

MESTRADO ONCOLOGIA
ONCOLOGIA CLÍNICA

Otimização da manutenção do cateter venoso central totalmente implantado

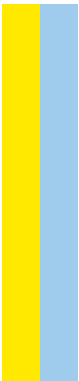
Ema Patrícia Martins Alves

M
2020



Otimização da manutenção do cateter venoso central totalmente implantado

Ema Patrícia Martins Alves



Ema Patrícia Martins Alves

**Otimização da manutenção do cateter venoso central totalmente implantado
Passos regulamentares para a submissão de um ensaio clínico de fase 3 em
Portugal**

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Oncologia – Especialização em Oncologia Clínica submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

Orientador: **Professor Doutor Rui Manuel Ferreira Henrique**

Professor Catedrático Convidado

Departamento de Patologia e Imunologia Molecular

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto

Presidente do Conselho de Administração

Assistente Graduado, Serviço de Anatomia Patológica

Investigador Sénior do Grupo de Epigenética e

Biologia do Cancro

Centro de Investigação

Instituto Português de Oncologia – Porto

Co-Orientador: **Professor Doutor Herlander Marques**

Médico especialista em Oncologia no Hospital de Braga

Membro dos órgãos sociais da Associação Portuguesa de
Leucemias e Linfomas (APLL)

Investigador principal no Centro Clínico Académico

2CABraga/ICVS-Universidade do Minho

Investigador do CINTESIS.

AGRADECIMENTOS

A realização de um ensaio clínico de iniciativa do Investigador não é uma tarefa fácil em Portugal, desde o financiamento a todas as condições exigidas pelas entidades reguladoras é muitas vezes tentador desistir.

Este projeto não existiria sem a motivação e o apoio do Centro Clínico Académico de Braga, foi graças a eles que desenvolvi, e incorporei este projeto no Mestrado em Oncologia, sendo meu objetivo há tanto tempo e tornado possível por toda a equipa. Agradeço por isso em primeiro lugar ao Professor Doutor Nuno Sousa, por me permitir ingressar nesta equipa especial e me proporcionar as condições para este percurso académico, sempre motivador e atento. Às *clinical research associates* Rosana Magalhães e Raquel Marques, nunca teria conseguido desenterrar-me da burocracia sem vocês, e muito especialmente à Coordenadora do Centro, Mónica Gonçalves, Mentora e amiga, sem ela nada teria sequer iniciado.

Ao meu orientador Professor Doutor Rui Manuel Ferreira Henrique, pelo seu apoio e disponibilidade, por não me deixar desmotivar e sempre me fazer sentir relevante.

À Dra. Júlia Amorim, por me ter dispensado algum do seu precioso tempo, pela paciência e ajuda, tornando possível executar o projeto no Serviço de Oncologia do Hospital de Braga.

Ao Professor Doutor Herlander Marques, pela sua disponibilidade, pelos seus ensinamentos preciosos e pelo seu constante estímulo.

A toda a equipa médica do Serviço de Oncologia do Hospital de Braga, pela colaboração e motivação.

À BBraun, na pessoa do Gestor de área José Gomes da Silva e da Project Manager Dra Sofia Teixeira, pela disponibilidade, interesse e ajuda essencial na documentação.

Aos Médicos Especialistas em Cirurgia Geral, Dr. Mário Reis e Dr^a Patrícia Silva pela disponibilidade e ajuda.

Por último às minhas colegas Enfermeira Alexandra Santos e Enfermeira Ana Berta Monteiro, que colaboram comigo no recrutamento e seguimento dos participantes, nada é possível sem ajuda, e a vossa é imprescindível e preciosa, em tanto que já temos para

fazer e acompanhar, o vosso trabalho no terreno é o mais importante, vocês orgulham-me!

Espero que todos continuem a fazer parte da minha vida.

RESUMO

Os ensaios clínicos constituem uma poderosa ferramenta para a avaliação de intervenções para a saúde, sejam elas medicamentosas ou não.

Os ensaios clínicos randomizados (RCTs) apresentam-se como a melhor forma de comprovar uma determinada hipótese possibilitando a transferência dos dados da pesquisa para a prática clínica, sendo a base ideal para a medicina baseada na evidência.

A escolha do projeto de RCT apropriado é fundamental para produzir dados que podem ser traduzidos na prática clínica. Escrever um protocolo completo e abrangente na fase de planeamento do projeto de investigação é essencial e um desafio face a toda a regulamentação que lhe é inerente.

O cateter venoso central totalmente implantado (CVCTI) é um tipo de acesso venoso central colocado cirurgicamente que se caracteriza por conter um reservatório subcutâneo que se acede puncionando a câmara com uma agulha não cortante, evidenciando-se a sua grande utilização em pacientes oncológicos. A manutenção do CVCTI quanto à sua necessidade, frequência e método, é alvo de alguma controvérsia, havendo discrepâncias entre os vários hospitais de dia oncológicos portugueses e guias de orientação internacionais, uma vez que existem diferentes intervalos e métodos de manutenção.

Objetivos: O objetivo principal desta dissertação é desenvolver um protocolo de ensaio clínico e levá-lo até à sua implementação, tendo como foco principal avaliar a necessidade de manutenção do cateter venoso central totalmente implantado.

Metodologia: Desenhámos um estudo interventivo em dispositivo médico, prospetivo, em centro único, aberto, randomizado, de não-inferioridade. A amostra será recrutada na população de pacientes oncológicos submetidos à implantação do CVCTI para quimioterapia, que passaram à fase de *follow-up*. Os participantes serão aleatorizados num dos dois braços: (i) manutenção com solução salina 8/8 semanas e (ii) sem manutenção (*standard of care*).

Resultados e conclusões: O ensaio clínico foi aprovado e iniciou o recrutamento a 30 de Junho de 2020, calcula-se uma duração de aproximadamente 3 anos para a sua conclusão. Conta atualmente com 5 participantes. Está em curso uma alteração não substancial ao protocolo.

ABSTRACT

Clinical trials are a powerful tool for evaluating health interventions, whether they are with medication or not.

Randomized clinical trials (RCTs) are the best way to prove a given hypothesis, enabling the transfer of research data to clinical practice, being the ideal basis for evidence-based medicine.

Choosing the appropriate RCT design is critical to producing data that can be translated into clinical practice. Writing a complete and comprehensive protocol at the planning stage of the research project is essential and a challenge due to all the inherent regulations.

The fully implanted central venous catheter (CVCTI) is a type of surgically placed central venous access that is characterized by containing a subcutaneous reservoir that is accessed by puncturing the chamber with a non-cutting needle, evidencing its wide use in cancer patients. The maintenance of CVCTI regarding its need, frequency and method, is the subject of some controversy, with discrepancies between the various portuguese oncology day hospitals and international guidelines, since there are different maintenance intervals and methods.

Objectives: The main objective of this dissertation is to develop a clinical trial protocol and take it until its implementation, with the main focus on evaluating the need to maintain the fully implanted central venous catheter.

Methodology: We designed an interventional on a medical device, prospective, in a single center, open, randomized, non-inferiority study. The sample will be recruited from the population of cancer patients who have undergone the implantation of CVCTI for chemotherapy, who have passed to the follow-up phase. Participants will be randomized into one of two arms: (i) maintenance with saline solution 8/8 weeks and (ii) without maintenance (standard of care).

Results and conclusions: The clinical trial was approved and started recruiting on 30 June 2020, it is estimated to take approximately 3 years to complete. It currently has 5 participants. A non-substantial change to the protocol is underway.

INDICE

INTRODUÇÃO	1
ASPECTOS REGULAMENTARES E SUBMISSÃO DO PROTOCOLO	4
OBJECTIVOS E ENDPOINTS	11
PROTOCOLO DE ENSAIO CLÍNICO.....	13
1. REVISÃO TEÓRICA.....	14
Cateter Venoso Central Totalmente Implantado	14
Manutenção do Cateter Venoso Central Totalmente Implantado	15
2.OBJETIVOS E ENDPOINTS	17
3.DESENHO DO ESTUDO	18
3.1. Selecção	19
3.2. Randomização	19
3.3.Período de estudo	19
3.4.Descontinuação/desistência	19
3.5.Cronograma do estudo.....	20
4.POPULAÇÃO DO ESTUDO	21
4.1. Recrutamento.....	21
4.2. Número de participantes.....	21
4.3. Critérios de inclusão	21
4.4. Critérios de exclusão	21
5.PROCEDIMENTOS DO ESTUDO	23
5.1. Consentimento informado (v1) (Anexo 5).....	23
5.2. História médica (v1).....	23
5.3. Exame físico (v1, v11)	23
5.4. Medicação concomitante (v1 a v11)	23
5.5. Sinais vitais e peso (v1 a v11)	23
5.6. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (V1 a V11).....	24
5.7. Vigilância de eventos adversos (v2 a v11)	24
5.8. Contato telefónico.....	24
5.9. Dados demográficos dos participantes (v1)	25
5.10. Calendário do estudo	25
6.SEGURANÇA.....	26
7.PROCEDIMENTO DE MANUTENÇÃO	29

8. ANÁLISE ESTATÍSTICA	33
9. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	34
RESULTADOS INICIAIS E CONCLUSÕES	35
Caracterização da amostra	36
Distribuição por grupos	36
Eventos de interesse observados	36
REFERÊNCIAS.....	37
ANEXOS.....	42
ANEXO 1: PARECER DA CEIC APÓS A 1ª SUBMISSÃO	43
ANEXO 2: PARECER INFARMED	46
ANEXO 3 : PARECER DA CEIC APÓS A SUBMISSÃO DAS ALTERAÇÕES SUBSTANCIAIS	49
ANEXO 4: Procedimento específico pro.onc.006.00 “uso e manutenção do cateter venoso totalmente implantado no hospital de dia oncológico	51
ANEXO 5: CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	55
ANEXO 6: Registo de complicações durante manutenção.....	60
ANEXO 7: GRAUS CTCAE (versão 5.0) aplicáveis (24).....	61
ANEXO 8: DECLARAÇÃO DE ÉTICA SUBMETIDA À CEIC	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: ECOG	24
Tabela 2: Calendário do estudo	25

SIGLAS E ABREVIATURAS

2CA -Braga – Centro Clínico Académico de Braga

CE – Certificação de conformidade da União Europeia

CEC – Comissão de Ética Competente

CEIC – Comissão de Ética para a Investigação Clínica

CFU – Unidade formadora de colónias

CVC – Cateter venoso central

CVCTI – Cateter Venoso Central Totalmente Implantado

DM – Dispositivo médico

EA – Evento Adverso

EAG – Evento Adverso Grave

ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*

EUDRA-CT - European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database

HB – Hospital de Braga

Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

PCR – Proteína C-Reactiva

RCTs – Randomized Clinical Trials

RNEC – Registo Nacional Estudos Clínicos

SNS - Sistema Nacional de Saúde

V - Visita

INTRODUÇÃO

Os estudos clínicos podem ser não experimentais ou observacionais e experimentais ou RCTs. A investigação não experimental inclui relatos de casos, séries de casos, estudos transversais e estudos observacionais prospectivos, como estudos de caso-controle e de coorte. Estes tipos de estudos de investigação dão origem a conclusões importantes, mas não podem fornecer valor inferencial causal. (1,2)

Os RCTs podem resultar em dados de alta qualidade, permitindo a descrição de relações causais, e, assim, estabelecer guias de orientação para a prática baseada na evidência.

Do ponto de vista metodológico, os estudos observacionais investigam tanto a exposição como o resultado, enquanto os estudos experimentais observam o resultado de uma exposição atribuída. A principal vantagem dos RCTs é a investigação direta das relações de causa e efeito com o mínimo de viés e fatores de confusão. Desfechos clinicamente relevantes devem ser definidos no início, e uma análise imparcial e relato dos resultados do estudo devem ser garantidos (2).

A elevada complexidade e o constante avanço em todas as áreas da saúde levam a que diariamente sejam criadas e testadas novas tecnologias para melhorar as condições de saúde dos indivíduos, nomeadamente através de estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos. (3)

Segundo o Infarmed entende-se por dispositivo médico implantável ativo, de acordo com o Artigo 3.º do Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, na sua atual redação, qualquer dispositivo médico ativo que seja concebido para ser total ou parcialmente introduzido através de uma intervenção cirúrgica ou médica no corpo humano ou por intervenção médica num orifício natural e destinado a ficar implantado.

