



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE COLETIVA

KELLI BORGES DOS SANTOS

**Infecções no transplante de medula óssea no Hospital Universitário da UFJF: a
incidência dos principais microrganismos e os fatores de risco associados**

JUIZ DE FORA
2010

KELLI BORGES DOS SANTOS

Infecções no transplante de medula óssea no Hospital Universitário da UFJF: a incidência dos principais microrganismos e os fatores de risco associados

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Cláudio Ribeiro

Co-orientadora: Prof. Dra. Gírlene Alves da Silva

Juiz de Fora

2010

Santos, Kelli Borges dos.

Infecções no transplante de medula óssea no Hospital Universitário da UFJF: a incidência dos principais microrganismos e os fatores de risco associados / Kelli Borges dos Santos. – 2010.

104 f.

Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva)—Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2010.

1. Infecções. 2. Hospitais. 3. Transplantes. I. Título.

CDU 616.9:614.2

"Infecções no transplante de medula óssea no Hospital Universitário da UFJF: a incidência dos principais microorganismos e os fatores de risco associados"

Kelli Borges dos Santos

ORIENTADOR: Luiz Cláudio Ribeiro

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva

Aprovado em 31/03/2010

Simone Gonçalves dos Santos

Simone Gonçalves dos Santos

Abraão Elias Hallack Neto

Abraão Elias Hallack Neto

Luiz Cláudio Ribeiro

Luiz Cláudio Ribeiro

Girlene Alves da Silva

Girlene Alves da Silva

"Dedico este estudo a todas as pessoas cuja vida não lhes delegou a oportunidade de optar por uma jornada livre de caminhos íngremes, incertos e dolorosos para estar no mundo! Os pacientes são, sem dúvida, anjos, força da natureza e fonte de inspiração para minha vida, enquanto pessoa que aprende, cresce e amadurece com a convivência com os outros, interferem profundamente na minha busca por um belo e significativo existir."

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar e acima de tudo, a **Deus**, que foi luz em meus caminhos, meu ânimo, quem me deu coragem e perseverança para que eu não desistisse, mesmo quando os obstáculos me pareceram maiores que minha força.

Aos meus familiares, meu pai Lourival, minha mãe Maria, minha irmã Adriana, que mesmo distantes, compartilharam dos meus tropeços e vitórias em todos os momentos da minha vida, e nesta etapa não foi diferente.

Ao Marcus, por ser tão especial. Por ter decidido compartilhar comigo sua vida. Por compreender e apoiar incondicionalmente minha empreitada, por participar de cada etapa da execução deste trabalho. Por toda a ajuda. Agradeço por ser meu revisor, meu incentivador, meu professor cotidiano, meu companheiro. Muito obrigada!

Ao Professor Luiz Cláudio Ribeiro, meu orientador, que nos momentos difíceis, foi importante incentivador. Obrigada pelas longas horas de conversa, pelo apoio contínuo.

À Professora Girlene Alves da Silva, pela co-orientação, que me ajudou a traçar os primeiros passos, pela coerência constante... Mais uma vez, minha professora e amiga.

Aos amigos que ganhei no mestrado, por compartilharem suas experiências e pelo apoio do dia-a-dia.

A todos os funcionários do Serviço de Transplante de Medula Óssea, Técnicos de Enfermagem, Enfermeiros, Técnicos Administrativos, Médicos, pessoal da limpeza e tantos outros. Em especial Harian, Patrícia e Thaísa que ajudaram como puderam na coleta dos dados, mas principalmente como amigas e torcedoras!!!

À minha amiga Valesca, por me incentivar a entrar no mestrado. Nada disso teria começado se não fosse por você! Obrigada pela força, pelo incentivo e por acreditar em mim.

Ao Dr. Angelo Atalla, pela coragem de montar o serviço, mesmo com tantos empecilhos, pelo estímulo ao aprendizado e pelo exemplo de virtude.

Ao Dr. Abrahão Elias Hallack Neto pelos ensinamentos que sem dúvida foram imprescindíveis para a realização deste trabalho.

À enfermeira, Rosangela, com quem aprendi muito sobre transplante de medula óssea e sobre enfermagem. Agradeço a compreensão!

Às enfermeiras, Lilian e Delma, que trocaram plantões, se sacrificaram para que eu pudesse executar este trabalho. Sem vocês isto não seria possível!

Ao laboratório de microbiologia do Hospital Universitário que permitiram a coleta dos dados.

Aos funcionários do SAME (serviço de arquivo médico) que sempre foram solícitos e atenciosos.

Ao professor Cláudio Gallupo, pelo auxílio na parte microbiológica e pelas idéias, que foram úteis e animadoras.

A todos que direta ou indiretamente me ajudaram a desenvolver este trabalho, pelo apoio, incentivo, carinho e compreensão que certamente fizeram a diferença nesta longa trajetória. Muito obrigada!

*“É melhor tentar e falhar,
que preocupar-se e ver a vida passar;
é melhor tentar, ainda que em vão,
que sentar-se fazendo nada até o final.*

*Eu prefiro na chuva caminhar,
que em dias tristes em casa me esconder.
Prefiro ser feliz, embora louco,
que em conformidade viver ...”*

Martin Luther King

RESUMO

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é um procedimento realizado para o tratamento de diferentes doenças com o intuito de restabelecer a normalidade da medula óssea, ou quando a toxicidade hematopoética é considerada um fator limitante para um tratamento mais agressivo. Apesar dos benefícios propostos pelo TCTH, esta terapêutica é considerada de risco devido às complicações que podem aumentar a morbi-mortalidade. Entre as complicações mais comuns, as infecções no período de internação têm sido consideradas como a principal causa de óbito entre os pacientes submetidos ao transplante alogênico e segunda causa entre os pacientes do transplante autólogo. O presente estudo teve como objetivo analisar o perfil das infecções, a incidência dos principais microrganismos e os fatores de risco associados ao surgimento das infecções entre os pacientes submetidos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora. Foram analisados retrospectivamente 115 prontuários de 111 pacientes no período de 2004 a 2009. A infecção esteve presente em 54,8% dos casos. Sexo, idade, cor, estado nutricional, comorbidades e doença de base não estiveram associadas ao surgimento de infecções. A ocorrência de mucosite esteve associada à presença de infecção ($p=0,021$) e aqueles pacientes com maiores graus de mucosite desenvolveram os maiores índices ($p=0,012$). A presença de complicações pulmonares foi significativa para a ocorrência de infecção ($p=0,002$). O foco mais comum de infecção foi relacionado ao cateter venoso central, tendo ocorrido em 26% da população analisada. As infecções foram causadas principalmente por bactérias Gram-positivas, contudo, as Gram-negativas levaram ao maior número de óbitos. As infecções fúngicas estiveram presentes em 24 pacientes, sendo a *Candida albicans* o principal fungo. A infecção foi a causa mais frequente de óbitos na população analisada, tendo ocorrido em 57,1% dos pacientes que foram a óbito e esteve associada ao aumento do período de internação ($p=0,023$). Estratégias direcionadas especificamente para o controle das infecções como conhecer a epidemiologia do serviço, treinamento constante da equipe e o desenvolvimento de novos trabalhos, podem levar a uma diminuição das complicações relacionadas ao tratamento.

Palavras-chave: Transplante de células-tronco hematopoéticas. Infecção. Controle de infecções. Fatores de risco.

ABSTRACT

Hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) is a procedure used to treat different diseases with the aim to re-establish bone marrow normal functioning or when hematopoietic toxicity is considered a limiting factor for more aggressive treatment. Some procedure-related complications are important in the increase of morbidity and mortality rates. Infection, chiefly during hospital stay, has been a concern of all transplant teams worldwide. This complication has been considered the most frequent cause of death among patients undergoing allogeneic transplantation, and the second cause of death among those undergoing autologous transplantation. This study analyzed infections profile, the incidence of major microorganisms and the risk factors associated with the rise of infections among patients undergoing autologous transplantation of hematopoietic stem-cells at the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora, Brazil. The files of 111 patients who underwent 115 transplantations during the period 2004-2009 were analyzed. Infection was present in 54,8% of the cases. Sex, age, race, nutritional status, underlying disease and co-morbidities were not associated with an increased incidence of infection. Mucositis was considered an association factor for the presence of infection ($p=0,021$), patients with higher degrees of mucositis developing more infections ($p=0,012$). Pulmonary complications were also associated with infection development ($p=0,002$). The main infectious focus was that related to a central venous catheter, affecting 26% of the study population. Infections were predominantly caused by Gram-positive bacteria, although Gram-negative ones led to a higher number of deaths. Fungal infections were present in 24 patients, with the main fungus *Candida albicans*. Infection was the main cause of death in the study population, occurring in 57,1% patients who died and was associated with longer hospital stay ($p=0,023$). Strategies specifically targeting infection control, such as knowledge of the service epidemiology, permanent training of the staff, and development of new works, may reduce morbidity and mortality rates related to this form of treatment.

Keywords: Stem-cell transplantation. Infection. Infection control. Risk factors.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Freqüência das doenças tratadas no serviço de TMO HU/UFJF.....	62
Tabela 2	Nível de escolaridade dos pacientes submetidos ao TMO HU/UFJF.	63
Tabela 3	Esquema quimioterápico utilizados no condicionamento.....	64
Tabela 4	Freqüência do uso do Cateter Venoso Central.....	64
Tabela 5	Procedimentos invasivos usados no período de internação.....	64
Tabela 6	Frequencia do grau de mucosite.....	66
Tabela 7	Freqüência dos principais microrganismos provenientes de culturas das bolsas de células-tronco hematopoéticas.....	67
Tabela 8	Classificação da Febre dos pacientes submetidos ao TMO.....	68
Tabela 9	Frequência do uso de antimicrobiano.....	69
Tabela 10	Frequência do tratamento fúngico.....	69
Tabela 11	Freqüência dos microrganismos encontrados em hemoculturas por pacientes.....	70
Tabela 12	Positividade por tipo de microrganismo nos diferentes sítios de coleta por paciente.....	72
Tabela 13	Frequência dos microrganismos em cultura de ponta de cateter por paciente.....	73
Tabela 14	Descrição das positivities de acordo com o microrganismo encontrado por paciente.....	74
Tabela 15	Identificação de foco primário de infecção ou colonização por paciente.....	75
Tabela 16	Identificação de foco secundário de infecção ou colonização por paciente.....	76
Tabela 17	Características da população e a ocorrência de infecção.....	77
Tabela 18	Fatores associados à infecção no período de internação.....	79
Tabela 19	Parâmetro, valor de p e razão de chances das variáveis significantes no modelo de regressão logística.....	82
Tabela 20	Bactérias associadas à presença de infecção.....	83
Tabela 21	Frequência de microrganismos resistentes ao cefepime.....	85
Tabela 22	Frequência dos óbito.....	87
Tabela 23	Fatores associados à ocorrência de óbito.....	88

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Idade dos pacientes na internação	62
Gráfico 2 Frequência de infecção por ano na unidade de TMO HU/UFJF	74

