar que não é possível o paciente ou mesmo o pesquisador escolher em qual grupo a pessoa irá participar.

Os possíveis riscos adicionais decorrentes da participação na pesquisa são relacionados ao uso do Levofloxacino, para os participantes que forem sorteados para este grupo. Para aqueles que utilizam estes medicamentos por longos períodos, os principais efeitos adversos são: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, vermelhidão na pele, alergias e sensibilidade da pele à luz. todos esses sintomas são autolimitados e cessão com a interrupção da terapia.

Para os participantes que forem sorteados para participar no grupo do tratamento padrão, não há riscos adicionais pela participação na pesquisa, apenas os riscos relacionados ao tratamento assistencial conforme já explicado pelo médico assistente.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são contribuir para o aumento do conhecimento sobre o levofloxacino e verificar a eficácia do uso de Levofloxacino em reduzir as taxas de infecção, admissão em Unidades de Terapia Intensiva, as taxas de infecção de corrente sanguínea e taxas de mortalidade.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso o paciente decida não autorizar a participação, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o paciente recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa ao paciente e, não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos, porém, poderá ser ressarcido por despesas decorrentes de sua participação, cujos custos serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da participação na pesquisa, o paciente receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o nome do paciente não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso o paciente tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Dra. Mariana Bohns Michalowski, pelo telefone (51) 33597974 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2229, de segunda à sexta, das 8h às 17h; ou ainda pelo e-mail cep@hcpa.edu.br.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura (se aplicável)

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

Rubrica do participante _____

Rubrica do pesquisador _____

APENDICE 2. Ficha de acompanhamento

Nome do paciente: _____

A1) Centro pesquisador:			
1.	Hospital de Clínicas de Porto Alegre		
2.	Hospital da Criança Santo Antônio		
3.			
A2) Sexo do paciente: (1) Feminino (2) Masculino			
A3) Idade ao Diagnóstico (anos):			
A4) Data de Nascimento:			
A5) Data do Diagnóstico:			
A6) Classificação da LLA (1) tipo B (2) tipo T			
A7) Classificação de risco (1) baixo/intermediário (2) alto			
A8) Neutropenia febril indução (1) sim (2) não			
A9) Neutropenia febril 1 HR1 (1) sim (2) não (3) não se aplica			
A10) Neutropenia febril 1 HR2 (1) sim (2) não (3) não se aplica			
A11) Neutropenia febril 1 HR3 (1) sim (2) não (3) não se aplica			
A12) Neutropenia febril 2 HR1 (1) sim (2) não (3) não se aplica			
A13) Neutropenia febril 2 HR2 (1) sim (2) não (3) não se aplica			
A14) Neutropenia febril 2 HR3 (1) sim (2) não (3) não se aplica			
A15) Bacteremia indução (1) sim (2) não			
A16) Bacteremia 1 HR1 (1) sim (2) não (3) não se aplica			
A17) Bacteremia 1 HR2 (1) sim (2) não (3) não se aplica			
A18) Bacteremia 1 HR3 (1) sim (2) não (3) não se aplica			
A19) Bacteremia 2 HR1 (1) sim (2) não (3) não se aplica			
A20) Bacteremia 2 HR2 (1) sim (2) não (3) não se aplica			
A21) Bacteremia 2 HR3 (1) sim (2) não (3) não se aplica			
A22) UTI indução (1) sim (2) não			
A23) UTI 1 HR1 (1) sim (2) não (3) não se aplica			
A24) UTI 1 HR2 (1) sim (2) não (3) não se aplica			
A25) UTI 1 HR3 (1) sim (2) não (3) não se aplica			
A26) UTI 2 HR1 (1) sim (2) não (3) não se aplica			
A27) UTI 2 HR2 (1) sim (2) não (3) não se aplica			
A28) UTI 2 HR3 (1) sim (2) não (3) não se aplica			
A29) Colonização por EPC (1) sim (2) não Data:			
A30) Diarreia por Clostridium (1) sim (2) não			
A31) Efeitos agudos da levofloxacino (1) sim (2) não			
quais: _____			
A32) óbito (1) sim (2) não Data:			