Também segundo o Infarmed, um estudo clínico de dispositivo médico é qualquer estudo com dispositivos médicos ou respetivos acessórios, que integram o âmbito de aplicação do Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, e cujo objetivo inclua:

- i) Verificar o nível de desempenho do dispositivo; ou;
- ii) Determinar eventuais efeitos secundários indesejáveis em condições normais de utilização e avaliar se constituem riscos em função da utilização prevista para o dispositivo segundo a legis artis; ou;
- iii) Realizar o acompanhamento clínico pós-comercialização. (4)

O RNEC (Registo Nacional de Ensaaios Clínicos), além dos objetivos descritos pelo Infarmed, refere que:

Estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos são os estudos que, para além de preconizarem o acima descrito, preconizam uma alteração, influência ou programação dos cuidados de saúde, dos comportamentos ou dos conhecimentos dos participantes ou cuidadores, com a finalidade de descobrir ou verificar efeitos na saúde provenientes da utilização de dispositivos médicos. (3)

A justificação para este estudo prende-se com o fato dos CVCTI, dispositivos que são utilizados para administração de citostáticos e determinantes na qualidade de vida dos pacientes oncológicos, serem sujeitos a períodos de manutenção diferentes de acordo com o centro oncológico em que são utilizados, não havendo assim estudos científicos que abordem este procedimento de forma a estabelecer guias de orientação.

ASPECTOS REGULAMENTARES E SUBMISSÃO DO PROTOCOLO

O promotor é o responsável pela condução do estudo clínico com intervenção de dispositivos médicos, sendo que para a sua realização é essencial considerar os princípios e conhecimentos científicos mais atualizados, de forma a permitir que os resultados constituam evidência suficiente para a comprovação do bom desempenho funcional dos dispositivos em condições normais de utilização, de acordo com a finalidade a que foram destinados. (3)

Os dispositivos médicos destinados a estudos clínicos têm que ser devidamente identificados com a menção exclusivo para investigações clínicas, e só podem ser utilizados no âmbito da investigação clínica a que irão ser submetidos, sob a responsabilidade de pessoal autorizado para a mesma investigação.

Devem ainda ser seguidas as Boas Práticas Clínicas nos termos da norma EN ISO 14155 e orientações científicas/*guidelines* da Comissão Europeia pertinentes. (3)

O Infarmed é a autoridade competente nacional para todos os tipos de dispositivos médicos, tendo por função supervisionar o cumprimento da legislação aplicável, bem como, a função de monitorizar os incidentes ou quase incidentes ocorridos com os dispositivos médicos por forma a promover e garantir a implementação de medidas de segurança adequadas. Estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos deverão ser sempre submetidos pelo promotor ao Infarmed. Para os dispositivos cujo risco para a saúde é maior, a investigação está sujeita a uma autorização prévia pelo Infarmed. Neste contexto, o Infarmed considera essencial a colaboração dos estabelecimentos de saúde e profissionais de saúde diretamente envolvidos e/ou interessados na investigação clínica de dispositivos médicos. (4)

Legislação aplicável

Os estudos clínicos de dispositivos médicos são regulados pela Lei n.º 21/2014, de 16 de Abril e pelo Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho.

A submissão dos estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos ao Infarmed está contemplada no Artigo 33.º da Lei n.º 21/2014, de 16 de abril.

A nível europeu, os direitos e deveres dos Investigadores, Promotores e da Autoridade Competente Nacional estão contemplados nas Diretivas 93/42/CEE, de 14 de junho e 90/385/CEE de 20 de junho, nas suas atuais redações, que foram transpostas para o ordenamento jurídico interno através do Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho.

Pedido de parecer à Comissão de Ética Competente

A realização de estudos clínicos é obrigatoriamente precedida de parecer favorável da Comissão de Ética Competente (CEC), a emitir no prazo de 30 dias, sem o qual o estudo

não pode ser realizado. Nos estudos com intervenção de dispositivos médicos, a CEC é a CEIC, que emite um parecer único, salvo se esta designar uma CES para o efeito.

Alterações ao protocolo aprovado.

O promotor deve solicitar à CEC a modificação substancial do protocolo, e o estudo clínico só pode prosseguir de acordo com o protocolo alterado após parecer favorável da mesma. A CEC emite o parecer no prazo de 20 dias a contar da data do pedido de modificação do protocolo.

Nos estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos, o promotor notifica ainda o Infarmed, dos motivos e do teor das alterações propostas.

Comunicação de acontecimento adverso grave no decorrer de estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos

O investigador notifica ao promotor, no prazo máximo de 24 horas, todos os acontecimentos adversos graves, também os defeitos dos dispositivos que poderiam ter conduzido a um acontecimento adverso grave, exceto os que se encontrem identificados no protocolo ou na brochura do investigador como não carecendo de notificação imediata.

Suspensão ou revogação do estudo clínico com intervenção de dispositivos médicos

O Infarmed ou a CEIC podem suspender ou revogar a autorização para a realização do estudo clínico se tiverem razões objetivas para considerar que deixaram de estar preenchidas as condições em que se fundamentou o seu parecer ou autorização ou se dispuserem de informação que suscite dúvidas quanto à segurança ou ao fundamento científico do estudo clínico.

Fiscalização

O Infarmed, é a autoridade competente para os estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos cabendo-lhe proceder à fiscalização do cumprimento de boas práticas nestes estudos.

Instrução do processo

Seguidamente resumem-se alguns aspetos que permitirão obter uma visão global das questões processuais, cuja perceção é uma mais valia para a instrução válida do requerimento de um estudo clínico com intervenção de dispositivos médicos.

O promotor de um estudo clínico com intervenção de dispositivos médicos, deverá proceder de acordo com o Anexo VIII para os dispositivos médicos, e com o Anexo XV para os dispositivos médicos implantáveis ativos, do Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, nomeadamente enviar à Direção de Produtos de Saúde do Infarmed a seguinte documentação:

Estudos clínicos pré-mercado com intervenção de dispositivos médicos:

Requerimento para a realização de estudo clínico com intervenção de dispositivos médicos;

A "Ficha para notificação relativa a dispositivos médicos destinados a investigações clínicas";

O "Modelo de Declaração" relativa aos dispositivos - para os estudos pré-mercado com intervenção de dispositivos médicos.

Plano/Protocolo de investigação;

Brochura do investigador;

Consentimento esclarecido;

Comprovativo do seguro;

Instruções de utilização e rotulagem;

O parecer da Comissão de Ética Competente (se disponível no momento da submissão);

Curriculum vitae atualizado do investigador principal de cada centro;

Guia de pagamento de taxa e comprovativo de pagamento de taxa (em alternativa, documento comprovativo de isenção de pagamento de taxas de acordo com o disposto no Artigo 3º da Portaria n.º 63/2015, de 5 de março).

Estudos clínicos pós-mercado com intervenção de dispositivos médicos, o promotor deverá enviar também:

- Cópia da Declaração CE de Conformidade;
- Cópia do Certificado CE de conformidade, se aplicável;

Relativamente à submissão à CEIC são necessários os seguintes documentos, organizados em pastas e submetidos através da plataforma do RNEC (3):

1 – INFORMAÇÃO ADMINISTRATIVA

1.1 – Informação Geral

1.1.1 – Requerimento

1.1.2 – Carta de Representação assinada pelo promotor (fabricante ou outro)

1.1.3 – Lista das Autoridades Competentes dos Estados Membros envolvidos, às quais foi submetido o pedido.

1.1.4 – Pareceres das Comissões de Ética dos Estados Membros envolvidos,

às quais foi submetido o pedido.

1.1.5 - Declaração de conformidade prevista no anexo VIII do Decreto-lei N.º 145/2009. Caso se trate de um dispositivo médico que já ostenta marcação CE, deverá também ser entregue uma cópia da Declaração CE de Conformidade, do Certificado CE, rotulagem e instruções de utilização.

1.1.6 - Ficha para notificação relativa a dispositivos médicos destinados a investigações clínicas

1.1.7 – Comprovativo do pagamento da taxa

1.2 – Informação Específica

1.2.1 – Participantes

1.2.1.1 – Consentimento Esclarecido

1.2.1.1.1 – CIF (Formulário do Consentimento Esclarecido e Folheto Informativo)

1.2.1.1.2 – Cartão do paciente

1.2.1.1.3 – Informação sobre a pessoa de contacto
(mencionada no Folheto informativo para os participantes e Formulário de consentimento esclarecido)

1.2.1.2 – Modalidade de Recrutamento

1.2.1.3 – Material de Divulgação

1.2.1.4 – Questionários

1.2.2 – Instalações

1.2.2.1 – Declaração das condições do centro para a realização do estudo
(Infra-estruturas, Equipamentos e Recursos humanos)

1.2.2.2 – Declaração dos serviços farmacêuticos (e/ou declaração do circuito do DM)

1.2.3 – Pessoal

1.2.3.1 – CV dos Investigadores

1.2.3.1.1 – CV do Investigador Coordenador

1.2.3.1.2 – CV dos Investigadores Principais

1.2.4 – Aspetos Financeiros

1.2.4.1 – Seguros e Indemnizações

1.2.4.2 – Compensações/pagamentos aos Participantes

1.2.4.3 – Contratos

1.2.4.3.1 – Centros de estudo

1.2.4.3.2 – Centros externos (se aplicável)

1.2.4.3.3 – Investigador Coordenador (se aplicável)

2 – Protocolo ou “Plano de investigação clínica”

2.1. – Plano de investigação clínica + Adendas

2.2 – Resumo do Plano de investigação clínica em português

2.3 – Informação Complementar

2.3.1 – Ensaio Clínicos com o(s) mesmo(s) DM (s)

2.3.2 – Avaliação Científica

2.3.3 – Avaliação Ética

3 – Dispositivo (s) Médico (s)

3.1 – Brochura do Investigador (ou resumo quando o DM já tem marcação CE)

3.2 – No caso de já ter marcação CE BI(ou resumo quando o DM já tem marcação CE) + Todos os dados adquiridos após a marcação CE ou “Instruções de Utilização”

3.3 – Informação Complementar

Percurso

Quando iniciámos este projeto de Investigação não tínhamos a certeza que estávamos a dar início a um ensaio clínico, este começou por ser avaliado pela Comissão de ética do HB, o qual deliberou que teria que ser submetido ao Infarmed.

O Infarmed considerou que se tratava efetivamente de um ensaio clínico com intervenção em dispositivo médico.

Procedeu-se à elaboração do protocolo de ensaio clínico, definição de equipa e elaboração de todos os documentos necessários à sua submissão.

Sendo o 2CA Braga o promotor deste projeto, o Infarmed deferiu a isenção do pagamento de taxas relativas ao estudo, ao abrigo do artigo 3º da Portaria nº 63/2015 de 5 de Março.

Seguiu-se o registo do estudo no Eudra-ct, obtendo o Número **2017-001350-33** e a submissão de todos os documentos na plataforma do RNEC.

Na primeira avaliação por parte da CEIC foram colocadas 22 questões: 13 questões referentes ao estudo, 6 relativas ao consentimento informado, 2 relativas ao Centro de estudo e 1 referente ao seguro. Foram elaboradas algumas alterações ao protocolo no âmbito dessa avaliação (Versão 2). Após segunda avaliação por parte desta entidade foi solicitada uma reunião presencial com a presença do investigador coordenador e do promotor. A reunião realizou-se em Agosto de 2018 com os representantes e o Perito da CEIC, na sua Sede em Lisboa, e foram esclarecidas mais algumas questões (Versão 3).