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	OBJETIVOS	20
3	MATERIAL E MÉTODOS	21
3.1	Desenho do estudo	21
3.2	Cenário	21
3.3	Protocolo Assistencial	22
3.3.1	Protocolo medicamentoso de profilaxia infecciosa	22
3.3.2	Protocolo de vigilância infecciosa	23
3.3.3	Protocolo não medicamentoso de profilaxia infecciosa	24
3.4	Definições	24
3.4.1	Variáveis analisadas	25
3.5	Coleta de Dados	26
3.6	Análise dos dados	27
4	REVISÃO DA LITERATURA	28
4.1	Legislação Brasileira e o Transplante de Medula Óssea	28
4.2	Tipos de Transplantes de Células-Tronco Hematopoéticas	29
4.3	Riscos Relacionados ao TCTH	30
4.4	Epidemiologia das infecções em TCTH	36
4.5	Microrganismos mais encontrados	38
4.6	Medidas de prevenção de infecção	42
4.6.1	Profilaxia antibacteriana	43
4.6.2	Profilaxia antifúngica	46
4.6.3	Profilaxia antiviral	48
4.6.4	Outras medidas profiláticas	49
4.7	Tratamento do paciente neutropênico febril	56
5	RESULTADOS	61
5.1	Da População	61
5.1.1	Características da população	61
5.1.2	Do período de internação	64
5.2	As células-tronco utilizadas no Transplante	66
5.3	Ocorrência de infecção	67

5.3.1	Positividade nas Hemoculturas	70
5.3.2	Apresentação da infecção	73
5.3.3	Fatores associados à infecção	77
5.3.4	Análise de regressão logística	81
5.3.5	A presença de bactérias associadas à infecção e ao óbito	82
5.3.6	Infecções por outros microrganismos	84
5.4	Resistência microbiana	85
5.5	Mortalidade relacionada ao transplante	86
6	DISCUSSÃO	89
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	106
8	REFERÊNCIAS	109
	ANEXOS	119

1 INTRODUÇÃO

O Sistema Único de Saúde (SUS) surgiu a partir de inúmeras discussões decorrentes da reforma sanitária nas décadas de 70 e 80. Sua concretização ocorreu por meio da Constituição Federal de 1988, que define, em seu artigo 196, que saúde é um direito de todos e dever do Estado assegurá-la (BRASIL, 1988). Na perspectiva de política de Estado, o SUS é regulamentado por meio da lei 8080/90, também conhecida como Lei Orgânica da Saúde (BRASIL, 1990). A Lei Orgânica da Saúde estabelece os princípios norteadores do SUS, assim como suas diretrizes organizativas. Tais princípios e diretrizes tentam garantir a toda a sociedade e indivíduo, independente da renda ou vínculo trabalhista o direito ao acesso à saúde de forma integral e equânime.

Estima-se que 70% da população brasileira faça uso exclusivamente do SUS, e o restante seja coberto por seguradoras, medicina de grupo e planos de saúde (ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA, 2006). Atualmente o SUS é o maior responsável pelo tratamento e prevenção de doenças, assim como promoção da saúde de grande parte da população brasileira.

Dentre as diversas necessidades de saúde da população, uma demanda frequente hoje são os transplantes de órgãos e tecidos. Os transplantes no Brasil se tornaram realidade a partir da década de 60, sendo o primeiro, um transplante de rim com doador vivo (PEREIRA, 2004). Somente a partir de 1968, após o primeiro transplante cardíaco, iniciaram-se as primeiras medidas que impulsionaram a criação de leis e normas que estabeleceram o diagnóstico de morte encefálica e culminaram no amparo legal para o uso de doador cadáver (PEREIRA, 2004).

A legislação referente aos transplantes acompanhou as mudanças das Leis brasileiras, e assim como o SUS, possui pontos chaves na Constituição da República de 1988, como por exemplo, sobre a retirada de órgãos e partes do corpo humano (PEREIRA, 2004). O SUS oferece à população brasileira de forma universal, integral, gratuita e sem carência, acesso aos mais complexos e sofisticados recursos assistenciais, mesmo àqueles de alta complexidade, que visam ao tratamento e à recuperação da saúde (BRASIL, 1990; ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA, 2006), incluindo até mesmo toda a assistência necessária para a realização dos transplantes.

De acordo com o Sistema Nacional de Transplantes – SNT, nos últimos anos o país vem apresentando maior progresso neste setor. O número de procedimentos tem aumentado devido ao desenvolvimento de tecnologias que visam diminuir riscos para o receptor relacionados à doação, mas também devido a campanhas de conscientização de doação, do melhor desempenho das equipes de saúde que realizam estes procedimentos e ainda com os avanços relativos à legislação (BRASIL a, 2008). No ano de 2005, foram realizados 15.527 transplantes de órgãos e tecidos. Esse número é 18,3% maior que em 2003, quando ocorreram 13.131 procedimentos, e 36,6% maior em relação a 2002, com 11.365 transplantes (BRASIL, 2008). No ano de 2009, foram realizados 19.125 transplantes, o que representa um crescimento de 9,7% em relação ao ano anterior (BRASIL, 2009).

O número de transplantes de células-tronco hematopoéticas (TCTH) também tem crescido. Assim como ocorreu em relação aos transplantes de órgãos sólidos, o TCTH passou por mudanças e evoluiu nas últimas décadas (INCA, 2008). Segundo o SNT, em 2002, foram realizados 871 transplantes; 1.197 transplantes em 2004 e foram realizados 1.582 procedimentos em todo o país no ano de 2008 (BRASIL b, 2008; BRASIL, 2009). Esta modalidade terapêutica é realizada em mais de 50 diferentes centros distribuídos em 14 estados brasileiros (Bahia, Brasília, Ceará, Espírito Santo, Goiás, Mato Grosso, Minas Gerais, Paraná, Pernambuco, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Rio Grande do Norte, Santa Catarina, São Paulo). Em 2009 comemoraram-se 30 anos de transplante de medula óssea no Brasil (SBTMO, 2009).

O TCTH é utilizado principalmente para o tratamento de doenças hematológicas, e para alguns tipos de tumores sólidos, mas também é indicado para doenças hereditárias e imunológicas. Consiste na infusão de células-tronco hematopoéticas (CTH) por via endovenosa com a finalidade de restabelecer a função normal da medula óssea (INCA, 2008). É indicado quando a doença envolve a medula óssea ou quando a toxicidade hematopoética é fator limitante para um tratamento mais agressivo. (INCA, 2008).

Atualmente, existem três tipos de transplantes: autólogo ou autogênico, singênico e alogênico. Quanto à fonte de células, estas podem ser retiradas da própria medula óssea, de células-tronco periféricas mobilizadas ou do sangue de cordão umbilical e placentário (BONASSA, 2005). No transplante autólogo ou autogênico as células obtidas são do próprio paciente. No singênico, as células são

obtidas de um irmão gêmeo idêntico e no transplante alogênico, as células são obtidas de um doador compatível, podendo ser da própria família - denominado transplante relacionado ou de um banco de medula óssea ou do sangue de cordão umbilical - transplante não relacionado (BONASSA, 2005; INCA, 2008, OKANE, MACHADO, 2009).

Azevedo (2004) pondera que os transplantes alogênicos foram os mais estudados, contudo a dificuldade de encontrar doadores compatíveis fez com que se desenvolvessem pesquisas com os transplantes autólogos, que atualmente são os mais realizados.

Apesar dos benefícios que o transplante de células-tronco hematopoéticas pode trazer, ele é considerado uma terapêutica complexa e de risco, por possuir fatores que contribuem para aumentar a morbi-mortalidade do paciente. Durante o tratamento, o doente pode apresentar falha do enxerto ou rejeição do mesmo; desenvolver síndrome de obstrução sinusoidal (S.O.S.), toxicidade em órgãos vitais devido à quimioterapia; infecção, entre outros (BONASSA, 2005). No período de internação o paciente recebe altas doses de quimioterapia com o objetivo de eliminar a doença, o que o leva a uma imunossupressão grave. Por este motivo, o mesmo torna-se susceptível a diferentes tipos de infecções (BONASSA, 2005). Entre as complicações relacionadas ao transplante, a infecção têm sido causa de várias mortes, complicações durante o tratamento, aumento dos custos e da permanência hospitalar (NAOUM et al., 2002).

Embora as taxas de infecção no transplante autólogo sejam menores em comparação com o transplante alogênico, devido ao menor período de neutropenia, ela é uma complicação grave, sendo considerada a segunda maior causa de óbito entre os transplantados, atrás apenas da recidiva da doença (NUCCI, MAIOLINO, 2000; BUENO et al., 2004).

De acordo com o Ministério da Saúde, por meio da portaria nº2.616/1998, a infecção hospitalar (IH) é definida como aquela adquirida após a entrada do paciente no hospital e que pode se manifestar durante a internação ou após a alta, se estiver relacionada com o período de internação (BRASIL, 1998). No transplante de medula óssea, os sítios considerados mais comuns para a ocorrência de infecção hospitalar são: trato gastrintestinal, orofaringe, pulmões, pele e o sítio de inserção do cateter (BONASSA, 2005).

De maneira geral, as infecções hospitalares têm sido, nos últimos anos, consideradas como um problema de saúde pública no Brasil devido aos seus

elevados índices. Moura et al. (2007), em seu trabalho de prevalência de infecção hospitalar em um hospital público de ensino em Teresina, mostra índices de 61,26% de infecção em via respiratória e 17,77% de infecção sistêmica, dados estes que demonstram os elevados índices de infecção hospitalar.

Um estudo realizado no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo-USP, em 2004, identificou a infecção como maior causa de morte entre os pacientes submetidos ao transplante alogênico e a segunda causa entre os pacientes do transplante autólogo de células-tronco (BUENO et al., 2004).

Um estudo desenvolvido no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), com o intuito de avaliar as taxas de infecção hospitalar em diferentes setores, demonstrou as maiores taxas entre os pacientes submetidos ao Transplante de Medula Óssea (TMO). Os autores supõem que isto tenha ocorrido devido à presença de pacientes com imunossupressão grave e em uso de cateter venoso central (REZENDE et al., 2005).

Estes dados sugerem que as infecções em TCTH representam problemas em todas as unidades que realizam este tratamento. O estudo deste tema faz-se de grande importância, pois as unidades de TCTH constituem níveis de atendimento de saúde de alta complexidade e possuem características específicas no que refere à sua clientela, como a imunossupressão prolongada, as drogas citotóxicas e as complicações relacionadas ao procedimento. As infecções, nestes ambientes, são determinantes de complicações graves para os pacientes e podem acarretar inclusive a morte.

Uma instituição de saúde, pública e de ensino, também possui características peculiares, se comparadas com outras instituições de saúde, por se caracterizar em unidade de aprendizagem, com um número elevado de pessoas circulando e com rodízio de cuidadores. De acordo com Moura et al. (2007), os resultados sobre a infecção hospitalar em hospitais públicos e de ensino podem determinar as características da qualidade da estrutura física, organizacional e funcional da instituição, demonstrando, inclusive, as complicações do processo de cuidar executado pelos profissionais de saúde, principalmente os de enfermagem, os quais dependem desses fatores, face à oferta da assistência requerida pelo cliente.