A questão mais importante prendia-se com os grupos do estudo. Inicialmente o protocolo apresentava um terceiro braço, com manutenção do cateter com heparina, isto porque na altura do desenho do protocolo era essa prática clínica na manutenção do CVCTI. Foi no

seguimento deste projeto que o procedimento do serviço de Oncologia do HB foi modificado, face à evidência encontrada na revisão da literatura para o mesmo, onde é demonstrado que a lavagem apenas com solução salina é segura para o paciente, e à confirmação por parte do Perito avaliador na CEIC quanto a essa mesma evidência. O terceiro braço acabou por ser, assim, eliminado. Outras questões menores davam conta de algumas lacunas no protocolo que tinham alguma importância na implementação do estudo. O ensaio clínico foi aprovado por esta entidade, pela primeira vez em Fevereiro de 2019. (Anexo 1)

O protocolo final aprovado foi submetido ao Infarmed, onde também foram colocadas 4 questões, relacionadas com a janela de recrutamento, a justificação do standard of care a definição de endpoints e número de braços do estudo. Este sofreu novamente alterações substanciais, por indicação desta entidade, que foram incorporadas na 4ª versão do protocolo tendo sido aprovado em Novembro de 2019. (Anexo 2)

Consequentemente, devido às alterações substanciais ao protocolo, este foi novamente submetido à CEIC, a qual deliberou emitir parecer favorável em Maio de 2020. (Anexo 3)

OBJECTIVOS E ENDPOINTS

Objetivo

Desenvolver o protocolo de ensaio clínico: “Otimização do Cateter Venoso Central Totalmente Implantado” (OTIMACAT), e levá-lo até à aprovação e implementação no serviço de Oncologia do HB.

Endpoint

Iniciar o recrutamento de participantes no âmbito do estudo clínico OTIMACAT.

PROTOCOLO DE ENSAIO CLÍNICO

1. REVISÃO TEÓRICA

Cateter Venoso Central Totalmente Implantado

Os Cateteres Venosos Centrais (CVC) são dispositivos médicos intravasculares utilizados na prática clínica médica. O CVC classifica-se consoante o tipo de vaso onde é colocado (periférico versus central; arterial versus venoso), pelo tempo que permanece colocado (curta ou longa duração), pela localização da inserção e pela forma como são colocados em relação à pele.

Quanto ao Cateter Venoso Central Totalmente Implantável (CVCTI) é colocado cirurgicamente e contém um reservatório subcutâneo que se acede puncionando a câmara com uma agulha não cortante (tipo Hubber) (6).



OS CVCTI são utilizados desde 1983 para administração de citostáticos e determinantes na qualidade de vida dos pacientes oncológicos (7). A sua utilização está indicada em todos os pacientes com necessidade de quimioterapia em esquemas de longa duração, múltiplos ciclos e perfusões prolongados, na infusão de citostáticos vesicantes, e em pacientes sem acessos venosos periféricos. A colocação de CVCTI nos pacientes oncológicos permite diminuir a ansiedade associada a punções repetidas, melhorando desta forma a qualidade de vida destes pacientes (8).

A duração do CVCTI é, segundo o fabricante, de 5 anos, e após o término da quimioterapia, muitos pacientes mantêm o CVCTI devido à alta possibilidade de recidiva da doença oncológica, ou impossibilidade ou atraso do procedimento cirúrgico para a sua remoção.

Apesar de todas as vantagens, o CVCTI é um dispositivo invasivo que pode estar associado a diversas e graves complicações. Das complicações precoces referidas na literatura destacam-se as hemorragias, arritmias cardíacas, embolismo de ar, pneumotórax, mau posicionamento do cateter e lesão de vasos e/ou nervos (7,9,10,11,12,13). Por outro lado, as principais complicações tardias são a trombose, a infecção, o mau funcionamento do cateter, a obstrução, a infiltração e o extravasamento e exteriorização; sendo a infecção e a trombose as complicações observadas com maior prevalência (7,9,10,11,12,13). Nos pacientes em período de manutenção, independentemente da periodicidade ou tipo de solução, a obstrução e a infecção são as complicações mais frequentemente observadas. (6)

Manutenção do Cateter Venoso Central Totalmente Implantado

Pelo facto destes cateteres permanecerem no Paciente é necessário que se mantenham permeáveis durante o período em que não estão a ser utilizados. A manutenção de uma via de acesso venoso consiste na introdução de um agente, lavante ou heparinizante no lumen do cateter quando este não está em uso (5). Geralmente utilizava-se a Cloreto de Sódio 0,9% para lavar o lumen, e o Cloreto de Sódio 0,9% com heparina para, assim, manter a permeabilidade.

Observa-se que na prática diária dos centros de Oncologia Nacionais há uma discrepância na periodicidade desta manutenção, por falta de guias de orientação ou estudos científicos que abordem este tema.

Após revisão de literatura, concluiu-se que não há diferenças estatisticamente significativas das complicações em pacientes aos quais foram implementados procedimentos de heparinização com diferentes periodicidades. (8,9,10,13,14). Num estudo retrospectivo de 2009, que comparou a manutenção em intervalos de 6 semanas com o intervalo instituído de 4 semanas, concluiu-se que a manutenção em intervalos de 6 semanas poderá ser uma alternativa mais segura, mais fácil, mais barata e mais confortável (15). Este estudo refere também a necessidade de estudos prospetivos randomizados (15). Num estudo observacional publicado em 2017, os resultados demonstraram que a manutenção com um intervalo de 3 meses é segura e aumenta o cumprimento dos pacientes sem se observar o risco acrescido de infeções relacionadas com o manuseamento (16). O mesmo estudo refere que intervalos mais longos entre visitas diminui custos em deslocações para os pacientes, famílias, instituições de saúde e no equipamento usado, torna mais eficiente o uso do tempo do pessoal de Enfermagem, e implica menos dias de trabalho perdidos para o paciente e família (16). Num artigo de revisão de 2018, é referido que a recomendação inicial para o intervalo de manutenção do CVCTI era de 4 semanas, mas que atualmente tem sido demonstrado que intervalos de 6, 8 e 12 semanas são seguros, sem um aumento significativo na taxa de infeção, oclusão ou trombose (17).

Foram também analisados alguns artigos que descrevem a utilização de uma alternativa à heparina, utilizando apenas uma solução salina para a lavagem do CVCTI. (11,16). Entre eles destaca-se um estudo randomizado de não inferioridade com 802 pacientes, divididos em 2 braços, em que 404 pacientes receberam a solução salina e 398 pacientes receberam heparina, tendo concluído que não há um aumento das complicações inerentes a estes procedimentos de manutenção do cateter (11).

No Serviço de Oncologia Médica do Hospital de Braga (HB) é realizada a lavagem no fim de cada utilização do CVCTI para administração de quimioterapia ou outros fluídos/fármacos. Quando os pacientes terminam o período de tratamento é feita uma última lavagem com solução salina, a agulha é retirada não havendo qualquer tipo de manutenção, conforme o procedimento específico do serviço de Hospital de Dia Oncológico do Hospital de Braga (Anexo 4). Apesar da recomendação do fabricante (lavagem a cada 4 semanas), o cirurgião responsável no Hospital de Braga estabeleceu esta prática (a ausência de manutenção), a qual nunca sofreu alterações devido a ausência de estudos/diretrizes que sugiram o contrário. Consideramos assim que esta prática é *standard of care* do nosso centro oncológico, que será o centro de ensaio onde decorrerá o recrutamento.

Pretendemos assim com este estudo avaliar qual o procedimento seguro, válido e benéfico para o paciente quanto à manutenção do CVCTI após tratamento de quimioterapia ou outros fluídos/fármacos.

Por outro lado, espera-se dos profissionais de saúde, pela sua competência, experiência e proximidade, em primeiro lugar, a promoção do bem-estar do paciente, mas também um contributo importante para a redução de custos para o Sistema Nacional de Saúde (SNS).

A revisão da literatura para este projeto foi conduzida através das plataformas bibliográficas na internet, onde foram selecionados artigos que abordavam o uso dos CVCTI, a maioria nas bases de dados PubMed e Scielo, com as palavras chave: heparinização, manutenção, cateteres venosos centrais totalmente implantados, *port-a-cath*, *flushing*. A pesquisa incluiu artigos de revisão e artigos científicos originais. Revisões recentes encontradas por esta estratégia foram usadas para procurar artigos adicionais a partir das referências e citações. A consulta destes artigos permite concluir a necessidade de estudos prospetivos randomizados para estabelecer um guia de orientação na manutenção dos CVCTI (7,8,18,20,21). Não se encontrou qualquer estudo randomizado que compare a manutenção com a ausência de manutenção dos CVCTI pós-terapêutica antineoplásica. Este projeto surge desta falta de consenso Internacional e, conseqüente, escassa literatura nacional e internacional sobre a temática.

2.OBJETIVOS E ENDPOINTS

Objetivo principal

O objetivo principal deste estudo é avaliar a necessidade de manutenção do cateter venoso central totalmente implantado, mantendo mesmo assim a sua viabilidade, e obtendo igual ou menor número de incidência de complicações, após 20 meses de seguimento.

Objectivo secundário

Comparar os custos associados aos dois grupos do estudo (manutenção do CVCTI com solução salina vs sem manutenção/*standard of care*). Os custos associados aos procedimentos definidos para cada um dos grupos serão calculados com base na Portaria do SNS n.º 207/2017 de 11 de julho

<https://dre.pt/home/-/dre/107669157/details/maximized>

Endpoint primário

A ocorrência de qualquer evento adverso relacionado com o uso do CVCTI, permitindo desta forma avaliar a diferença entre os 2 grupos com o maior número de dados possível.

Endpoints secundários

- A ocorrência de eventos adversos relacionados com complicações infecciosas nos 2 grupos.
- A ocorrência de eventos adversos relacionados com complicações trombóticas, tanto do CVCTI como trombose venosa, nos 2 grupos.

Pretende-se com estes *endpoints* avaliar a prevalência destes eventos adversos em cada um dos grupos.

3.DESENHO DO ESTUDO

Este é um estudo interventivo experimental, prospetivo, em centro único, aberto, aleatorizado, de não-inferioridade, onde é avaliada a segurança em cada procedimento ((i) manutenção com solução salina e (ii) sem manutenção (*standard of care*), através da monitorização e vigilância dos eventos adversos com pacientes oncológicos em *follow-up* após tratamento de quimioterapia.

A hipótese que pretendemos testar é: poderá a não manutenção dos CVCTI resultar no mesmo número de eventos adversos e complicações do que a manutenção periódica?

No que diz respeito ao processo de amostragem é uma amostra aleatória simples, uma vez que todos os pacientes da base de dados do Serviço de Oncologia do Hospital de Braga, em fase de *follow-up* após quimioterapia, têm igual probabilidade de serem incluídos no estudo. O recrutamento será realizado no Serviço de Oncologia do HB, através da consulta externa com pacientes oncológicos submetidos à implantação do CVCTI para quimioterapia, sem doença metastática, que passaram à fase de *follow-up* e seguidos em ambulatório, sendo recrutados até ao período de 8 semanas (+1) após o término da quimioterapia.

A implementação do CVCTI é da responsabilidade da Equipa de Cirurgia Geral do HB e as visitas do estudo clínico decorrerão nas instalações do Centro Clínico Académico – Braga, Associação (2CA-Braga).

Os participantes serão aleatorizados num de dois braços:

- (i) manutenção com solução salina 8/8 semanas a partir da última utilização CVCTI usando apenas uma solução de cloreto de sódio 9%; perante a evidência dos estudos já referidos, este tipo de manutenção revela-se o mais seguro para o Paciente. (11,12,15). A escolha desde intervalo de tempo foi baseada na média de intervalos observada em outros centros oncológicos em Portugal e em estudos retrospectivos analisados.
- (ii) sem manutenção (*standard of care*). Neste braço o paciente fará uma visita ao Centro de 8/8 semanas, não sendo, no entanto, efetuado qualquer procedimento de manutenção no CVCTI, apenas uma observação.

De forma a monitorizar a segurança do participante será avaliado o CVCTI em cada visita, e registadas eventuais alterações observadas em folha própria. (Anexo 5)

Todos os participantes do estudo são avaliados em ambiente clínico, nas instalações do HB, por um membro autorizado da equipa de investigação. Todos os procedimentos de enfermagem decorrerão de acordo com o procedimento específico do HB pro.onc.006.00 “Uso e manutenção do cateter venoso totalmente implantado no hospital de dia oncológico” (Anexo 4)

3.1. Selecção

Todos os pacientes com patologia oncológica na fase de *follow-up* após quimioterapia, seguidos em ambulatório no Serviço de Hospital de Dia Oncológico do Hospital de Braga, que cumprem todos os critérios de inclusão e nenhum critério de exclusão serão convidados a participar no estudo.

3.2. Randomização

Os participantes serão aleatorizados num dos grupos (1:1) definidos para o estudo clínico através de um procedimento de randomização simples (aleatorização computadorizada através da aplicação Randomizer:

- Grupo 1: Manutenção com solução salina
- Grupo 2: Sem manutenção (*standard of care*)

É atribuído um código numérico a cada participante, gerado pela referida aplicação informática. A randomização é aleatória simples pelos dois braços com um rácio de 1:1, com o intuito de obter proporções iguais da amostra para inferir a diferença entre os braços definidos de uma forma mais fidedigna (1).

3.3.Período de estudo

Os participantes no estudo serão seguidos por um período de aproximadamente 20 meses, nos dois grupos.

3.4.Descontinuação/desistência

Em qualquer momento do estudo clínico, os participantes poderão retirar o consentimento informado, desistir ou serem descontinuados do estudo, por um dos seguintes motivos:

- ☐ Decisão do Investigador

O investigador poderá optar por interromper a participação do paciente no estudo caso esteja a ser comprometida a segurança do paciente.

O investigador poderá também interromper a participação de um participante por razões comportamentais ou incapacidade do paciente para cumprir com as visitas ou procedimentos do estudo

☐ Desistência do Participante do estudo

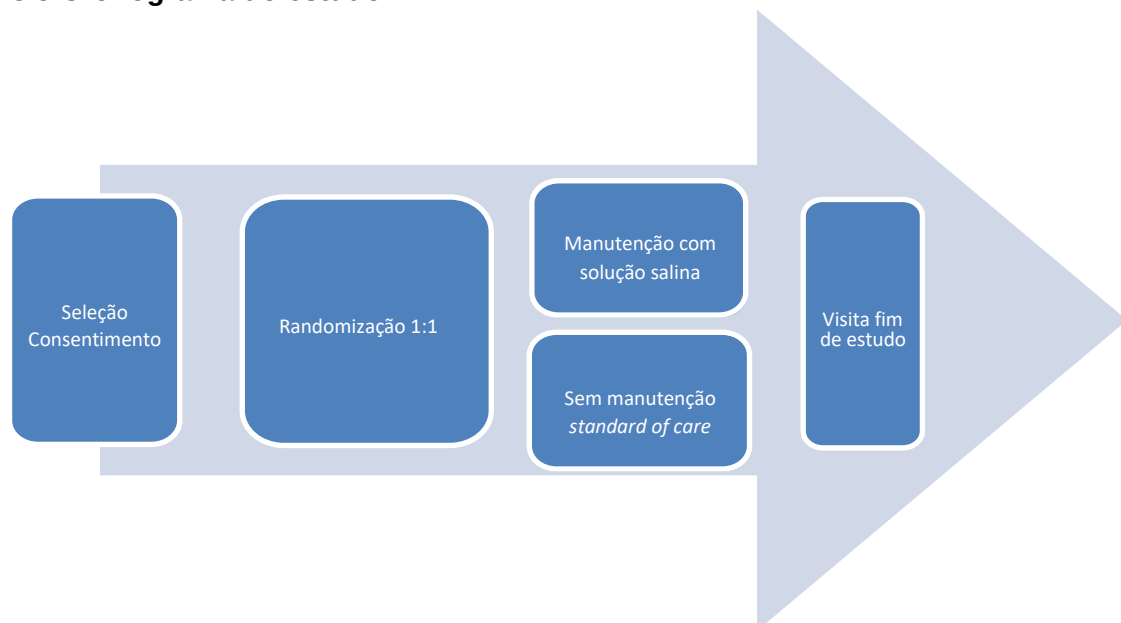
O participante poderá optar por desistir em participar no presente estudo clínico.

☐ Recidiva de doença oncológica

No caso de recidiva da doença oncológica o participante será descontinuado pelo investigador

Em todos os pontos acima indicados, a partir do momento da descontinuação/desistência, será agendada uma visita de fim de estudo para garantir a segurança do participante. Após visita final, não será realizado mais nenhum procedimento e/ou recolha de dados.

3.5.Cronograma do estudo



4. POPULAÇÃO DO ESTUDO

4.1. Recrutamento

Pacientes oncológicos submetidos a colocação de CVCTI para quimioterapia no Hospital de Braga que cumprem todos os critérios de inclusão e não apresentam nenhum critério de exclusão são convidados para participar no estudo, mediante disponibilidade de um Investigador.

4.2. Número de participantes

O recrutamento do presente estudo realiza-se no Serviço de Hospital de Dia Oncológico do Hospital de Braga, tendo assim a estimativa de recrutar 176 participantes (88 participantes para o grupo 1 - manutenção com solução salina e 88 para o grupo 2 - sem manutenção/*standard of care*).

Considerando um t-teste para amostras independentes, uma magnitude do efeito média ($d=0.5$), uma potência de teste de 95% e 5% para a probabilidade de erro tipo I a dimensão amostral por grupo será de 88 participantes (total = 176 participantes), estimando os participantes que aceitem participar no referido estudo e cumpram todos os critérios de inclusão e nenhum dos critérios de exclusão definidos no protocolo clínico.

4.3. Critérios de inclusão

Os pacientes devem reunir todos os critérios apresentados:

- Pacientes com mais de 18 anos.
- Pacientes oncológicos, submetidos a colocação de CVCTI para quimioterapia, em *follow-up*, que terminaram Quimioterapia até ao período de 8 semanas(+1).
- *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) status de 0 ou 1
- Evidência de consentimento informado assinado e datado indicando que o paciente foi informado de todos os aspetos pertinentes do estudo e que aceita participar.

4.4. Critérios de exclusão

Pacientes que apresentem algum dos critérios abaixo não são incluídos no estudo:

- Presença de metástases ou qualquer outra condição que possam ter indicação para tratamentos intravenosos ou esquemas de quimioterapia adicionais
- História de eventos adversos relacionados com o CVCTI durante a fase de tratamento
- Pacientes sob medicação anticoagulante

- História de trombofilias
- Gravidez/Amamentação

5.PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

5.1. Consentimento informado (v1) (Anexo 5)

O primeiro procedimento do estudo consiste na apresentação do consentimento ao participante e esclarecimento dos procedimentos do estudo, por parte do investigador. Deve ser explicado ao participante o objetivo e pertinência do estudo, bem como o desenho do estudo experimental. Deve ainda ser informado que a sua participação é voluntária e que este poderá desistir em qualquer momento do estudo. Por fim deve ser dado tempo ao participante para ler e esclarecer todas as suas dúvidas.

Se o Paciente decidir participar é pedido que assine o formulário de consentimento informado em papel (previamente aprovado pela Comissão Ética Competente).

No consentimento informado devem ser descritos os objetivos do estudo, os riscos e os benefícios, assim como os procedimentos definidos no referido protocolo clínico, bem como o contato do Investigador Principal.

5.2. História médica (v1)

Na consulta de seleção é registada a história médica do participante, incluindo:

- Diagnóstico da doença oncológica e estadio
- Tratamento oncológico já efetuado e resposta da doença obtida
- Existência de antecedentes de trombozes ou trombofilias conhecidas ou infeções de repetição.
- Revisão da medicação atual
- Revisão de antecedentes médico/cirúrgicos

5.3. Exame físico (v1, v11)

É realizado um exame físico completo (cabeça, pescoço, abdómen, membros e tórax), de acordo com a prática clínica, ao paciente nos momentos especificados no calendário do estudo e sempre que se considerar necessário.

5.4. Medicação concomitante (v1 a v11)

No presente estudo é efetuado o registo da medicação concomitante que seja prescrita de forma a avaliar a relação desta com os eventuais eventos adversos.

5.5. Sinais vitais e peso (v1 a v11)

A medição dos sinais vitais incluindo pressão arterial, temperatura, frequência cardíaca e peso são avaliados nos momentos especificados no calendário do estudo.

5.6. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (V1 a V11)

A performance *status* do paciente será avaliado por um elemento da equipa de investigação do estudo clínico usando a escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (21) nos momentos especificados no calendário do estudo.

Tabela 1: ECOG

Grade	ECOG
0	<i>Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction</i>
1	<i>Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work</i>
2	<i>Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours</i>
3	<i>Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours</i>
4	<i>Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair</i>
5	<i>Dead</i>

* As published in Am. J. Clin. Oncol.: Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.:

Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982.

5.7. Vigilância de eventos adversos (v2 a v11)

As complicações relacionadas com os procedimentos do estudo são monitorizadas e registadas em folha própria e acompanhados conforme calendário do estudo.

Esta monitorização e registo será efetuado por um elemento da equipa de investigação do estudo clínico.

5.8. Contato telefónico

(4 semanas após a V2 e posteriormente de 8 em 8 semanas)

O contato telefónico tem como objetivo o controlo de sintomas e monitorização de possíveis eventos no local de inserção do CVCTI. É realizado para todos os participantes, independentemente do grupo a que sejam aleatorizados. O contato telefónico servirá para registo de eventuais eventos adversos conforme formulário.

Este contato é efetuado por um elemento da equipa de investigação do estudo clínico.

5.9. Dados demográficos dos participantes (v1)

No que diz respeito a dados demográficos, é apenas recolhida, pelos Investigadores do estudo, para análise de dados, o ano de nascimento e o género do Participante.

O registo de dados de cada paciente é mantido de modo anonimizado, com atribuição de um código por participante. Apenas a equipa de investigação é conhecedora do mesmo.

5.10. Calendário do estudo

Tabela 2 – Calendário do estudo

Procedimento	Seleção / Randomização	Período Seguimento Visitas 8/8 Semanas (±7 dias)	Fim de Estudo	Follow-up (8 semanas após Fim de Estudo)
Visita	V1	V2 a V9	V10	V11
Consentimento Informado	X			
Critérios de Inclusão/exclusão	X			
História Médica	X			
Exame Físico ^a	X	X	X	X
Sinais Vitais ^b	X	X	X	X
Peso	X		X	X
ECOG	X	X	X	X
Medicação Concomitante	X	X	X	X
Dados Demográficos	X			
Manutenção ^c	X	X	X	
Contacto Telefónico ^d		X	X	
Vigilância de EA ^e		X	X	X

a. O exame físico será realizado por um Investigador Médico.

b. Os sinais vitais incluem: Temperatura corporal, Tensão Arterial e Frequência Cardíaca.

c. No caso do Grupo sem manutenção, esta será feita apenas na visita 5 e 10.

- d. O contato telefônico é realizado nos dois braços, 4 semanas após a V2 e posteriormente a cada 8 semanas, sendo registrado em folha própria.
- e. Os eventos adversos serão registrados em formulário próprio (Anexo 6)

6.SEGURANÇA

Os eventos adversos (EA) são qualquer manifestação clínica desfavorável, independentemente da existência de relação causal com a intervenção (20).

Os eventos adversos graves (EAG) são qualquer acontecimento ou reação adversa que se traduza na morte ou em perigo de vida do participante, na necessidade de hospitalização ou no prolongamento da hospitalização, em deficiência ou em incapacidade significativa ou duradoura, em sofrimento fetal, morte fetal, em anomalia ou em malformação congênita, ou que seja considerada como tal pelo investigador (20).

Os EA e EAG são monitorizados após assinatura do consentimento informado e ao longo da calendarização do estudo clínico, bem como por mais 8 semanas após fim dos procedimentos do estudo.

Os eventos adversos mais frequentes em portadores de CVCTI são: (7,9,10,11,12,13):

☐ Infeção

Infeção é a complicação mais frequente. Pode ocorrer na zona subcutânea onde a câmara está instalada ou ao longo do trajeto subcutâneo e, ainda, a colonização do interior do cateter. (28,29,30,31,32):

Tipo de infeções mais conhecidas

- a. *Colonização do CVC:* Colonização define-se por crescimento significativo de microrganismos na superfície interna do CVC na ausência de sintomas clínicos ou bacteriemia/ fungemia. Em hemoculturas semiquantitativas crescimento superior a 15 (CFU) ou > 100 CFU em culturas quantitativas
- b. *Infeção do CVC com bacteriemia:* Presença de CVC com desenvolvimento de bacteriemia/ fungemia e sem outro local sugestivo de infeção. Neste caso as hemoculturas quantitativas também podem ser úteis para confirmar a origem da bacteremia.
- c. *Infeção local*
 - 1. Infeção da bolsa implantável ou túnel: Sinais clínicos de infeção (rubor, edema, ou exsudato purulento) localizado» 2 cm do local subjacente à

câmara do CVC ou ao longo do seu trajeto subcutâneo e sem bacteriemia associada

□ Obstrução (29,32)

A obstrução é uma complicação menos frequente nestes cateteres segundo relato de estudos efetuados. A obstrução decorre da formação de trombos intraluminais ou formação de fibrina na extremidade do cateter. Neste último, observam-se situações em que não é possível aspirar sangue, mas o CVCTI mantém-se viável para administração de fármacos. Isto ocorrerá provavelmente por efeito valvular da bainha de fibrina.