Pensando sob esta ótica, os estudos de infecção hospitalar em uma unidade de transplante de medula óssea em hospital público e de ensino podem refletir as características da assistência, determinar melhor a terapêutica a ser definida para o

cliente e ainda levantar questionamentos relativos às diferentes práticas. A determinação do perfil microbiológico das infecções hospitalares em pacientes submetidos ao transplante é uma maneira de identificar os possíveis meios de aquisição e transmissão destas, ao mesmo tempo em que deve orientar um programa de prevenção direcionado a essa clientela.

Silva e Varkulja (2009) apontam que “o conhecimento da flora microbiológica da instituição em que o paciente está internado é importante para guiar de forma acertada a escolha antimicrobiana”. Os episódios de febre no período de neutropenia do paciente submetido ao TCTH são em sua maioria inexplicáveis e os microrganismos mais isolados nestes pacientes são cocos Gram-positivos (DINI et al., 2001), o que sugere que estudos a partir destes episódios poderão auxiliar a desvendar meios de prevenção de infecção nestes pacientes.

A motivação para realização deste trabalho pauta-se na necessidade de conhecer as características das infecções e o perfil microbiológico que acometem os pacientes submetidos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas no HU/UFJF, analisando possíveis fatores de risco que possam estar associados às complicações infecciosas. Este trabalho tem o intuito de contribuir para fornecer algumas respostas a respeito de infecções em transplante autólogo, visto que há poucos estudos a respeito do assunto. E ainda, estabelecer um fluxo de ensino seguro, com o estabelecimento de medidas de prevenção de infecção próprias a este grupo de pacientes, tanto para a equipe quanto para os pacientes internados nesta unidade de transplante.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar o perfil das infecções hospitalares e os fatores de risco associados entre os pacientes submetidos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora.

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar o perfil dos pacientes submetidos ao Transplante de células-tronco hematopoéticas no HU/UFJF;
- Identificar os principais sítios de infecção nos pacientes que receberam transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas;
- Descrever os microrganismos responsáveis pela ocorrência de infecções hospitalares em pacientes submetidos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas;
- Analisar os fatores de risco associados às infecções hospitalares nos pacientes transplantados;
- Identificar os óbitos relacionados à infecção nos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 Desenho do Estudo

Este trabalho trata-se de uma coorte retrospectiva de caráter observacional e exploratório com abordagem quantitativa. A análise foi feita a partir da avaliação dos dados contidos nos prontuários de todos os pacientes submetidos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas no período de janeiro de 2004 a outubro de 2009.

3.2 Cenário

O estudo foi realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora na unidade de transplante autólogo de medula óssea possui capacidade ocupacional para 140 leitos, sendo que 03 são do transplante de medula óssea. O serviço de onco-hematologia é composto pela unidade de internação e pelo Hospital-Dia. No Hospital-Dia são realizados todos os procedimentos do período pré-transplante como: a mobilização das células-tronco hematopoéticas, consultas, coleta das células e o acompanhamento dos pacientes no período pós-transplante.

O serviço existe desde 2002, e em 2004 foi credenciado para realização de transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas.

A equipe é composta por médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem, assistente social, nutricionista, psicólogas, dentista e fisioterapeuta. Todos os profissionais e estudantes recebem informações sobre os protocolos, normas e rotinas de funcionamento do setor assim que se integram à equipe, como orientações relativas às medidas de proteção, como os equipamentos de proteção individual e lavagem das mãos, assim como as medidas de isolamento dos pacientes.

3.3 Protocolo assistencial

Visando a um cuidado menos vulnerável às infecções hospitalares, o serviço de onco-hematologia do Hospital Universitário da UFJF estabeleceu, com base na literatura nos trabalhos de Nucci e Maiolino (2000), um protocolo assistencial para o controle destas complicações durante o período de internação. Neste protocolo, estão contidas medidas medicamentosas profiláticas, e ainda medidas que visam à identificação precoce da infecção. Além dessas, o serviço conta com o protocolo de procedimentos operacionais padrão, elaborado pelas enfermeiras da unidade que auxilia tanto na identificação quanto no tratamento precoce das infecções. Neste protocolo, estão descritas as medidas profiláticas não medicamentosas estabelecidas no serviço de acordo com a literatura pertinente. Estas medidas são iniciadas no primeiro dia de internação, mantidas durante todo o período de condicionamento e mesmo após a pega medular.

Durante o período de internação, o paciente é submetido a um protocolo de quimioterapia de alta dose, que tem como objetivo erradicar a doença ou células malignas residuais, preparar o espaço para a enxertia das novas células. Este período é denominado condicionamento. A partir do início do condicionamento, os dias são contados regressivamente (-7, -6, -5,...), até seu término com a infusão das CTH, ocorrendo no dia 0 (zero).

A neutropenia era considerada quando o paciente apresentava número de leucócitos inferior à $1.000/\text{mm}^3$ e/ou contagem de neutrófilos inferior a $500/\text{mm}^3$ (HUGHES et al., 2002).

3.3.1 Protocolo medicamentoso de profilaxia infecciosa

No período após a infusão da medula óssea, é aguardado o momento em que as células tronco-hematopoéticas irão reocupar os espaços vazios, repovoando a medula óssea e restabelecendo a hematopoese, denominado “pega medular” ou enxertia. A enxertia é definida pela contagem dos neutrófilos que deverá ser acima de $500/\text{mm}^3$ e manter-se por dois dias seguidos (AZEVEDO, 2004).

De acordo com o protocolo, todos os pacientes são submetidos à profilaxia antiviral com o uso de aciclovir $60\text{mg}/\text{m}^2$ de 6/6 horas a partir do primeiro dia de

hidratação até a pega medular. Não é realizada profilaxia antibacteriana ou antifúngica com utilização de medicamentos. Caso o paciente apresente mucosite grau 02 ou mais e/ou lesões sugestivas de candidíase oral, e o resultado laboratorial for positivo para espécies de *Candida*, inicia-se o tratamento com fluconazol.

3.3.2 Protocolo de vigilância infecciosa

A coleta de hemoculturas foi indicada quando o paciente encontrava-se neutropênico e febril. Foram colhidas três (03) amostras de sangue, uma de cada via do cateter venoso central e uma de sangue periférico. Uma nova série de hemoculturas foi realizada naqueles pacientes que permaneceram com febre ou com quadro clínico instável (hipotensão, baixa saturação de oxigenação periférica, dispnéia, entre outros).

Foram realizadas culturas em diferentes sítios nos pacientes com febre persistente ou que se apresentavam clinicamente instáveis, ou quando havia suspeita de foco infeccioso em algum sítio. Foram coletados materiais para culturas nos diferentes sítios (cateter, urina, fezes, etc.) na vigência de suspeita de infecção.

Foi indicada a realização de cultura da ponta do cateter dos pacientes em suspeita de infecção relacionada ao cateter do ano de 2004 a 2007. Após esta data foram realizadas culturas da ponta do cateter de todos os pacientes que receberam alta hospitalar. Foram realizadas um total de 48 culturas de ponta de cateter.

A febre foi considerada quando o paciente apresentou 01 (um) registro de temperatura axilar maior ou igual a 38°C ou 02 (dois) registros de temperatura axilar maior ou igual a 37,8°C em 12 horas (período de 2004 a 2008). A partir de 2008, o registro de temperatura foi modificado, sendo considerada febre um episódio de temperatura axilar maior ou igual a 38°C ou 02 (dois) registros de temperatura maior ou igual a 37,5°C.

A terapia antibiótica foi indicada em pacientes neutropênicos e febris. O início da antibioticoterapia foi feito com o uso de cefepime 02 gramas, intravenoso (IV) de 12/12 horas. Caso o paciente apresentasse manifestações sugestivas de infecção por germes anaeróbios, acrescentava-se metronidazol 500mg IV, de 6/6 horas. Após 03 dias de tratamento, era realizada nova avaliação para manutenção ou mudança do antibiótico. No caso de febre persistente, um novo set de hemocultura era coletado e ajustado o esquema empírico de acordo com as recomendações do *Center Disease Control and Prevention* (CDC, 2000).

Na ausência de documentação de infecção bacteriana e permanência da febre, uma nova coleta de hemoculturas era realizada com acréscimo de esquema antifúngico empírico.

3.3.3 Protocolo não medicamentoso de profilaxia infecciosa

Foram utilizadas medidas de isolamento protetor nos pacientes transplantados durante o período de neutropenia. Foi estabelecido o isolamento do paciente quando necessário, ou seja, na presença de infecção, ou quando o paciente encontrava-se neutropênico. O isolamento era realizado por meio da utilização de gorro, máscara e avental nas pessoas que fossem entrar em contato com o paciente, incluindo profissionais, estudantes, visitantes e acompanhantes.

A lavagem das mãos é realizada na unidade sempre que os profissionais, acompanhantes ou alunos entrarem no setor e antes e após manipular o paciente ou seus pertences e equipamentos. A antisepsia das mãos foi estabelecida conforme a técnica determinada pela SCIH do Hospital com o uso de anti-séptico e realizada por toda a equipe, visitante e acompanhante.

Os pacientes permaneceram em quartos individuais durante todo o período de internação. Foi estipulada a restrição de visitas durante o período de neutropenia. Foi determinado um protocolo de manutenção dos cateteres venosos centrais, no qual foram estabelecidas medidas assépticas de manipulação dos mesmos, com o uso de luva e gaze estéril, gorro e máscara, visando diminuir o risco de contaminação dos pacientes por esta via.

3.4 Definições

Para apreender as informações presentes nos prontuários, ancoramo-nos nas seguintes definições para melhor nortear os achados:

- Foi considerada infecção quando o paciente encontrou-se neutropênico e febril e com presença de dados clínicos ou microbiológicos de infecção.
- A febre foi classificada como: 1) de origem indeterminada quando não foi descrita uma causa para sua ocorrência, 2) microbiologicamente documentada quando foi observada cultura positiva, 3) clinicamente

documentada quando o foco infeccioso foi definido por exame físico e critérios clínicos e a cultura foi negativa, e 4) tipo sepse quando o paciente apresentou uma resposta inflamatória sistêmica descontrolada de origem infecciosa.

- Foi considerada **infecção relacionada ao cateter** quando o mesmo organismo foi detectado em culturas de sangue e culturas do cateter – contudo a susceptibilidade do microrganismo devendo ser a mesma. Se durante a cultura houver maior número de unidades formadoras de colônia na cultura do cateter em relação ao sangue periférico, pode ser interpretado como infecção relacionada ao cateter.
- Foi considerado **colonização de cateter** quando houve detecção de microrganismos na superfície do cateter e não houve desenvolvimento de cultura positiva em sangue periférico e/ou na cultura da ponta do cateter.
- **Infecção no local de inserção do cateter** foi diagnosticado baseado na presença de pelo menos dois dos três sintomas: endurecido, vermelhidão e sensibilidade próximos ao sítio de inserção. Infecção sistêmica pode ou não estar associada. No caso de cultura da ponta do cateter, com crescimento de mais que 15 UFC (unidades formadoras de colônia), pode ser interpretado como infecção relacionada ao cateter.