A maior complicação ocorre quando surge trombose venosa envolvendo a veia na qual o CVCTI foi introduzido, com risco de desenvolver Tromboembolia pulmonar.

As complicações minor são:

- Coágulo/fibrina do tipo bola-válvula na ponta do CVC;
- Obstrução do lúmen;
- Tromboflebite superficial.

Estas complicações podem interferir com a infusão e aspiração pelo CVCTI.

AS principais causas responsáveis pela obstrução do CVCTI são principalmente três: Mecânica, trombótica e as relacionadas com a medicação.

As principais causas mecânicas que podem levar a uma obstrução são a torção do cateter, sutura apertada, o desalojamento ou oclusão da agulha huber, o bloqueio da ponta do cateter pela parede do vaso e síndrome de pinça (compressão do cateter, causada pela sua passagem pelo estreito ângulo entre a primeira costela e a porção lateral da clavícula).

A causa trombótica pode estar relacionada com a presença de bainha de fibrina, coágulo intraluminal, ou trombose venosa ou mural.

□ Extravasamento (29,32)

O extravasamento refere-se à inadvertida infiltração de quimioterapia no tecido subcutâneo ou tecidos subdérmicos em torno da via intravenosa ou intra-arterial de administração. De acordo com o seu potencial para causar dano os fármacos extravasados classificam-se como 'vesicante', 'irritante' e 'não-agressor'.

O extravasamento de agentes quimioterápicos administrados por Cateter venoso central é uma complicação rara. Nesta situação, a quimioterapia pode se acumular no

mediastino, pleura ou em uma área subcutânea do tórax ou pescoço. O sintoma mais frequente de extravasamento a partir de um CVC é a dor torácica aguda. O diagnóstico deve basear-se na apresentação clínica e confirmado com técnicas de imagem, geralmente uma TC torácica ou pescoço.

Como causas de extravasamento estão descritas a formação de fibrina ou trombo, inserção incompleta da agulha na câmara, deslocamento da agulha e desconexo entre cateter e reservatório. Para identificar o extravasamento deve ser confirmado o retorno venoso quando puncionada a câmara e deve ser evitado o uso de seringas de pequeno calibre, por aumentarem a pressão.

□ Exteriorização da câmara

A ocorrência desta complicação é rara. Deve-se à lesão da pele sobre a câmara e estruturas circundantes ao dispositivo, principalmente por deiscência da incisão cirúrgica, repetidas punções no mesmo local ou perda da viabilidade do tecido sobre a câmara, por, como um exemplo, perda de peso.

□ Outras complicações

Existem relatos de outras complicações, tais como: flebite, deslocamento do cateter e migração do cateter.

7.PROCEDIMENTO DE MANUTENÇÃO

Os participantes serão aleatorizados num de dois braços (1:1):

- (i) manutenção com solução salina
- (ii) sem manutenção (*standard of care*)

Para o grupo (i) – Manutenção com solução salina:

Este procedimento é efetuado por um Enfermeiro Investigador com formação e experiência e consiste em 3 passos

- Punção da câmara de silicone com uma agulha tipo Hubber, num ângulo de 90 graus e aspiração de +- 1cc de sangue comprovando assim o bom funcionamento do cateter;
- Injeção de 10cc de Cloreto de Sódio 0,9% no lúmen para limpá-lo;
- Extração da agulha observando a extremidade para avaliação de integridade, sinais de coágulos ou oclusão, e aplicação de penso rápido.

Todos os procedimentos serão realizados com técnica assética.

É também função do Enfermeiro a identificação de qualquer sintoma de EA durante o manuseamento do dispositivo, tais como: sangramento, hematoma, sinais inflamatórios ou seroma. É ainda realizado o registo das condições da pele no local de inserção do CVCTI e circundante, e do refluxo de sangue.

Para o grupo (ii) – Sem manutenção:

É efectuado o procedimento de manutenção descrito no ponto anterior apenas na visita 5 e na visita 10 (fim de estudo) para avaliar a viabilidade no CVCTI, identificando potenciais EA não detetáveis através da inspeção visual.

Nas restantes visitas é apenas efetuado uma avaliação visual ao local de inserção do CVCTI.

Em caso de identificação de algum EA durante o estudo, por um Enfermeiro Investigador, o participante será encaminhado para avaliação clínica por um Médico Investigador e será aplicado o melhor procedimento de acordo com a complicação diagnosticada. Os EA são classificados segundo a tabela CTCAE 5.0 (Anexo 6) Assim sendo, seguem-se os

procedimentos a realizar no caso de ocorrência de complicações mais comuns identificadas:

□ Infeção

➤ **Exames complementares**

- Hemograma, estudo da coagulação, bioquímica e PCR
- Duas hemoculturas (aeróbios e anaeróbios) do CVC e do sangue de uma veia periférica
- Desinfecção da pele para colheitas subcutâneas com solução de base alcoólica com clorhexidina
- Desinfecção do eixo central do cateter (hub) com solução de base alcoólica com clorhexidina
- Identificação dos frascos de hemoculturas e referência a local de colheita
- Exame de imagem com ecografia para exclusão de abscesso da localidade do implante ou trombose em caso de suspeita

Em caso de remoção do CVC, cortar 5 cm da extremidade do CVC e enviar para cultura, assim como o reservatório do cateter.

➤ **Tratamento**

O tratamento prevê inicialmente a confirmação do tipo de infeção

1. As infeções locais não complicadas podem ser tratadas com antibioterapia local (Ex: MSSA – Mupirocin; *Cândida*: Ketoconazole ou Lotrimin);
2. A Infeção da bolsa de implantação obriga à retirada do CVCTI;
3. Na infeção do CVCTI associada a bacteriemia: o tratamento com antibioterapia deve ser instituído após colheita de material para exame cultural e alterado de acordo com os resultados do antibiograma. A duração da antibioterapia vai depender da situação clínica e do tipo de agente. Após a identificação do microrganismo será instituída antibioterapia adequada por um Médico Oncologista ou Cirurgião Investigador. Nos casos em que o paciente não responde à terapêutica ou com complicação major o cateter pode ser retirado;
4. Remoção do CVC:

- Agravamento clínico colocando em risco de vida o paciente;
- Sepsis ou choque séptico;
- Complicações: Endocardite, osteomielite, trombose séptica, abscessos;
- Fungemias ou bacteriemias por micobactérias não *tuberculosis* (*M chelonae*, *M fortuitum*, *M mucogenicum*, *M abscessus*);
- Bacteriemias por espécies de *Bacillus*, *Corynebacterium jeikeium*, *S aureus*, *P aeruginosa*, *S maltophilia*, e Enterocos Vancomicina Resistentes:
- paciente com CVC implantado com bacteriemia persistente após 48 a 72 horas do início do tratamento antimicrobiano adequado na ausência de outro foco de infecção;
- Presença de complicações no local do CVC e sem resposta ao tratamento (abscessos na camara de implantação do CVC ou no túnel dos CVC tunelizados);
- Reaparecimento de infecção com o mesmo agente patogénico após tratamento adequado com antibióticos;

Estes procedimentos estão descritos no procedimento relativo à infecção em Cateteres Venosos Centrais do HB.

☐ Obstrução

Será tratada pelo Médico Cirurgião Investigador. O Cateter poderá ter que ser retirado.

O diagnóstico diferencial deve ser realizado com recurso a ecodoppler venoso, a tomografia axial computadorizada ou angio ressonância.

Estes procedimentos estão descritos no procedimento relativo à obstrução em Cateteres Venosos Centrais do HB.

☐ Extravasamento

O extravasamento deve incluir a interrupção da infusão e aspiração através do cateter venoso central da quantidade possível da solução de quimioterapia. Se o agente extravasado for a antraciclina, o dexrazoxano pode ser considerado um antídoto [V, C]. Os procedimentos cirúrgicos com o objetivo de drenar a solução restante pode ser considerada. Corticoides por via endovenosa, analgesia e outros tratamentos que levam ao controle dos sintomas da mediastinite ou pleurite secundária ao extravasamento podem ser considerados.

Durante este estudo não é esperado que haja extravasamento de citostáticos ou qualquer outra medicação exceto Cloreto de Sódio 0,9% (não agressores), sendo Pacientes em fase de Follow-up, sem tratamento.

☐ Exteriorização da câmara

O cateter será retirado de acordo com a prática clínica por um Cirurgião Investigador

☐ Outras complicações

Será aplicado o melhor procedimento de acordo com a prática clínica.

8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística é realizada recorrendo ao programa IBM SPSS, versão 22.0.

Num primeiro momento é utilizada estatística descritiva para descrever os grupos em termos de características demográficas.

Considerando os dois grupos em análise e os diferentes momentos de avaliação é realizado um t-teste para amostras independentes, uma magnitude do efeito média ($d=0.5$), uma potência de teste de 95% e 5% para a probabilidade de erro tipo I, com o objetivo de comparar a distribuição entre os dois grupos em amostras independentes. Os pressupostos de normalidade, homogeneidade e esfericidade inerentes aos procedimentos estatísticos são avaliados.

Todos os valores com um $p \leq 0.05$ são considerados estatisticamente significativos.

Posteriormente é efetuado um teste de comparação de proporções para comparar a proporção de existência de complicações nos dois braços do estudo.

9. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A equipa de investigação do estudo clínico conduz o estudo de acordo com as normas e leis nacionais e internacionais em vigor, nomeadamente lei nº 21/2014 (substituída pela lei nº 73/2015) (22) e diretrizes ICH-GCP E6, bem com os princípios éticos definidos na Declaração de Helsínquia. (Anexo 8)

O presente estudo clínico foi submetido às entidades legais competentes. Foi obtida aprovação a 29/05/2020 pela CEIC (Comissão de ética para a Investigação Clínica).

Registo do estudo clínico:

O presente estudo está registado no Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC), de acordo com a legislação aplicável, com o nome OTIMACAT.

RESULTADOS INICIAIS E CONCLUSÕES

Este projeto, apesar de ter iniciado em 2017, sofreu vários reveses. O percurso foi longo, mas foi atingido o objetivo inicial e chegámos ao endpoint esperado – Iniciar o recrutamento, pois não seria possível, no âmbito de uma dissertação de Mestrado, conseguir construir de base, obter aprovação, implementar, obter dados e concluir um ensaio clínico.

À data de hoje:

Caracterização da amostra

A amostra atual consiste em 5 pacientes, com idades entre os 36 e 74 anos. Relativamente à patologia, 4 apresentavam cancro gástrico, 2 cancro cólon ou reto e 1 cancro da mama.

Distribuição por grupos

4 participantes foram alocados ao Grupo 2 (sem manutenção)

1 participante foi alocado ao Grupo 1 (com manutenção).

Eventos de interesse observados

Não houve observação de qualquer evento adverso ou complicação nos participantes. tendo no total 16 visitas registadas.

Não se espera, pela experiência na prática, que seja observado um número médio ou alto de eventos, em ambos os grupos, e esta pequena amostra confirma essa expectativa.

REFERÊNCIAS

2. OLIVEIRA, Aurélio Pinho; PARENTE, Raphael Câmara Medeiros - Entendendo Ensaios Clínicos Randomizados Understanding Randomized Controlled Trials. PARENTE2 Bras. J. Video-Sur, 2010, v. 3, n. 4: 176-180
3. Domingos Vaz, Laura Santos, Micaela Machado, António Vaz Carneiro. Métodos de Aleatorização em Ensaios Clínicos. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência. Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal. IRev Port Cardiol 2004;23 (5) :741-755
4. https://www.rnec.pt/pt_PT
5. [4.https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/investigacao-clinica-avaliacao-funcional/](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/investigacao-clinica-avaliacao-funcional/)
6. BANHA; Filipa; VIVAS, Pedro; PIRES, Rosália – Heparinização de Cateteres. Revista Nursing, Edição portuguesa. Nº 245. Jun 2009.
7. NOVAL, Ana M^a Alonso; FERNÁNDEZ, Esther Fernández; FERNÁNDEZ, Ángeles González; GARCÍA, Eulalia Gutiérrez; GONZÁLEZ, Teresa Velasco; LALÍN, Ana M^a López; FERNÁNDEZ, Sagrario Piorno; FERNÁNDEZ, Carmen Vena – Cateteres Venosos Centrales (CVC) Guia para Enfermeria. Unidad de Atención al Cliente Subdirección de Gestión Clínica y Calidad Dirección de Servicios Sanitarios. SESPA. D.L.: AS-3895-2010.
8. VASQUES, Christiane Inocêncio; REIS, Paula Elaine Diniz dos; CARVALHO, Emília Campos de - Manejo do cateter venoso central totalmente implantado em pacientes oncológicos: revisão integrativa. Acta Paul Enferm 2009;22(5):696-701.
9. PIRES, Nayara Nárley; VASQUES, Christiane Inocêncio - Conhecimento dos Enfermeiros acerca do manuseio de cateter totalmente implantado. Texto Contexto Enferm, Florianópolis, 2014 Abr-Jun; 23(2): 443-50.
10. SILVA, Fernando; CAMPOS, Rosangela – Complicações com o uso do Cateter Totalmente Implantável em Pacientes Oncológicos: Revisão integrativa. Cogitare Enferm, Jan/Mar 2009; 14(1):159-64.

11. GIRDA, Eugenia; PHAETON, Rebecca; GOLDBERG, Dennis – Extending the interval for port-a-cath maintenance. *Modern Chemotherapy*, vol.2, No2, 15-18, 2013.
12. GOOSSENS, G.A et al. - Comparing normal saline versus diluted heparina to lock non-valved totally implantable venous access devices in cancer patients: a randomised, non-inferiority, open trial. *Annals of Oncology Advance Access* May 27, 2013.
13. DOS SANTOS, Eduardo José Ferreira et al. Eficácia da heparina e Soro Fisiológico para manter a permeabilidade dos Cateteres venosos centrais: revisão sistemática. *Revista da escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo*. 2015; 49(6).
14. GARAJOVÁ, I et al. - Port-a-Cath-related complications in 252 patients with solid tissue tumours and the first report of heparin-induced delayed hypersensitivity after a Port-a-Cath heparinisation. *Blackwell Publishing Ltd*, 2012.
15. VESCIA, S et al. – Management of venous port systems in oncology: a review of current evidence. *Annals of Oncology* 19: 9-15, 2008.
16. Kefeli U, Dane F, Yumuk PF, Karamanoglu A, Iyikesici S, Basaran G, Turhal NS. Prolonged interval in prophylactic heparin flushing for maintenance of subcutaneous implanted port care in patients with cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009 Mar;18(2):191-4
17. Solinas G, Platini F, Trivellato M, Rigo C, Alabiso O, Galetto AS. Port in oncology practice: 3-monthly locking with normal saline for catheter maintenance, a preliminary report. *J Vasc Access*. 2017 Jul 14;18(4):325-327
18. Blanco-Guzman MO. Implanted vascular access device options: a focused review on safety and outcomes. *Transfusion*. 2018 Feb;58 Suppl 1:558-568
19. KUO, Y.S.; SCHWAETZ, B; SANTIAGO, J; ANDERSON, P.S.; Fields,A.L.; GOLDBERG, Gary L. – How Often Should a Port-A-Cath be Flushed? Pages 582-585, Jun 2009.

20. MARQUES, Paulo; ENCARNAÇÃO, Rúben Miguel Câmara – Permeabilidade do Cateter Venoso Central: uma revisão sistemática da Literatura. Revista de Enfermagem Referência, III Série – nº 9, Mar.2013.
21. HONÓRIO, Rita Paiva Pereira; CAETANO, Joselany; ALMEIDA, Paulo César de Almeida. Validação de procedimentos operacionais padrão no cuidado de Enfermagem de pacientes com cateter totalmente implantado. Revista Bras Enferm, Brasília 2011 set-out; 64(5); 882-9.
22. KIM, Hyun Jung; YUN, Jina; KIM, Han Jo; KIM, Kyoung Ha; KIM, Se Hyung; LEE Sang-Cheol; BAE, Sang Byung; KIM, Chan Kyu; LEE, Nam Su; LEE, Kyu Taek; PARK Seong Kyu; WON, Jong-Ho; PARK Hee Sook; HONG Dae Sik. Safety and effectiveness of Central Venous Catheterization in Patients with Cancer: Prospective Observational Study. Oncology & Hematology JKMS. DOI: 10.3346/jkms.2010.25.12.1748 • J Korean Med Sci 2010; 25: 1748-1753.
23. Peter Markus Spieth, Anne Sophie Kubasch, Ana Isabel Penzlin, Ben Min-Woo Illigens, Kristian Barlinn, Timo Siepmann. Randomized controlled trials – a matter of design. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2016;12 1341–1349
24. KENDALL, J.M - Designing a research project: randomised controlled trials and their principles. Emergency Medicine Journal 2003;20:164-168.
25. GOMES, Alexei Rodrigues; SÁ, Selma Petra Chaves – Análise do volume de solução para manutenção do cateter venoso central totalmente implantado. Revista de Enfermagem UFPE on line, Recife, 7(9):5623-7, set 2013.
26. https://www.bcbst.com/mpmanual/!SSL!/WebHelp/ECOG_Performance_Status_.htm
27. Lei nº 21/2014 de 16 de abril, substituída pela Lei nº 73/2015
28. Ferreira LN, Ferreira PL, Pereira LN, Oppe M. The valuation of the EQ-5D in Portugal. Qual Life Res. 2014;23(2):413-23
29. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTC_AE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf

30. Leonard A. Mermel, Michael Allon, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases* 49:1–45; 2009
31. Charles A. Schiffer, Pamela B. Mangu, James C. Wade et al Central Venous Catheter Care for the Patient With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice J Clin Oncol 31:1357-1370, 2013
32. M. Hentrich, E. Schalk, M. Schmidt-Hieber, et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2012 updated guidelines on diagnosis, management and prevention by the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology *Annals of Oncology* 25: 936–947, 2014
33. Antibiotic lock therapy for treatment of catheter –related bloodstream infections, www.UpToDate.com 2015
34. B. Sousa¹, J. Furlanetto², M. Hutka³, et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Central venous access in oncology: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v152–v168, 2015

ANEXOS

ANEXO 1: PARECER DA CEIC APÓS A 1ª SUBMISSÃO



Exmo. Sr.
Prof. Dr. Nuno Sousa
Presidente da Direção do 2CA-Braga
Hospital de Braga, Lugar de Sete Fontes – S. Vitor
4710-243 Braga

Vossa ref.: OTIMACAT

Data: 10/10/2018

Nossa ref.: PPF 1712GI971

Assunto: **Estudo Clínico com Intervenção de Dispositivo Médico com o Protocolo OTIMACAT e código CEIC 1712GI971**

Exmos. Senhores,

Em resposta ao V. pedido de parecer para realização do Estudo Clínico com Intervenção de Dispositivo Médico supramencionado, informa-se V. Exa. que ao abrigo do artigo 16.º da Lei n.º 21/2014 de 16 de abril, a CEIC, em Sessão Plenária no dia 08/10/2018, deliberou emitir parecer favorável conforme documento em anexo.

Mais se informa que este parecer só se torna exequível após receção e aprovação por esta Comissão dos contratos definitivos, devidamente assinados pelas partes, os quais deverão respeitar na íntegra a versão submetida e aprovada pela CEIC, caso tal ainda não se tenha verificado.

A data do início da realização do Estudo deverá ser comunicada a esta Comissão ao abrigo das alíneas b) e f), do artigo 36.º da Lei nº 21/2014, de 16 de abril.

Mais se declara que os pareceres emitidos por esta Comissão obedecem aos princípios e requisitos consagrados na Declaração de Helsínquia e nas Normas de Boas Práticas Clínicas, tal como previsto na Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de abril de 2001 e no artigo 37.º do Decreto-Lei n.º 102/2007 de 2 de abril respetivamente.

Com os melhores cumprimentos,

A COMISSÃO DE ÉTICA PARA A INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

Nuno Sousa
Vice-Presidente
CEIC

LC/LC

APRECIÇÃO E VOTAÇÃO DO PARECER

Deliberação N°: 2018-RP15-01

Data: 08/10/2018

Plano de Investigação N°: OTIMACAT

Código CEIC: 1712GI971

Protocolo/versão:

C. Informado versão:

BI:

Versão 3, outubro de 2018

Versão 3

Janeiro 2017

A Comissão de Ética para a Investigação Clínica – CEIC, ao abrigo do disposto no Ponto 2, alínea d) do artigo 35º com base nos elementos referidos no nº6 do artigo 16º da Lei 21 / 2014 de 16 de abril, em reunião realizada nesta data, apreciou a fundamentação do perito relator sobre o pedido de parecer para a realização de Estudo Clínico com Intervenção de Dispositivo Médico acima referenciado.

O processo foi votado pelos Membros da CEIC presentes:

Presidente Prof. Dr. Alexandre Quintanilha

Vice - Presidente Prof. Dra. Maria Alexandra Ribeiro

Prof. Dr. Alexandre Mendonça, Prof. Dra. Ana Espada de Sousa, Dr. António Lourenço, Prof. Dra. Cristina Canavarro, Prof. Dra. Dulce Carvalho, Prof. Dra. Emília Monteiro, Dra. Fátima Vaz, Prof. Dr. Filipe Almeida, Prof. Dra. Helena Pessegueiro Miranda, Prof. Dr. Henrique Barros, Dra. Isabel Esperança Rodrigues, Dr. João Branco, Dr. Jorge Penedo, Dra. Manuela Escumalha, Dra. Maria do Rosário Zincke dos Reis, Prof. Dra. Maria Isabel Santana, Prof. Dra. Maria José Santos, Prof. Dr. Miguel Castelo-Branco Craveiro Sousa, Prof. Dr. Pedro Manuel Póvoa, Dra. Teresa Carneiro

Resultado da votação:

Parecer favorável à realização do estudo

A deliberação foi aprovada por unanimidade.

Data 10/10/2018

CEIC



MARIA ALEXANDRA RIBEIRO
Vice-Presidente
CEIC

ANEXO 2: PARECER INFARMED

Exmo.(a). Senhor(a)

Centro Clínico Académico –
Braga, Associação (2CA-Braga)
Hospital de Braga, Lugar de Sete Fontes – S. Vitor
4710-243 Braga
Portugal

Carta Registada com Aviso de Receção

Nossa ref.: DPS/DM/450.10.053/2019/0231

Assunto: AUTORIZAÇÃO DE ESTUDO CLÍNICO COM INTERVENÇÃO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS

N.º Infarmed: EC/014/2017

Estudo Clínico com intervenção de dispositivos médicos: “OTIMACAT – Otimização da manutenção do cateter venoso central totalmente implantado”

Promotor: Centro Clínico Académico - Braga (2CA-Braga)

Tipo de pedido: Autorização de Estudo Clínico com intervenção de dispositivos médicos

Notifica-se V. Exa. que a realização do Estudo Clínico com intervenção de dispositivos médicos mencionado em epígrafe foi Autorizada, conforme o Despacho superior de 13-11-2019 (cópia em anexo).

Com os melhores cumprimentos,

A Diretora da Direção de Produtos de Saúde



Maria Judite Neves



Em caso de resposta solicita-se que seja indicada a referência a este documento
In case of reply please indicate the reference document
LML ☎ (+351) 21 798 72 35

1/1



DESPACHO N.º: 193 /NPCD/2019

Assunto: Pedido de Autorização do Estudo Clínico com intervenção de dispositivos médicos - Estudo “OTIMACAT – Otimização da manutenção do cateter venoso central totalmente implantado”, cujo número Infarmed é EC/014/2017.