3.4.1 Variáveis analisadas

Variáveis como: sexo, idade, escolaridade, cidade de origem, renda familiar, cor da pele, foram colhidos com intuito de caracterizar a população. E dados referentes à doença de base, presença de comorbidades, fonte de células (medula óssea ou células-tronco periféricas), tempo decorrido desde o diagnóstico à realização do transplante, presença de infecções ou tratamentos recentes anteriores ao transplante, peso, estado nutricional, uso de diferentes procedimentos invasivos, diferentes tipos de cateteres venosos centrais. Dados referentes ao tempo de neutropenia, drogas utilizadas no condicionamento, ocorrência de febre, resultados das culturas, determinação da presença de infecção, microorganismo causador da infecção, uso e mudança de antimicrobianos, mortalidade geral e relacionada à

infecção, tempo para pega medular, testes de susceptibilidade aos antimicrobianos com a intenção de observar a associação destes dados e a presença de infecção.

Não foi possível obter dados fidedignos relacionados ao número de células infundidas por perda desta informação.

Variáveis quanto à toxicidade apresentada durante o período de internação também foram observadas e associadas à ocorrência de infecção. As variáveis analisadas foram: mucosite, complicação pulmonar, síndrome de obstrução sinusoidal, toxicidade gastrointestinal. A definição de mucosite utilizada foi baseada na Organização Mundial de Saúde (OMS), no qual mucosite Grau I é a presença de eritema na mucosa oral, Grau II a presença de eritema e ulcerações e o paciente ingere alimentos sólidos, Grau III ulcerações e o paciente ingere apenas líquidos e por último Grau IV não há alimentação por via oral.

A presença de complicações pulmonares foi definida pela presença de complicações pulmonares agudas ou tardias resultado da toxicidade do regime de condicionamento e/ou infecções bacterianas, virais ou fúngicas.

A síndrome de obstrução sinusoidal, também conhecida por doença veno-oclusiva hepática (DVOH) é uma doença hepática causada por lesões das células endoteliais dos vasos e edema subendotelial, mas não por trombose. A matriz extracelular, rica em fibronectina, geralmente é depositada ao redor das veias hepáticas levando a uma oclusão do fluxo venoso e obstrução sinusoidal. A caracterização de presença de síndrome de obstrução sinusoidal foi baseada na presença dos seguintes sinais e sintomas: hepatomegalia dolorosa, icterícia e retenção hídrica

A diarreia foi considerada na presença de mais que 03 episódios de fezes líquidas ao dia.

3.5 Coleta de Dados

Os dados foram coletados dos prontuários de todos os pacientes submetidos ao TMO autólogo do HU/UFJF. Para isto, foi utilizado um instrumento de coleta de dados estruturado (Anexo I).

Atendendo a resolução 196/96, o projeto foi encaminhado para apreciação ao Comitê de Ética e Pesquisa em Humano do Hospital Universitário da Universidade

Federal de Juiz de Fora. Será mantido sigilo da identidade dos pacientes cujos prontuários foram analisados (BRASIL, 1996). O mesmo recebeu parecer favorável sob o nº0081/2009.

Os critérios de inclusão para a pesquisa foram os mesmos respeitados para a realização do transplante autólogo de medula óssea (TMO). A indicação para o transplante autólogo refere-se à resposta do paciente ao tratamento convencional que deverá ter sido completa ou parcial e não possuir infiltração medular neoplásica e que ainda estão em risco elevado de recidiva da doença (BONASSA, 2005).

Para realização da pesquisa foram critérios de inclusão: terem sido transplantados no Hospital Universitário da UFJF no período de janeiro de 2004 a outubro de 2009 e encontrarem-se entre os critérios para a realização do transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas.

3.6 Análise dos dados

Os dados foram obtidos dos prontuários, digitados e analisados com auxílio do programa SPSS.

Para os dados categóricos, foram estabelecidas porcentagens e a significância das diferenças (associação dos diferentes fatores com a variável infecção) foi dada pelo teste χ^2 (qui-quadrado) ou teste de Fisher, quando necessário. Foi descrito mínimo, máximo, média, mediana e desvio padrão das variáveis.

A significância da diferença entre as médias das variáveis quantitativas foi verificada por meio do teste t.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 A Legislação Brasileira e o Transplante de Medula Óssea

De acordo com Bouzas e Ferreira (2009), a história dos transplantes de células-tronco hematopoéticas no Brasil, com cerca de três décadas de duração, foi possível em grande parte devido ao compromisso e dedicação dos profissionais visionários. A contribuição do SUS foi indispensável para o crescimento e consolidação desta modalidade terapêutica no país, principalmente devido a sua complexidade e ao custo envolvido.

De acordo com o Sistema Nacional de Transplante (SNT), o número de transplantes tem aumentado devido à maior conscientização da população brasileira, o aumento da capacidade de atuação das equipes e instituições autorizadas a realizar este tipo de procedimento e, ainda, devido às melhoras relativas à legislação vigente (BRASIL, 2008).

Somente na década de 90, surgiram as primeiras etapas da regulamentação dos transplantes no Brasil (BOUZAS, FERREIRA, 2009). A Lei 9.434 de fevereiro de 1997, que regulamenta o transplante de órgãos e tecidos no Brasil, dispõe sobre a remoção destes para fins de transplante, considerando os transplantes com o doador cadáver e intervivos (BRASIL, 1997). Em seguida foi aprovado o decreto nº. 2.269/97 que regulamentou a lei anterior e criou o Sistema Nacional de Transplantes. A lei 10.211 de 2001 veio alterar alguns dispositivos referentes à lei anterior e considera que a doação só poderá ser realizada após o aceite da família, não sendo possível considerar somente a vontade do doador (BRASIL, 2001).

Entre as normas vigentes mais importantes para a atividade de TCTH, é a Portaria GM/MS nº. 931/06 que aprova o regulamento técnico do TCTH. Nesta portaria, estão contidos os critérios de indicação para a realização do procedimento assim como, da seleção e busca de doadores aparentados ou não aparentados no registro nacional de doadores (REDOME), as normas para credenciamento das equipes e serviços para realizar este tipo de procedimento e regulamenta a função do SNT em relação a esta modalidade terapêutica (BRASIL, 2006; BOUZAS, FERREIRA, 2009).

4.2 Tipos de Transplantes de Células-Tronco Hematopoéticas

O transplante de medula óssea (TMO), também corretamente denominado transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), “é um procedimento terapêutico que consiste na infusão de CTH por via intravenosa, com a finalidade de restabelecer a normalidade funcional da medula óssea” (INCA, 2008).

O TCTH é utilizado para aqueles pacientes com presença de doença que envolva a medula óssea ou para aqueles em que a toxicidade hematopoética limita um tratamento agressivo da doença (AZEVEDO, 2004; INCA, 2008).

Um grande número de doenças hematológicas, oncológicas, hereditárias e imunológicas tem indicação para o transplante de células-tronco hematopoéticas, como por exemplo: leucemias agudas, linfomas, mieloma múltiplo, tumor de mama, sarcoma de Ewing, anemia de Fanconi, neutropenia congênita, doença de Gaucher, entre outras (INCA, 2008).

Para serem classificadas como células-tronco, estas precisam apresentar algumas características específicas: serem indiferenciadas e não especializadas; serem capazes de se multiplicar, gerando células semelhantes e capazes de se diferenciar em células especializadas de um tecido em particular (NARDI, ALFONSO, 2006). As células-tronco hematopoéticas são raras, em média são 0,05 a 0,5% do total de células encontradas na medula óssea e no sangue de cordão umbilical e ainda em menor quantidade no sangue periférico (NARDI, ALFONSO, 2006). Apesar disso, têm grande capacidade de formar múltiplos tipos celulares, ou seja, reconstituem por completo o sistema hematopoético.

Essa modalidade terapêutica é dividida em diferentes tipos, variando de acordo com o progenitor das células tronco-hematopoéticas em três tipos distintos: Transplante Autólogo, Alogênico (aparentado e não aparentado) e Singênico.

No transplante autólogo, as células-tronco são obtidas do próprio paciente, armazenadas e reinfundidas posteriormente, durante o período de internação – logo após o condicionamento. No singênico, as células são obtidas de um irmão gêmeo idêntico e totalmente compatível com o paciente. No transplante alogênico, as células são obtidas de um doador compatível e administradas ao paciente. Esse doador pode ser denominado relacionado ou aparentado quando as células doadas são de alguma pessoa da família, ou não relacionado quando o doador não é da família, e as células

são obtidas no Banco de Medula Óssea e Banco de Cordão Umbilical (BONASSA, 2005; INCA, 2008; BRASIL, 2009).

Quanto à fonte das células, estas podem ser obtidas de CTH periféricas – coletadas por meio de aférese do sangue, após mobilização das CTH para o sangue periférico. As CTH podem ser obtidas da própria medula óssea coletadas diretamente por meio de punção óssea. E as CTH podem ser obtidas do sangue de cordão umbilical e placenta (BONASSA, 2005; BRASIL, 2009).

O transplante de células-tronco hematopoéticas é realizado em geral após etapas de condicionamento que facilitam a sobrevivência e enxertia das células transplantadas assim como sua capacidade (NARDI, ALFONSO, 2006).

4.3 Riscos Relacionados ao TCTH

Cada tipo de transplante possui diferentes riscos relacionados a cada etapa do tratamento. O paciente poderá apresentar toxicidade nos diversos órgãos relacionado às drogas utilizadas, no condicionamento, pode apresentar falha da enxertia, ou seja, a medula reinfundida, doada ou do próprio paciente, não volta a funcionar normalmente. Outras complicações encontradas são: rejeição – o corpo do paciente inicia um processo de rejeição do enxerto, complicações infecciosas, pneumonite intersticial, síndrome de obstrução sinusoidal, que são complicações que aumentam a morbidade e as mortes pelo tratamento (BONASSA, 2005; NININ et al., 2001).

Muitos estudos descrevem que as infecções entre os pacientes transplantados têm sido uma das causas de maior mortalidade durante o tratamento (ENGELS et al., 1999; DETTENKOFER et al., 2003; MEYER et al., 2007; POUTSIKA et al., 2007).

As complicações infecciosas ocorrem em diferentes fases do transplante por diferentes causas. A fase I compreende o período antes da “pega da medula” (pré-enxertia), fase II após a pega até 30 dias após a infusão, e fase III, que é considerada tardia (SILVA, VARKULJA, 2009; MACKALL et al., 2009). O paciente que se submete ao transplante autólogo encontra-se sob maior risco de infecção durante a fase I e a fase II, pois a fase III está mais relacionada à imunossupressão

causada pelas medicações imunossupressoras para evitar a rejeição do enxerto, utilizadas no transplante alogênico.

Durante a fase I, a neutropenia e a quebra das barreiras mucocutâneas são os principais riscos para desenvolver bacteremia, infecção fúngica por *Candida* spp. e *Aspergillus* sp., sendo este último, no caso de neutropenia prolongada (MACKALL et al., 2009).

Durante a fase II, as infecções estão relacionadas à capacidade da imunidade celular, ao período de neutropenia e as drogas citotóxicas que levam a imunossupressão.

Quando falamos de crianças, os fatores de risco se assemelham muito durante o tratamento em relação aos adultos e Bailey, Reilly, Rheingold (2009) os apontam como sendo: a própria doença de base, citotoxicidade da quimioterapia, período prolongado de hospitalização, o uso de antibióticos e a presença de quebras de barreiras de pele e mucosa. Os autores ressaltam que a infecção nos pacientes pediátricos oncológicos é a segunda causa de morte (BAILEY, REILLY, RHEINGOLD, 2009).

De acordo com Dykewicz quanto menor a contagem de neutrófilos, maior a frequência e a intensidade da ocorrência de infecção. E em relação ao transplante autólogo a infecção é mais comuns durante o período de neutropenia devido a quebra da integridade da pele e mucosa (mucosite) e devido às drogas utilizadas no regime de condicionamento (DYKEWICZ, 2001).

Quando a contagem de neutrófilos é menor que $1.000/\text{mm}^3$, as chances de o paciente desenvolver infecção aumentam com uma frequência e intensidade inversamente proporcional à contagem dos neutrófilos. A orientação do *Centers for Disease Control and Prevention - CDC* e *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*, é que tanto o número de neutrófilos quanto o tempo de neutropenia são importantes fatores determinantes de infecção (HUGHES et al., 2002). No estudo realizado por Engels et al. (1999), a neutropenia esteve associada como o maior fator de risco para infecção nos pacientes que não receberam terapia com antibióticos. Contudo, em um estudo realizado por Poutsiaka et al. (2007), o período de neutropenia não foi determinante de maiores complicações infecciosas.

O tempo de neutropenia e sua intensidade têm sido considerados como fatores predisponentes para o desenvolvimento de infecções e sepse. Nestas situações, faz-se indispensável uma abordagem diferenciada e baseada em dados

do serviço (MENDES, SAPOLNIK, MENDONÇA, 2007), principalmente aqueles relacionados aos principais microrganismos encontrados.

De acordo com Dettenkofer et al. (2005), as taxas de infecções hospitalares entre os pacientes transplantados dependem da gravidade da doença, das drogas utilizadas na terapêutica e da presença de procedimentos invasivos como, por exemplo, utilização de cateter venoso central, ventilação mecânica e cateter vesical.

No estudo realizado por Laws et al. (2006), não houve diferença significativa na incidência de infecções hospitalares se comparados transplantes em crianças com transplantes em adultos. Quanto à incidência de pneumonia, não houve nenhuma diferença entre os dois grupos (7,7 *versus* 7,7). Em relação às infecções da corrente sanguínea, os pacientes adultos desenvolveram maior número de infecções, mas sem significância estatística (11,0 *versus* 19,2). Em se tratando de febre de origem indeterminada, os pacientes pediátricos apresentaram maior número de episódios (20,5 *versus* 11,5; $p < 0,05$). Os autores concluíram que a idade não é um fator de risco para o desenvolvimento de infecções hospitalares durante o TCTH (LAWS et al., 2006).

Outra pesquisa, desenvolvida por Poutsiaka et al. (2007), os pacientes portadores de linfomas foram identificados como de menor risco de desenvolver infecção da corrente sanguínea. A idade, sexo, duração da neutropenia e a presença de doença enxerto contra hospedeiro (DECH) não influenciaram a ocorrência de infecções. Já no estudo realizado por Meyer et al. (2007), os pacientes do sexo masculino tiveram maior número de casos de infecção da corrente sanguínea que os pacientes do sexo feminino.

De acordo com os autores acima citados, os pacientes que receberam medula óssea de doadores não relacionados apresentaram mais infecções. O mesmo ocorreu em relação aos diferentes tipos de transplantes nos quais os pacientes do transplante alogênico tiveram maior número de infecção que os pacientes submetidos ao autólogo ($p = 0,009$). Os autores concluíram que a infecção da corrente sanguínea é uma associação independente para o aumento da mortalidade no transplante de células-tronco. A ocorrência de morte esteve associada às infecções com presença de *Enterococcus* spp. resistente à vancomicina e bacilos Gram-negativos (POUTSIKA et al., 2007).

No estudo realizado por Meyer et al. (2007), os pacientes portadores de leucemia mielóide aguda desenvolveram mais frequentemente infecções da

corrente sanguínea. Os pacientes do transplante alogênico apresentaram mais pneumonia que os do transplante autólogo. Os que menos desenvolveram infecção foram os portadores de mieloma múltiplo (MEYER et al., 2007).

Engels et al. (1999) avaliou o risco do desenvolvimento de infecções precoces, ou seja, aquelas nas primeiras 4 a 6 semanas pós TCTH. As infecções precoces ocorreram em maior número nos pacientes que foram submetidos ao transplante alogênico (55%) em comparação com os do transplante autólogo (30%) e, de acordo com os autores, pode ser devido a múltiplas causas, mas estão associadas principalmente ao maior período de neutropenia (contagem de neutrófilos menor que $100/\text{mm}^3$) e à mucosite grave provocada pelas drogas que causam maior imunossupressão neste grupo de pacientes (ENGELS et al., 1999).

Em outro estudo, quando os autores consideraram as infecções durante o período de neutropenia, não houve diferença significativa na ocorrência de infecção entre os pacientes submetidos ao transplante autólogo e alogênico. Mas considerando todo o período de internação, a ocorrência de infecção foi maior entre os pacientes do transplante alogênico (NININ et al., 2001).

No estudo realizado por Dettenkofer et al. (2005), que também teve a intenção de avaliar a infecção de corrente sanguínea e a pneumonia, os pacientes do transplante autólogo tiveram uma maior incidência de infecções que os pacientes do transplante alogênico. Contudo, analisando por dias de neutropenia não houve diferença estatística entre os dois grupos no que se refere à pneumonia (5.6 versus 6.1 casos de pneumonia por 1000 dias de neutropenia).

Os autores consideram que os pacientes do transplante autólogo possam ter desenvolvido maior índice de infecção pelo fato de que muitas infecções da corrente sanguínea ocorrerem no período inicial da neutropenia após o transplante (DETTENKOFER et al., 2005). Os autores ponderam ainda que, neste estudo, houve grandes diferenças das taxas de incidência de infecção nos diferentes hospitais participantes e de acordo com os autores isto pode ocorrer devido aos diferentes tipos de controle de infecção impostos em cada hospital (DETTENKOFER et al., 2005).

No Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), os autores consideraram que a maior permanência dos pacientes hospitalizados aumentou o risco para o desenvolvimento de infecção e/ou colonização.

Descreveram, ainda, que, nestes pacientes, é comum a ocorrência de mais de um episódio infeccioso durante uma única internação (REZENDE et al., 2005).

A pele, entrada do cateter e infusão de soluções são consideradas como portas de entrada para microrganismos. A colonização no sítio de inserção pela microbiota normal da pele ou por microrganismos patogênicos é um grande risco (WOLF et al., 2008). Lesões secundárias da pele causadas pela doença enxerto versus hospedeiro podem comprometer a integridade da proteção natural da pele, aumentando o risco de ocorrência de infecção (WOLF et al., 2008).

Os cateteres podem ser considerados portas de entrada para microrganismos, podendo aumentar o risco de desenvolvimento de infecção. De acordo com Wolf et al. (2008), os cateteres totalmente implantados são os que apresentam menores taxas de infecção e os cateteres não tunelizados são os que apresentam as maiores. Os autores defendem a idéia de que não há evidências de que os pacientes neutropênicos apresentem maior risco de desenvolver infecção relacionada ao cateter que os pacientes não neutropênicos (WOLF, et al, 2008). Mas, se comparados com a mortalidade, pacientes neutropênicos apresentaram maior mortalidade relacionada à infecção de corrente sanguínea que pacientes não neutropênicos (WOLF, et al., 2008). A duração da cateterização, frequência da manipulação, o sítio de inserção e administração de nutrição parenteral total (NPT) foram identificados como fatores de risco para o aumento das infecções relacionadas ao cateter (WOLF et al., 2008).

De acordo com Oliveira e Kerbauy (2009), a avaliação nutricional é de vital importância no pré-transplante, pois os pacientes desnutridos ou obesos podem apresentar maior mortalidade relacionada ao transplante. Os autores recomendam que os pacientes com IMC (índice de massa corporal) abaixo de 85% ou acima de 145% devam ter seu estado nutricional corrigido com o auxílio do nutricionista (OLIVEIRA, KERBAUY, 2009).

De acordo com Ninin et al. (2001), os pacientes submetidos ao transplante autólogo que não receberam estimuladores de granulócitos e tiveram a retirada tardia do cateter desenvolveram mais infecções. A presença de doença enxerto versus hospedeiro desenvolveu maior taxa de bacteremias relacionada à presença de *Staphylococcus coagulase-negativa* (NININ et al., 2001).

Laws et al. (2006) consideram que as infecções causadas por microrganismos Gram-negativos são mais graves e causam maior número de

mortes se comparadas às infecções por Gram-positivos. Em seu estudo, nenhum paciente morreu por infecção causada por Gram-positivos e 02 pacientes morreram por infecção causada por Gram-negativo. As infecções por Gram-positivos estiveram associadas com a neutropenia prolongada e complicações durante o TCTH (LAWS et al., 2006).

Mendes, Sapolnik e Mendonça (2007) afirmam, em sua pesquisa em oncologia pediátrica, que as causas infecciosas são as afecções que mais levam a morte entre crianças com câncer, e, ainda, que, quando são consideradas crianças submetidas ao transplante de medula óssea, o número de óbitos pode ser ainda maior.

Um fator complicador para a identificação precoce de infecções em pacientes neutropênicos é que os sinais e sintomas inflamatórios são mínimos ou até mesmo ausentes neste período, principalmente se o paciente apresentar concomitantemente uma anemia. Uma infecção cutânea ou uma infecção pulmonar não apresentam dados típicos, dificultando o diagnóstico. Por este motivo, um exame físico minucioso para a pesquisa de sinais e sintomas como: dor nos sítios mais comuns de serem infectados como na região periodontal, faringe, esôfago, pulmão, períneo, região anal, olho, pele, acessos vasculares e unhas são de grande importância (HUGHES et al., 2002).

O transplante com o uso de células-tronco hematopoéticas periféricas (CTHP) e o uso de fatores estimuladores de granulócitos (G-CSF) tem reduzido o tempo de neutropenia e conseqüentemente as complicações relacionadas ao período prolongado da mesma (ENGELS et al., 1999; TOOR, BURIK, WEISDORF, 2001).

Uma estratégia, adotada pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com a intenção de diminuir o risco de ocorrência de infecção é a alta precoce dos pacientes. Os autores perceberam uma diminuição na positividade de culturas para *Pseudomonas aeruginosa* e redução nos episódios de náusea e vômito (NICOLAU et al., 2007).