Relativamente ao Estudo Clínico com intervenção de dispositivos médicos acima identificado, com o dispositivo médico cateter venoso central Celsite® IMPLANTOFIX®, do fabricante B. Braun Medical SAS, promovido pela entidade Centro Clínico Académico - Braga (2CA-Braga) e com data de entrada de pedido válido de 12/07/2019, conclui-se com base na **conformidade da instrução do pedido** com os requisitos legais e no **Parecer Clínico** que se encontram cumpridas as condições para a respetiva Autorização. Assim, nos termos e para os efeitos do previsto no artigo 33º da Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, Autorizo, a realização do Estudo Clínico com intervenção de dispositivos médicos identificado em título nos termos propostos.

Nota: Nos termos do n.º 1 e 2 do artigo 16.º da Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, a realização do Estudo Clínico com intervenção de dispositivos médicos depende igualmente de parecer favorável prévio da comissão de ética competente, pelo que a autorização proposta apenas produzirá efeitos após a obtenção do mesmo.

Lisboa, 13 de Novembro de 2019

O CONSELHO DIRETIVO


António Faria Vaz
Vice-Presidente
do Conselho Diretivo

Em caso de resposta solicita-se que seja indicada a referência a este documento
In case of reply please indicate the reference document
[LML] ☐ +351 21 798 7235



**ANEXO 3 : PARECER DA CEIC APÓS A SUBMISSÃO DAS ALTERAÇÕES
SUBSTANCIAIS**

Exmo. Sr.
Prof. Dr. Nuno Sousa
Presidente da Direção do 2CA-Braga
Hospital de Braga, Lugar de Sete Fontes – S.
Vítor
4710-243 Braga

Vossa ref.: OTIMACAT

Data: 29/05/2020

Nossa ref.: PPF 2004GI343

Assunto: **Alteração Substancial ao Estudo Clínico com Intervenção de Dispositivo Médico com o n.º Protocolo OTIMACAT e Código CEIC 2004GI343**

Exmos. Senhores,

Em resposta ao V. pedido de parecer para alteração substancial ao do Estudo Clínico com Intervenção de Dispositivo Médico supramencionado, informa-se V. Exa. que ao abrigo do artigo 18.º da Lei n.º 21/2014 de 16 de abril, a CEIC, em Sessão Plenária no dia 25/05/2020, deliberou emitir parecer favorável conforme documento em anexo.

A alteração diz respeito ao protocolo e ao consentimento informado.

Mais se informa que este parecer só se torna exequível após receção e aprovação por esta Comissão dos contratos definitivos, devidamente assinados pelas partes, os quais deverão respeitar na íntegra a versão submetida e aprovada pela CEIC, caso tal ainda não se tenha verificado.

A data do início da realização do Estudo deverá ser comunicada a esta Comissão ao abrigo das alíneas b) e f), do artigo 36.º da Lei nº 21/2014, de 16 de abril.

Mais se declara que os pareceres emitidos por esta Comissão obedecem aos princípios e requisitos consagrados na Declaração de Helsínquia e nas Normas de Boas Práticas Clínicas, tal como previsto na Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de abril de 2001 e no artigo 37.º do Decreto-Lei n.º 102/2007 de 2 de abril respetivamente.

Com os melhores cumprimentos,

A COMISSÃO DE ÉTICA PARA A INVESTIGAÇÃO CLÍNICA


MARIA ALEXANDRA RIBEIRO
Vice-Presidente
CEIC

**ANEXO 4: Procedimento específico pro.onc.006.00 “uso e manutenção do cateter venoso totalmente implantado no hospital de dia oncológico” Aprovação: 27/01/2020
Revisão: 27/01/2023 ¼**

1. OBJETIVO

Descrever o modo de utilização e de manutenção do Cateter Venoso Central Totalmente Implantado no Hospital de Dia Oncológico.

2. ÂMBITO

Aplica-se a todos os Enfermeiros dos Serviços onde é administrada quimioterapia no Hospital de Braga.

3. RESPONSABILIDADES

Compete aos Enfermeiros-Chefes dos Serviços onde é administrada quimioterapia a implementação deste procedimento.

4. ABREVIATURAS

CVCTI – Cateter Venoso Central Totalmente Implantável

5. DESCRIÇÃO DO PROCESSO

5.1. Quem executa?

O procedimento é efetuado por um enfermeiro.

5.2. Frequência

De acordo com a prescrição médica para administração de terapêutica, manutenção ou colheita de sangue.

5.3. Orientações quanto à execução

Consultar o processo clínico para individualizar, diagnosticar, planear os cuidados e avaliar resultados.

Usar técnica assética durante todo o manuseamento do cateter.

Se efetuar a técnica com penso anestésico, este deverá ser colocado em primeiro lugar. O tempo de ação

recomendado é cerca de 1 hora, mas, dependendo do procedimento e da área, pode ser colocado por um

período de 15 a 30 minutos, com efeito.

5.4. Recursos

- Máscara cirúrgica

- Luvas esterilizadas
- Campo esterilizado, se necessário
- Agulha tipo Hubber
- Seringa de 5 cc
- Seringa de 10 cc (uma ou várias, de acordo com o procedimento a efetuar)
- Cloreto de sódio 0.9% 10 cc (1 ampola, ou várias, de acordo com o procedimento a efetuar)
- Compressas esterilizadas
- Solução antisséptica de base alcoólica
- Penso esterilizado
- Penso anestésico tópico (opcional).

5.5. Procedimento

1. Punção

- Explicar ao doente o procedimento a que vai ser sujeito, de modo a obter a sua colaboração
- Higienizar as mãos
- Reunir o material para junto do doente
- Colocar a máscara
- Palpar a câmara e identificar a membrana – local da punção
- Abrir o material no campo esterilizado ou invólucro das luvas esterilizadas
- Calçar as luvas esterilizadas e dispor todo o material
- Adaptar a seringa que contém 10 cc de Cloreto de Sódio 0,9%, à agulha de Hubber
- Retirar o ar e fechar o clamp
- Pedir ao doente que lateralize a cabeça para o lado oposto ao local de inserção do CVCTI no sentido de minimizar o risco de infeção. Pode ser-lhe oferecido uma máscara
- Efetuar antissepsia do local de punção com movimentos circulares do centro para a periferia, deixar secar
- Fixar a câmara, colocando o dedo indicador e o dedo polegar nos bordos da câmara. Pedir ao doente que faça uma inspiração profunda no ato da punção
- Puncionar o CVCTI

- Verificar a permeabilidade do CVCTI através do retorno venoso, aspirando cerca de 5 cc de sangue

Se não refluir:

- Verificar se está permeável após a instilação do Cloreto de Sódio
- Se não está permeável após a instilação, comunicar ao médico
- Se estiver permeável, devem ser efetuadas determinadas manobras para que reflua:
 - o Pedir ao doente para mudar de decúbito ou de posição
 - o Pedir para realizar inspirações ou expirações profundas
 - o Pedir ao doente para tossir
 - o Pedir para realizar a manobra de valsalva
- Simultaneamente às manobras tenta-se que o lúmen reflua, se se conseguir prossegue-se com os restantes procedimentos. Se não refluir verificar se a perfusão de solução salina infunde sem empurrar ou usar bomba perfusora (em queda livre) com débito considerado normal para o calibre da agulha.
- Se nenhuma das manobras resultar e não se verificar uma perfusão sem dificuldade, contactar o médico.

2. Retirar agulha

- Iniciar o procedimento como descrito no ponto 1
- Administrar cerca de 10 a 20 cc de Soro Fisiológico
- Remover a agulha tipo Hubber pressionando a câmara com os dedos indicador e polegar, realizando compressão sobre o local da punção CVCTI
- Aplicar penso, protegendo o local de punção com compressa, se necessário
- Retirar luvas
- Higienizar as mãos
- Proporcionar o conforto ao doente
- Assegurar a recolha do material de acordo com as regras de triagem de resíduos hospitalares

3. Administração de Terapêutica

- Iniciar o procedimento como descrito no ponto 1
- Se permeável, conectar a sistema de soro
- Realizar lavagem com cerca de 50 cc de soro fisiológico e depois iniciar terapêutica prescrita

- No final da administração de terapêutica dever-se-á sempre instilar pelo menos 20 cc de soro fisiológico

- Obturar ou retirar a agulha como descrito no ponto 2.

Num CVCTI puncionado continuamente, a agulha tipo Hubber deverá ser trocada semanalmente.

Num CVCTI que não está a ser utilizado não se efetua qualquer manutenção, salvo indicação médica para verificação da permeabilidade.

4. Colheita de Sangue

- Iniciar o procedimento como descrito no ponto 1

- Adaptar a seringa, retirar 5 cc de sangue e desperdiçar

- Clampar o lúmen e adaptar a seringa para a colheita

- Desclampar o lúmen e efetuar a colheita para os respetivos tubos, devidamente rotulados.

Agitar, por inversão, os tubos que tenham anticoagulante

- Providenciar o envio das amostras aos respetivos laboratórios, efetuando os registos necessários

- No final da colheita de sangue dever-se-á sempre lavar o CVCTI segundo o procedimento descrito no ponto 2.

5. Registos

- Data da punção

- Finalidade da punção

- Reação do doente

- Programação da troca de agulha, se aplicável. Vigilância do local da punção

- Educação para a saúde: vigilância de sinais inflamatórios no local de punção do cateter, nomeadamente dor e rubor.

ANEXO 5: CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

CONSENTIMENTO INFORMADO, LIVRE E ESCLARECIDO (Versão 2)

ESTUDO:

“OTIMIZAÇÃO DA MANUTENÇÃO DO CATETER VENOSO CENTRAL TOTALMENTE IMPLANTADO”

Está a ser convidado(a) para participar num estudo interventivo. Este formulário de consentimento é parte do processo de consentimento informado, livre e esclarecido. Serve para lhe dar uma ideia do estudo e a importância da sua participação, incluindo que tipo de informação será recolhida sobre si, o modo como será utilizada e que procedimentos o estudo envolve.

Por favor, leia cuidadosamente este consentimento e discuta-o com o investigador responsável pelo estudo. Antes de assinar, pode levar para casa o consentimento para refletir ou discutir com a família, antes de tomar a sua decisão.

Irá receber uma cópia assinada deste formulário de consentimento informado, livre e esclarecido.

QUAL É O OBJETIVO DO ESTUDO?

O objetivo principal deste estudo é avaliar a necessidade de manutenção do cateter venoso central totalmente implantado, mantendo mesmo assim a sua viabilidade, e obtendo igual ou menor número de incidência de complicações. Ou seja, pretendemos verificar se o seu cateter não precisa de ser lavado frequentemente, sem haver risco de infeção, assim como outras complicações.

Actualmente e já há vários anos, no Hospital de Braga, como prática clínica não são feitas as referidas lavagens, e não foi observado um aumento de complicações relacionadas com o cateter, em comparação com outros centros Oncológicos, onde este procedimento é efectuado de 6/6 semanas ou 8/8 semanas, dependendo da Instituição.

Pretendemos assim com este estudo avaliar se é necessário que os pacientes com este tipo de cateter se desloquem ao Hospital com frequência para fazer uma lavagem, quando já não necessitam de tratamento.

O estudo decorrerá no Centro Clínico Académico – Braga, Associação (2CA-Braga), no Serviço de Oncologia e Cirurgia do Hospital de Braga, de forma a que sejam incluídos doentes oncológicos submetidos à colocação deste tipo de cateter para tratamento de quimioterapia, que passaram à fase de vigilância.

QUANTAS PESSOAS SERÃO INCLUÍDAS NO ESTUDO?

Prevê-se que sejam incluídas aproximadamente 176 pessoas neste estudo.

SEGUIMENTO

Se aceitar participar no estudo será atribuído(a) aleatoriamente (à sorte, como atirar uma moeda ao ar) a um dos seguintes grupos:

- Com manutenção com Soro Fisiológico.
- Sem manutenção/*standard of care* (sem lavagens ao cateter) – prática clínica habitual no Hospital de Braga.

Independentemente do grupo em que ficar virá ao Hospital de 8 em 8 semanas. Se ficar no grupo em que não lhe será feita a lavagem ao seu Cateter será apenas observado.