De acordo com Moura et al. (2007), os profissionais de saúde são grandes responsáveis pelos resultados relacionados à infecção hospitalar. Suas crenças irão interferir na adesão ou não aos protocolos de prevenção de infecção. Tipple et al. (2003) acreditam que a prevenção e o controle de infecção devam fazer parte do processo de formação dos profissionais da área da saúde e a educação continuada

deva dar prosseguimento aos ensinamentos relativos à prevenção de infecção hospitalar. Esses autores corroboram a idéia de que, apesar de existirem, comprovadamente, meios eficazes de prevenção de infecção como a lavagem das mãos, ainda é um desafio tornar tais medidas rotinas no cotidiano dos trabalhadores de saúde (TIPPLE et al., 2003; MOURA, 2007).

Dettenkofer et al. (2005) considera de grande importância o desenvolvimento de estudos de vigilância que analisem as medidas de higiene e o uso de antibióticos em unidades de transplante de células-tronco hematopoéticas para avaliar os riscos que levam à infecção grave neste grupo de pacientes. Além disso, há estudos que permitem a avaliação da influência do regime antibiótico sobre a incidência de infecção, e o uso de fator estimulador de colônias de granulócitos (DETTENKOFER et al., 2005).

4.4 Epidemiologia das infecções em TCTH

Um paciente internado poderá desenvolver infecção quando algum mecanismo de defesa (estado nutricional, bom funcionamento orgânico, imunidade celular e humoral, entre outros) sofre alterações quantitativas ou qualitativas, pois para a defesa do organismo estes mecanismos dependem um do outro para a sua máxima proteção (SILVA, VARKULJA, 2009). Saber o tipo de imunodeficiência predominante em cada etapa do transplante é de grande importância prática, uma vez que o comprometimento de cada sistema de defesa causa infecções por diferentes patógenos (NUCCI, 2002). Neste sentido, conhecer os riscos para a infecção e quais os agentes etiológicos envolvidos em cada etapa do transplante auxiliará o profissional a guiar sua conduta com o intuito de prevenir ou tratar de maneira mais adequada cada paciente (SILVA, VARKULJA, 2009).

A complicação infecciosa poderá ocorrer em diferentes etapas do transplante. No caso do transplante autólogo, sua incidência é maior durante o período de condicionamento e até trinta dias após a infusão das células-tronco (BONASSA, 2005). O condicionamento é a fase em que são administradas altas doses de quimioterápicos com o intuito de eliminar a doença e preparar o espaço para a enxertia da medula que será infundida (BONASSA, 2005). Diferentes drogas podem ser administradas de acordo com a doença, com as condições clínicas do paciente

e ainda com protocolos de quimioterapia estabelecidos em cada serviço. As doses são muito maiores do que aquelas estabelecidas em tratamentos quimioterápicos convencionais e, por este motivo, levam o paciente a apresentar uma pancitopenia grave fazendo com que este fique susceptível às infecções (BONASSA, 2005).

Silva e Varkulja (2009) apontam que “o conhecimento da flora microbiológica da instituição em que o paciente está internado é importante para guiar de forma acertada a escolha antimicrobiana”. Os episódios de febre no período de neutropenia são em sua maioria inexplicáveis e os microrganismos mais isolados nesses pacientes são cocos Gram-positivos (DINI et al., 2001). Este autor pondera que nenhuma droga por si só tem sido capaz de cobrir 100% dos patógenos e, por este motivo, uma vigilância microbiológica dos pacientes e o conhecimento da epidemiologia microbiológica são requeridos para uma ótima terapia (DINI et al., 2001).

Pelo menos metade dos pacientes neutropênicos se torna febril por algum tipo de infecção oculta e um quinto (1/5) destes com contagem de neutrófilos menor que $100/\text{mm}^3$ apresenta bacteremia (HUGHES et al., 2002). O principal sítio de infecção nos pacientes neutropênicos é o trato gastro-intestinal devido à ação dos quimioterápicos, rompendo as barreiras muco-cutâneas protetoras e, em seguida, os sítios dos acessos vasculares que são importante porta de entrada para os microrganismos (HUGHES et al., 2002). Laws et al. (2006) explica que as infecções bacterianas ocorrem precocemente após o TCTH, considerando que as infecções virais e fúngicas acabam sendo diagnosticadas principalmente após a pega. Este fato justificaria as elevadas taxas de infecções bacterianas encontradas nos diferentes estudos em oposição às menores taxas de infecções fúngicas e virais.

Em um estudo multicêntrico realizado no Brasil em 2000, foi observado o acometimento por infecção de aproximadamente 50% dos pacientes transplantados (NUCCI, MAIOLINO, 2000). No estudo realizado no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, 81,2% dos pacientes apresentaram infecção. A infecção foi a maior causa de morte entre os pacientes submetidos ao transplante alogênico (61,1%) e a segunda causa entre os pacientes do transplante autólogo de células-tronco (16,7%) (BUENO et al., 2004).

No Hospital das Clínicas de Porto Alegre, a infecção foi documentada em 58,5% dos pacientes pediátricos submetidos ao transplante de medula óssea (n=41). A maior causa de óbito entre os pacientes do transplante alogênico (n=20)

foi a DECH em três crianças (15%) e a sepse em outras três (15%). No transplante autólogo (n=21), a primeira causa de óbito foi a progressão da doença (23%) e em segundo foi a infecção (14,2%) (CASTRO JÚNIOR, GREGIANII, BRUNETTO, 2003).

Dois terços das infecções hospitalares ocorridas entre os pacientes transplantados são relacionadas à corrente sanguínea ou pneumonia (DETTENKOFER et al., 2003). Baseado neste dado, o grupo de Meyer et al. (2007), analisou a incidência destes tipos de infecções em 18 centros alemães. Trezentos e dezenove pacientes (19,7%) desenvolveram infecção da corrente sanguínea durante a neutropenia e 125 pacientes (7,8%) desenvolveram pneumonia.

No estudo realizado por Poutsiaka et al. (2007), 243 pacientes foram estudados. Entre estes, 43% (106 pacientes) desenvolveram infecção da corrente sanguínea e 35% tiveram múltiplos episódios infecciosos. A maioria das infecções foi causada por cocos Gram-positivos, sendo em maior parte o *Staphylococcus* spp. coagulase negativa.

Em um estudo realizado na França, em Nantes, dos 446 pacientes adultos que se submeteram ao TCTH, 274 (61,4%) apresentaram documentação microbiológica de infecção. O foco de infecção mais comum foi a bacteremia – 38,6%, seguida por infecção do trato urinário – 12,3%, infecção viral por *Cytomegalovirus* – 4,8%, Aspergilose invasiva – 2,9%, infecção relacionada a cateter – 2% e fungemia em 0,9% dos pacientes (NININ et al., 2001).

4.5 Microrganismos mais encontrados

De acordo com Dini et al. (2001), durante o período de neutropenia, um quarto da ocorrência de febre em pacientes transplantados é decorrente de infecções bacterianas. Os microrganismos mais encontrados nos estudos de incidência de infecção em transplante de medula óssea são os cocos Gram-positivos (DINI et al., 2001; SHIMON, SHARON, 2001), principalmente *Staphylococcus* coagulase negativa e *Streptococcus viridans*.

As infecções bacterianas por germes Gram-positivos e Gram-negativos são os mais comuns causadores de complicações infecciosas entre os pacientes com doenças hematológicas (WALSH, 2009). Hughes et al. (2002) afirma que 60 a 70%

das infecções microbiologicamente documentadas são causadas por bactérias Gram-positivas, mas as taxas de infecções por Gram-negativos têm aumentado em alguns centros.

O aumento da proporção de infecções Gram-negativas por *Pseudomonas spp.* tem sido observada em alguns centros (HUGHES et al., 2002). Nos últimos anos a presença de *Pseudomonas aeruginosa* tem sido considerada como um fator de preocupação pois, este microrganismo tem maior propensão ao desenvolvimento de resistência aos antibióticos. Outros microrganismos também tem sido motivo de dificuldade de adequar o tratamento antimicrobiano, como *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* que expressam espectro extendido a beta lactamase (ESBLs – extended-spectrum beta-lactamases) que confere resistência a todos os tipos de cefalosporinas e penicilinas. Carbapenêmicos como o imipenem e meropenem têm sido os antibióticos de escolha para o tratamento das infecções causadas por estes microrganismos, mas já existem cepas com mutações genéticas e que vêm apresentando resistência aos carbapenêmicos (WALSH, 2009). Este microrganismo tem sido causa de infecções graves, incluindo bacteremias e pneumonias (MARTINEZ, TRABULSI, 2008; WALSH, 2009).

Em um estudo multicêntrico realizado no Brasil em 2001, em quatro instituições da região sudeste (02 de São Paulo e 02 do Rio de Janeiro) que analisou 87 pacientes submetidos ao transplante autólogo, 81 pacientes desenvolveram febre (93%), e destes, 55,5% desenvolveram infecção. As bactérias Gram-positivas foram as de maior ocorrência (65%). A incidência do tipo de microrganismo variou em cada instituição, o que pôde demonstrar diferentes origens etiológicas destas infecções (NUCCI, MAIOLINO, 2000).

No estudo realizado na Santa Casa de São Paulo, dos 50 pacientes submetidos ao transplante analisados, 47 pacientes (94%) tiveram febre documentada. Entre estes, sete pacientes apresentaram hemoculturas positivas para *Candida albicans*, dois pacientes para *Klebsiella pneumoniae*, um para *Enterococcus spp.*, um para *Staphylococcus aureus* e um para *Providencia sp.* (Naoum et al., 2002).

Em um estudo realizado em Berlim, Alemanha, no Charité University Hospital, 117 pacientes submetidos ao transplante autólogo foram analisados. Entre estes 63% desenvolveram febre e necessitaram de intervenção de antimicrobianos. O *Staphylococcus coagulase negativa* foi a bactéria mais isolada, seguida pelo

Streptococcus spp. Três desenvolveram infecção fúngica (por *Aspergillus fumigatus* – dois casos, e *Candida glabrata* – um caso) e nenhuma infecção viral foi observada (REICH et al., 2001).

Em Teresina, foi realizado um estudo que avaliou as infecções hospitalares em unidades de terapia intensiva sendo que o microrganismo mais encontrado foi *Klebsiella pneumoniae* (35,4%), seguido por *Pseudomonas spp.* (24,3%) (MOURA et al., 2007). Isto demonstra a variabilidade dos microrganismos encontrados nas infecções hospitalares de acordo com a população atendida.

Microrganismos Gram-negativos são motivos de preocupações entre os pacientes pediátricos que vão ao tratamento, mas as bactérias Gram-positivas principalmente *S. viridans* são patógenos significativamente perigosos entre estes pacientes (BAILEY, REILLY, RHEINGOLD, 2009).

De acordo com Nucci e Maiolino (2000), em seu trabalho de revisão da literatura, as infecções por bactérias Gram-negativas comumente se originam do tubo gastrointestinal, enquanto que os *Staphylococcus* coagulase negativa geralmente são originários dos cateteres venosos centrais. Já os *Streptococcus spp.* se originam da orofaringe. Geralmente os pacientes que apresentaram positividade para este microrganismo desenvolveram mucosite.

As infecções fúngicas são mais graves, pois a incidência de óbitos nos pacientes que desenvolvem este tipo de infecção é mais elevada se comparado com outros tipos de microrganismos. As espécies de *Candida* são responsáveis pela maioria das fungemias nos pacientes transplantados. A aspergilose invasiva é considerada por estes autores como a principal causa de morte por infecção nesses pacientes. Outros fungos podem causar infecções em pacientes submetidos ao TMO, como por exemplo, o *Fusarium sp.* (NUCCI, MAIOLINO, 2000).

Nucci (2002) considera que a mucosite grave aumenta o risco de infecção por *Streptococcus viridans*.

No estudo realizado na França por Ninin et al. (2001), o microrganismo mais encontrado foi *Staphylococcus* coagulase negativa – 34% , seguido por *Streptococcus viridans* – 7%. Dezenove culturas (4,3%) tiveram bacilos Gram-positivos isolados (15 foram por *Corynebacterium spp.* e 04 de *Propionibacterium acnes*). As culturas de cateter apresentaram maior número de *Staphylococcus sp.* coagulase negativa isolada (05 pacientes) seguido por espécies de *Candida* (*C. albicans* e *C. lipolytica*). Dois pacientes tiveram culturas de cateter positivas com

bactérias Gram-negativas, sendo 01 com *Acinetobacter baumannii* e 01 com *Escherichia coli* (NININ et al., 2001). Todos os pacientes estavam colonizados por alguma espécie de fungo em diferentes sítios. A presença de *Candida albicans* representou 55,5% dos fungos isolados, outras espécies de *Candida* representaram 28% das culturas (NININ et al., 2001).

Em outro estudo, a maioria dos patógenos associados à infecção da corrente sanguínea (75%, 343 pacientes) também eram cocos Gram-positivos, principalmente o *Staphylococcus coagulase-negativa*. (DETTENKOFER et al., 2005).

No estudo desenvolvido por Cattaneo et al. (2008), houve uma clara mudança na epidemiologia das infecções entre os pacientes portadores de malignidade hematológica. De acordo com o autor, enquanto na década de 90 as infecções ocorriam principalmente por bactérias Gram-positivas, principalmente devido ao uso prolongado de cateteres venosos centrais, a ocorrência de infecções por bactérias Gram-negativas vem aumentando devido ao uso de antibióticos profiláticos. Neste caso, as fluoroquinolonas (CATTANEO et al., 2008).

Há algum tempo os episódios de infecções em transplante de medula óssea causadas por bactérias Gram-negativas vêm aumentando em comparação aos anos anteriores. Este dado foi demonstrado em um estudo multicêntrico realizado no Brasil, entre 13 centros de transplante localizados em 10 cidades do sul, sudeste e centro-oeste do país, onde 37% dos episódios de bacteremia foram causados por bactérias Gram-negativas (OLIVEIRA et al., 2007).

De acordo com Oliveira et al. (2007), as bacteremias causadas por Gram-negativos multirresistentes às drogas têm aumentado o risco de morte neste grupo de pacientes. Neste estudo, 37% das bactérias Gram-negativas isoladas eram resistentes a múltiplas drogas. A droga em que as bactérias eram mais resistentes foi a ceftazidima. De acordo com os autores, os pacientes que receberam profilaxia ou tratamento empírico com cefalosporina tiveram maior risco de desenvolver infecção por bactérias Gram-negativas multirresistentes ($p < 0,001$). Entre os pacientes que morreram durante o período de neutropenia, 20% apresentaram cultura positiva para bactérias Gram-negativas multirresistentes (OLIVEIRA et al., 2007).

4.6 Medidas de prevenção de infecção

Apesar da dificuldade em determinar fatores que eliminem a infecção relacionada aos TCTH devido à imunossupressão grave, algumas medidas vêm sendo observadas com o intuito de minimizar os riscos.

Os diferentes centros instituem, em suas rotinas, diversas medidas. Entre elas, podemos citar: a lavagem sistemática das mãos pelos profissionais de saúde; cuidados relativos à inserção e manuseio do cateter venoso central, com a instituição de protocolos específicos para esta finalidade (SHIMON, SHARON, 2001; SALLES, 2005), restrição de visitas durante o período de neutropenia; restrição de flores no quarto; alimentação sem comidas cruas; atenção especial quanto aos sintomas apresentados pela equipe e visitantes para doenças infecciosas (SHIMON, SHARON, 2001).

Outras medidas adotadas são: o uso de fluxo laminar de ar; descontaminação antimicrobiana do trato gastrintestinal; uso de alimentos “estéreis”; monitoramento do paciente e o treinamento da equipe (NININ et al., 2007). Alguns centros instituem cuidados com o sistema de ventilação; cuidados diferenciados com construções e o processo de limpeza das unidades de TCTH; precauções de barreira e isolamento; cuidados com a pele e cavidade oral do paciente; o uso de antimicrobianos profiláticos e ainda prevenção para doenças sazonais (HAYES-LATTIN, LEIS, MAZIARZ, 2005). Mesmo com a adoção de todas estas medidas, a incidência de infecção neste grupo de pacientes tem sido elevada. Por este motivo, alguns autores concordam que muitas destas práticas não têm sido provadamente associadas à diminuição de infecções hospitalares entre os pacientes transplantados ou aumentado a sobrevida dos mesmos (HAYES-LATTIN, LEIS, MAZIARZ, 2005).

De acordo com a sociedade brasileira de infectologia, alguns surtos relacionados à transmissão cruzada de agentes infecciosos podem ocorrer devido à falha destas medidas de prevenção e, muitas vezes, nem são reconhecidos como surtos (SALLES, 2005).

Ainda não há nenhum regime ou droga específica ou ainda a combinação delas em nenhum período do tratamento que possa ser aplicado a todos os pacientes neutropênicos febris. É notório que o conhecimento dos diversos fatores

relacionados ao aparecimento das infecções neste grupo de pacientes deve ser avaliado para o início do tratamento mais adequado para cada paciente, individualmente (HUGHES et al., 2002).

Cattaneo et al. (2008) afirma que a monitoração contínua da epidemiologia dos microrganismos mais incidentes leva à adoção de estratégias de prevenção de infecção bacteriana.

Em relação ao uso profilático dos antimicrobianos, os dados têm sido limitados, e, por este motivo, não é possível determinar o uso profilático para aqueles pacientes que estejam assintomáticos. Alguns estudos têm demonstrado que o uso desta profilaxia tem diminuído as taxas de bacteremia, mas não vem diminuindo as taxas de mortes por infecção (CDC, 2000). Considerando esses dados, o CDC (2000) recomenda que o uso profilático de antimicrobianos deva ser baseado em estudos da epidemiologia do hospital em que o paciente submetido ao TCTH estiver internado. Para o início da profilaxia antimicrobiana, é indispensável conhecer quais são e qual o perfil de sensibilidade dos microrganismos mais encontrados no serviço, principalmente se a profilaxia for com o uso de um único antimicrobiano (CDC, 2000).

4.6.1 Profilaxia antibacteriana

A profilaxia antibacteriana tem sido amplamente utilizada em diferentes serviços de TCTH (NUCCI, MAIOLINO, 2000; DINI et al., 2001), apesar de ainda ser controversa. Alguns estudos refletem que, devido ao uso de antimicrobianos profiláticos, as instituições de saúde acabam adquirindo bactérias multirresistentes (HEUERMAN et al., 1999; SHIMON, SHARON, 2001). De acordo com a *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), inúmeros estudos têm demonstrado eficácia na diminuição dos episódios febris com o uso de antibióticos profiláticos, mas este benefício deve ser reconsiderado devido aos efeitos tóxicos dos mesmos, à emergência de bactérias resistentes e ao aumento das infecções fúngicas (HUGHES et al. 2002).

A melhoria dos antibióticos e a identificação precoce das infecções diminuíram a mortalidade significativamente, mas ainda assim, 50% ou mais das

crianças com malignidade hematológica terão infecção documentada em algum momento da sua terapia (BAILEY, REILLY, RHEINGOLD, 2009).

Na Santa Casa de São Paulo, foi realizado um estudo para definição do perfil microbiológico dos pacientes submetidos ao TCTH. Estes não receberam profilaxia antibacteriana. Quarenta e sete pacientes (94%) apresentaram febre. Destes, 64% desenvolveu infecção por bactérias Gram-positivas, sendo *Staphylococcus epidermidis* o principal responsável por estas -18% (NAOUM et al., 2002).

No estudo realizado por Çelebi et al. (2000), na Turquia, tanto os pacientes submetidos ao transplante autólogo quanto ao alogênico receberam profilaxia com fluconazol, aciclovir, ciprofloxacina e sulfametoxazol+trimetoprim. Entre estes, 93% submetidos ao transplante autólogo e 86% ao alogênico desenvolveram febre. A infecção foi clinicamente ou microbiologicamente documentada em 42% e 50% dos pacientes respectivamente. A bactéria mais freqüente foi o *Staphylococcus coagulase negativa* em ambos os grupos. Os autores consideraram que a alta predominância de bactérias Gram-positivas se deu devido ao uso de cateter venoso central e ao uso profilático com ciprofloxacino (ÇELEBI et al., 2000).

Na Alemanha, os pacientes também receberam sulfametoxazol+trimetoprim como medida profilática. As bactérias Gram-positivas foram encontradas em 79% das infecções hospitalares e 16% eram de infecções por bactérias Gram-negativas (LAWS et al., 2006). Em duas culturas foram identificadas bactérias resistentes, uma em um adulto e uma em uma criança (*Stenotrophomonas maltophilia* e *Klebsiella pneumoniae* respectivamente) (LAWS et al., 2006).

Em outro estudo realizado por Aksu et al. em 2001, na Turquia, os principais microrganismos também foram as bactérias Gram-positivas. O que difere do estudo anteriormente descrito é que as bactérias isoladas eram em grande parte resistentes ao ciprofloxacino, o que levou o aumento do uso de vancomicina nos pacientes. Os autores justificaram a ocorrência de elevado número de bactérias Gram-positivas também pelo uso de cateter venoso central e a profilaxia com ciprofloxacino, mas acrescentaram a ocorrência elevada de mucosite (AKSU et al., 2001).

Em um estudo realizado em Berlim, na Alemanha, os dados foram semelhantes aos trabalhos anteriores, com predominância de bactérias Gram-positivas, sendo o *Staphylococcus coagulase negativa* a bactéria mais isolada. Neste estudo, foram detectadas bactérias Gram-negativas em 6,3% dos episódios

de infecção. Três pacientes desenvolveram infecção por *Streptococcus spp.* e morreram por choque séptico. As complicações infecciosas foram consideradas pelos autores como moderadas, e os mesmos consideram ter sido devido a uma seleção adequada dos pacientes a serem transplantados e às indicações para iniciar a terapia antimicrobiana. Estes pesquisadores sugerem que o uso de antimicrobiano profilático deve ser feito baseado em fatores prognósticos e devem ser mais pesquisados (REICH et al., 2001).

O uso de antibiótico profilático no estudo realizado em Minnessota, Estados Unidos foi diferenciado dos trabalhos anteriores. Neste trabalho, os autores utilizaram penicilina VK, ciprofloxacina, sulfametoxazol+trimetoprim profilaticamente. Entre os pacientes, 30 (28%) desenvolveram 36 episódios de bacteremia. As bactérias Gram-positivas foram isoladas em 75% dos casos, sendo a maioria associada ao cateter venoso central (82% - *Staphylococcus coagulase negativa*). Em duas das nove culturas analisadas, (22,2%) as bactérias eram resistentes a ciprofloxacina (TOOR et al., 2001).