O período de seguimento terá uma duração de aproximadamente 20 meses, para os dois grupos.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

- Recolha de informações demográficas (ano de nascimento e género)
- Avaliação da sua capacidade para realizar atividades diárias (ECOG)
- Recolha da História Clínica e Medicação Concomitante
- Exame Físico completo (cabeça, pescoço, abdómen, membros e tórax).
- Peso
- Sinais Vitais (Tensão arterial, Pulso e Temperatura)
- Monitorização de Eventos Adversos
- Manutenção do Cateter (no caso de ser atribuído a esse tipo de seguimento). Isto significa que será inserida uma agulha no seu cateter para fazer a administração de Soro fisiológico. A agulha será retirada após essa administração.

Toda a documentação será arquivada numa sala fechada com acesso limitado a pessoas externas. Todos os registos de informação mantidos em computador serão armazenados numa rede que terá, no mínimo, proteção por palavra-chave. A informação que fornecerá neste estudo não condicionará o seu tratamento ou cuidados médicos.

CONSULTA DE FINAL DO ESTUDO

No fim do período de seguimento do estudo clínico, haverá uma última consulta com a equipa de investigação, nomeadamente o médico e enfermeiro do estudo.

RISCOS

Os riscos descritos na literatura que ocorrem da sua participação neste estudo são os inerentes à permanência do cateter no organismo. Especificamente, infecção do cateter (complicação mais frequente), obstrução do cateter (quando o cateter entope), extravasamento (no momento em que o líquido administrado sai para fora do cateter), exteriorização da câmara (deve-se principalmente à perda de peso), trombose venosa, flebite, deslocamento do cateter e migração do cateter.

Todos os eventos descritos acima serão tratados pela equipa de enfermagem e pela equipa Médica que participa no estudo clínico.

VISÃO GERAL DOS PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Procedimento	Seleção / Randomização	Período Seguimento Visitas 8/8 Semanas (± 7 dias)	Fim de Estudo	Follow-up (8 semanas após Fim de Estudo)
Visita	V1	V2 a V9	V10	V11
Consentimento Informado	X			
Critérios de Inclusão/exclusão	X			
História Médica	X			
Exame Físico ^a	X	X	X	X
Sinais Vitais ^b	X	X	X	X
Peso	X		X	X
ECOG	X	X	X	X
Medicação Concomitante	X	X	X	X
Dados Demográficos	X			
Manutenção		X		
Contacto Telefónico ^c		X	X	
Vigilância de Eventos Adversos ^d		X	X	X

- O exame físico será realizado por um Investigador Médico.
- Os sinais vitais incluem: Temperatura corporal, Tensão Arterial e Frequência Cardíaca.
- O contato telefónico é realizado nos dois braços, 4 semanas após a V2 e posteriormente a cada 8 semanas.
- Os eventos adversos serão registados em formulário próprio. Serão ainda monitorizados por mais 8 semanas após fim de Estudo.

BENEFÍCIOS

A recolha de informação para este estudo clínico não trará benefício para si, no entanto, ao participar, permitirá obter resultados que podem beneficiar outros doentes.

PARTICIPAÇÃO

A participação neste estudo é voluntária. Independentemente da sua decisão de participação ou não, o seu tratamento e assistência médica decorrerão de forma habitual não sendo prejudicado de forma nenhuma.

O custo da deslocação ao Hospital de Braga será suportado pelo estudo clínico, assim como o custo do parque de estacionamento. O reembolso das despesas será feita a partir de estimativa do valor que gastará na viagem de ida e volta, utilizando o site <http://www.galpshare.pt/galpshare/calculator/cost>; ou mediante a apresentação do recibo em caso de outra forma de transporte, assim como o recibo do parque de estacionamento.

O presente estudo está coberto por um seguro de responsabilidade civil, ao abrigo da Lei nº 21/2014 de 16 de abril (artigo 15) de Investigação Clínica.

Se decidir participar, deverá assinar este formulário dando o seu consentimento livre e esclarecido. Poderá desistir em qualquer altura, ou interromper a qualquer momento a sua participação, sem que a sua decisão afete os cuidados de saúde a que tem direito.

Este estudo cumpre a legislação nacional aplicável, nomeadamente a Lei de Protecção de Dados Pessoais.

CONTACTOS

Se tiver alguma dúvida poderá entrar em contacto com o investigador do estudo: Enfermeira Ema Alves – telemóvel: 962 935 732

CONSENTIMENTO

Declaro de livre vontade que concordo em participar neste estudo e que recebi informação detalhada, por parte da equipa de investigação, acerca dos objetivos e procedimentos.

Foi-me dada a oportunidade de fazer todas as perguntas sobre o estudo e, para todas elas, obtive resposta esclarecedora.

Este estudo não me trará nenhuma despesa e não me serão efetuados quaisquer atos médicos fora do definido neste consentimento.

Compreendo que posso desistir do estudo em qualquer altura, sem que esta decisão afete os meus cuidados de saúde.

Toda a informação recolhida, neste estudo, será estritamente confidencial e a minha identidade nunca será revelada, em qualquer relatório ou publicação.

Autorizo o tratamento de dados e a divulgação dos resultados obtidos no meio científico, sendo garantido o anonimato, conforme lei de proteção de dados.

..... ____ / ____ / ____
(Assinatura do Participante)

.....
(Nome Completo do Participante MAISCULAS)

..... ____ / ____ / ____
(Assinatura de Testemunha) – se aplicável

.....
(Nome Completo do Testemunha MAISCULAS) – se aplicável

..... ____ / ____ / ____
(Assinatura do Investigador)

.....
(Nome Completo do Investigador MAISCULAS)

ANEXO 6: Registo de complicações durante manutenção

Número do Paciente _____ Grupo de estudo ____

Data: ____/____/____ Hora ____:____

Refluxo de sangue (no caso de manutenção):

Sim

☐

Não

☐

Evento Adverso	Grau (CTCAE) se aplicável (Anexo 5)
Dor	
Rubor	
Calor	
Edema local	
Edema face	
Edema braço	
Febre	
Úlcera	
Saída de pus	

Outros _____

Procedimentos efetuados pelo Investigador, se aplicável:

	Estudo analítico	Culturas	Exames de imagem	Tratamento
Infeção local				
Suspeita de bacteriemia				
Suspeita de trombose				
Suspeita de exteriorização				

Assinatura: _____

Data: ____ / ____ / ____

ANEXO 7: GRAUS CTCAE (versão 5.0) aplicáveis (24)

Evento Adverso	Grau CTCAE
Dor Parede torácica	Definição: Distúrbio caracterizado por sensação de desconforto marcado na região da parede torácica Grau 1: Dor ligeira Grau 2: Dor moderada, limitando as atividades de vida diárias Grau 3: Dor severa limitando as atividades de autocuidado
Rubor	Definição: Transtorno caracterizado por vermelhidão episódica da pele, especialmente face, pescoço ou tórax Grau 1: Assintomático; clínico ou somente por observações diagnósticas Grau 2: Sintomas moderados, limitando as atividades de vida diárias Grau 3: Sintomático, associado a hipotensão e / ou taquicardia; limitando o autocuidado ADL
Calor	Não aplicável
Edema face	Definição: Transtorno caracterizado por inchaço devido ao acúmulo excessivo de líquido nos tecidos faciais Grau 1: Edema facial localizado Grau 2: Edema facial localizado moderado, limitando as atividades de vida diárias Grau 3: Inchaço severo, limitando o autocuidado

Edema braço	Definição: Transtorno caracterizado por inchaço devido ao acúmulo excessivo de líquido nas extremidades superiores Grau 1: 5 - 10% discrepância entre os membros em volume ou circunferência no ponto de maior diferença visível; inchaço ou obscurecimento da arquitetura anatômica em uma inspeção rigorosa Grau 2: > 10 - 30% discrepância entre os membros em volume ou circunferência no ponto de maior diferença visível; obscuridade prontamente aparente da arquitetura anatômica; obliteração das dobras cutâneas; desvio prontamente aparente do contorno anatômico normal; limitando as atividades de vida diárias Grau 3: > 30% discrepância inter-membros em volume; desvio brusco do contorno anatômico normal; limitando o autocuidado
Edema local	Definição: Transtorno caracterizado por inchaço devido ao acúmulo excessivo de fluido em um local anatômico específico. Grau 1: Localizado em áreas dependentes, sem deficiência ou incapacidade funcional Grau 2: Edema localizado moderado e intervenção indicada; limitando as atividades de vida diárias Grau 3: Edema localizado severo e intervenção indicada; limitando o autocuidado
Febre	Definição: Transtorno caracterizado pela elevação da temperatura do corpo acima do limite superior do normal Grau 1: 38.0 a 39.0 °C Grau 2: 39.0 a 40.0 °C Grau 3: > 40.0 por ≤24 Horas Grau 4: > 40.0 por >24 Horas Grau 4: Morte

Úlcera	Definição: distúrbio caracterizado por uma lesão erosiva circunscrita na pele Grau 1: Área combinada de úlceras <1cm; eritema não branqueado de pele intacta com calor ou edema Grau 2: Área combinada de úlceras 1 - 2cm; perda de pele parcial envolvendo pele ou gordura subcutânea Grau 3: Área combinada de úlceras > 2cm; perda de pele de espessura total envolvendo danos ou necrose do tecido subcutâneo que se pode estender para a fáscia Grau 4: Qualquer tamanho de úlcera com extensa destruição, necrose tecidular, ou danos ao músculo, osso, ou estruturas de apoio com ou sem perda de espessura total da pele Grau 5: Morte
Saída de pus	Não aplicável

ANEXO 8: DECLARAÇÃO DE ÉTICA SUBMETIDA À CEIC

Avaliação Ética

Braga, 6 de dezembro de 2019

Ex.^{mos} membros da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC),

Submeto novamente para vossa apreciação o projeto de investigação, na qualidade de investigadora principal, intitulado "OTIMIZAÇÃO DA MANUTENÇÃO DO CATETER VENOSO CENTRAL TOTALMENTE IMPLANTADO" (nº EudraCT: 2017-001350-33 PT), uma vez que foram feitas alterações ao protocolo em resposta às solicitações do INFARMED, no âmbito da avaliação por esta entidade e posterior aprovação.

O Cateter Venoso Central Totalmente Implantável (CVCTI) é colocado cirurgicamente e contém um reservatório subcutâneo que se acede puncionando a câmara com uma agulha não cortante. A colocação de CVCTI nos doentes oncológicos permite diminuir a ansiedade associada a punções repetidas, melhorando desta forma a qualidade de vida destes doentes. Após o término da quimioterapia, os doentes mantêm o CVCTI devido à alta possibilidade de recidiva da doença oncológica. Após revisão de literatura, concluiu-se que não há diferenças estatisticamente significativas das complicações em pacientes aos quais foram implementados procedimentos de heparinização com diferentes periodicidades.

Concluimos através da revisão bibliográfica que intervalos mais longos entre visitas diminui custos em deslocações para os pacientes, famílias, instituições de saúde e no equipamento usado, torna mais eficiente o uso do tempo do pessoal de Enfermagem, e implica menos dias de trabalho perdidos para o paciente. Por outro lado, espera-se dos profissionais de saúde, pela sua competência, experiência e proximidade, em primeiro lugar, a promoção do bem-estar do paciente, mas também um contributo importante para a redução de custos para o Sistema Nacional de Saúde (SNS). Pretendemos, assim, com este estudo avaliar qual o procedimento seguro, válido e benéfico para o doente quanto à manutenção do CVCTI após tratamento de quimioterapia ou outros fluídos/fármacos.

Durante todo o estudo, o participante terá um contacto para situações de dúvida ou urgência disponível no Formulário de Consentimento Informado.

Durante o estudo, comprometo-me a prestar as condições necessárias para a boa execução do mesmo em condições éticas adequadas, sendo cumpridas as normas e as recomendações constantes

na Declaração de Helsínquia, as leis nacionais e internacionais aplicáveis nomeadamente a Lei nº 21/2014 e a Diretiva nº 2001/20/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de abril, as Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP) e o Regulamento Geral de Proteção de Dados UE 2016/679, em vigor desde 25 de maio de 2018.

No nosso centro todos os elementos da equipa do estudo demonstram empenho na defesa dos direitos do doentes, e na implementação dos procedimentos mais seguros e benéficos com vista ao seu bem estar.

Sabendo que consideraram já o nosso projeto pertinente e adequado (na Versão 3), aguardamos a vossa apreciação desta alteração substancial ao protocolo (Versão 4), assim como da emenda posterior (Versão 4, Emenda1).

Com os melhores cumprimentos,

Ema Alves