Em outro estudo realizado na Alemanha, os pacientes submetidos ao transplante alogênico receberam como profilaxia antibacteriana ciprofloxacina oral e sulfametoxazol+trimetropim. Na análise dos dados, os pesquisadores encontraram 239 episódios de infecção em 169 pacientes dos 351 analisados (48,1%). Entre os pacientes que receberam a profilaxia em 06 das 18 culturas analisadas, as bactérias isoladas eram resistentes ao medicamento utilizado, em 05 delas, a bactéria isolada foi *Escherichia coli* (DETTENKOFER et al., 2003).

No estudo realizado por Cattaneo et al. (2008), na Itália, em que foram analisados episódios febris e infecciosos em 823 pacientes com doença maligna hematológica, 44,2% (362) pacientes desenvolveram febre e destes 22,7% (187) desenvolveram infecção documentada. Todos os pacientes que possuíam chances de permanecerem mais de 07 dias neutropênicos, receberam levofloxacino profilático. Neste estudo, dos 164 patógenos isolados 49,4% eram Gram-negativos. A bactéria *Escherichia coli* foi a mais freqüente - 23,2%. O número de bactérias resistentes à fluoroquinolonas e metilino resistentes ocorreu em 56,1% das bactérias isoladas. A taxa de bactérias *E. coli* resistentes foi de 20%. Os autores consideram que o uso de antibióticos profiláticos aumentou o número de bactérias resistentes. Neste caso, demonstraram que o número de bactérias Gram-negativas

e resistentes aos antibióticos, em particular as fluoroquinolonas tem aumentado (CATTANEO et al., 2008).

Diferentes estudos demonstram diferentes resultados a respeito do uso de quinolonas profilaticamente. No estudo realizado por Oliveira et al, (2007) o uso da desta medicação profilática reduziu em 85% o risco de desenvolver febre. Outro fator que melhorou a incidência de febre foi o uso de esquemas de drogas não mieloablativas (OLIVEIRA et al., 2007).

Conforme Engelhard et al. (2009), a profilaxia antibacteriana com fluoroquinolonas é fortemente indicada para pacientes adultos com possibilidade de permanecerem mais que 07 dias neutropênicos. A profilaxia antibiótica é geralmente iniciada da data da infusão até a recuperação da medula ou até o início do tratamento empírico e não deve continuar com a restauração da neutropenia (ENGELHARD et al., 2009).

De acordo com Nucci (2002), o uso de antimicrobianos profiláticos contribuiu para a diminuição da incidência de infecções em TCTH e seu uso empírico diminuiu a mortalidade destes pacientes. Contudo, aumentou o número de bactérias resistentes aos antimicrobianos. Considerando estes fatores, é prudente pensar que o uso profilático destes deve ser cauteloso e baseado em evidências. Para a IDSA, o uso de antibiótico profilático deverá ser pelo menor período de tempo possível no menor número de pacientes (HUGHES et al., 2002).

4.6.2 Profilaxia Antifúngica

As infecções fúngicas ocorrem em menor frequência em crianças que em adultos e, apesar de serem incomuns, quando presentes, são os maiores determinantes de mortalidade atingindo 80% dos casos (DINI et al., 2001; BAILEY, REILLY, RHEINGOLD, 2009).

Esse tipo de infecção é de difícil diagnóstico e o uso de antifúngicos profiláticos não tem sido adotado em todos os centros, devido à baixa ocorrência deste tipo de infecção (DINI et al., 2001).

As infecções fúngicas são determinantes de maior mortalidade devido à dificuldade da realização do diagnóstico diferencial para outras doenças. Quando o

diagnóstico é realizado, a infecção já se encontra em estágio avançado (NININ et al., 2001).

Os fungos mais comuns no transplante de células-tronco hematopoéticas são as espécies de *Candida* e o uso profilático de antifúngico deve ser utilizado se houver uma alta predominância deste grupo de fungos no hospital (DYKEWICZ, 2001).

Entre os pacientes que se submetem ao transplante autólogo, há uma pequena chance de desenvolvimento de infecções fúngicas devido ao menor período de neutropenia em relação ao transplante alogênico e, por este motivo, neste tipo de transplante, não há evidências para a utilização profilática de antifúngicos. Mas especialistas recomendam este tipo de profilaxia nos pacientes portadores de doenças como Linfoma e Leucemia, que irão receber um condicionamento agressivo e permanecerão maior período neutropênicos, com mucosite severa e com grande manipulação do enxerto. Áreas hospitalares em reforma e em construção devem ser evitadas devido ao aumento do risco de desenvolver infecções por *Aspergillus spp.* (DYKEWICZ, 2001).

Em um estudo realizado na Alemanha, em Berlim, todos os pacientes (n=117) receberam profilaticamente fluconazol, ou sulfametoxazol+trimetoprim e anfotericina B. Três pacientes tiveram infecção fúngica invasiva, dois por pneumonia por *Aspergillus fumigatus* e uma fungemia causada por *Candida glabrata*, e todos foram tratados com sucesso com Anfotericina B intravenosa (REICH et al., 2001).

Já no estudo realizado na Universidade de Ankara, os pacientes receberam fluconazol profilático – tanto para aqueles submetidos ao transplante autólogo quanto alogênico. Neste grupo, um paciente submetido ao transplante autólogo e dois (02) ao transplante alogênico desenvolveram infecções fúngicas por tipos diferentes de *Candida spp.* (6,25% e 3,44% dos pacientes respectivamente) (AKSU et al., 2001).

Em outro estudo realizado na Alemanha, em Freiburg, os pacientes que se submeteram ao transplante alogênico receberam fluconazol como medida profilática. Dos 351 pacientes que participaram do estudo, nove apresentaram infecção fúngica. Destes, dois pacientes desenvolveram infecção fúngica resistente ao fluconazol, sendo *Candida krusei* o fungo isolado (DETTENKOFER et al., 2003).

No estudo realizado por Çelebi et al. (2000), apenas um paciente apresentou infecção fúngica. Contudo, 18 pacientes (12,4%) fizeram uso de tratamento fúngico

com o uso de Anfotericina B. Os autores consideram que este fato tenha ocorrido devido à falha na combinação inicial de antibióticos, que levaram à persistência da febre.

O uso profilático de antifúngicos como fluconazol e itraconazol não é recomendado para todos os pacientes neutropênicos. Contudo em circunstâncias em que houver elevada frequência de infecções por *Candida albicans* e baixa ocorrência por outras espécies de *Candida* e espécies de *Aspergillus*, o uso de antifúngico profilático deve ser introduzido (HUGHES et al., 2002).

A profilaxia para pneumonia por *Pneumocystis carinii* deve ser considerada para aqueles pacientes do transplante autólogo que tenham Linfoma e Leucemia e venham receber drogas agressivas durante o período de condicionamento e que permanecerão maior período neutropênicos, com mucosite grave e com grande manipulação do enxerto (DYKEWICZ, 2001). A profilaxia, com o uso de sulfametoxazol+trimetropim, foi eficaz no caso de pacientes em risco de desenvolver pneumonia por *Pneumocystis carinii* (HUGHES et al., 2002). A infecção fúngica poderá comumente ocorrer como uma infecção secundária naqueles pacientes que receberam antibióticos de largo espectro para tratamento de infecção bacteriana (HUGHES et al., 2002).

De acordo com Marr et al. (2009), o uso de G-CSF não tem diminuído a incidência de infecções fúngicas e não deve ser recomendado com esta finalidade. O uso de antifúngicos tópicos, apesar de reduzir a colonização, não promove diminuição de infecções fúngicas e não deve ser usado em pacientes assintomáticos (MARR, et al., 2009). Aqueles pacientes com sintomas de infecções fúngicas deverão ser avaliados como possivelmente infecções da corrente sanguínea ou infecção fúngica pulmonar (MARR et al., 2009).

4.6.3 Profilaxia antiviral

De acordo com Dini et al. (2001), as infecções virais podem representar aumento na mortalidade dependendo do microrganismo que acometer o paciente submetido ao transplante. A infecção pelo *Cytomegalovirus* ou sua reativação é comum nos pacientes que são submetidos ao TCTH, principalmente naqueles com doadores não relacionados. Outros vírus que podem ser causadores de infecção

durante o tratamento são o *Epstein-Barr vírus*, o vírus do herpes, os vírus respiratórios comunitários, o *Adenovirus*, entre outros. Alguns centros demonstram eficácia na utilização do aciclovir para prevenir o aparecimento do Herpes-Zoster (NUCCI, MAIOLINO, 2000).

De acordo com o Dykewicz (2001), todos os pacientes deverão realizar testes anti-HSV, para verificar imunidade ou presença de infecção pelo *Herpes Simplex virus* antes da realização do transplante. Para aqueles pacientes que apresentarem positividade para HSV e realizarão transplante alogênico é indicada a utilização do aciclovir profilaticamente para evitar a reativação deste vírus, do início do tratamento até a “pega medular”. Em relação ao transplante autólogo, não há consenso, a não ser para aqueles pacientes que poderão desenvolver uma mucosite grave. Aqueles pacientes que forem negativos, tanto do transplante autólogo como alogênico, deverão ser orientados para evitar contato com secreções cervicais e salivares no período de imunossupressão para diminuir o risco de infecção pelo vírus do herpes simples (DYKEWICZ, 2001).

No estudo desenvolvido na Universidade de Ankara, todos os pacientes (74) foram submetidos ao uso de aciclovir profilático. Não ocorreu nenhuma infecção viral no período analisado (AKSU et al., 2001). Este mesmo dado se repetiu no estudo realizado por Reich et al. (2001).

De acordo com Dykewicz (2001), os familiares, cuidadores e visitantes dos pacientes que se submeterão ao TMO deverão ser vacinados contra catapora um mês antes do transplante.

4.6.4 Outras medidas profiláticas

Os pacientes que são submetidos ao transplante de células-tronco experimentam um período de intensa neutropenia. Quanto maior o período de neutropenia e quanto maior sua intensidade, maiores os riscos destes desenvolverem infecção. Inúmeras medidas para a prevenção de infecções nos pacientes submetidos ao TCTH têm sido adotadas, na perspectiva de tentar minimizar sua ocorrência, diminuir as complicações relacionadas ao processo infeccioso e na tentativa da diminuição da morbi-mortalidade relacionada às infecções.

De acordo com Mank e Van der Lelie (2003), quando surgiu esta modalidade terapêutica na década de 60, os pacientes eram submetidos a isolamento total. Permaneciam em tendas plásticas, com fluxo laminar de ar nos quartos, com pressão positiva para diminuir a entrada dos microrganismos. Além disto, eram adotadas medidas rigorosas de higiene, alimentação livre de germes e medidas de limpeza do ambiente em que se encontrava o paciente. Durante o período de neutropenia, os pacientes ficavam confinados nesse quarto em média por três semanas. Ao longo dos anos, estas medidas foram questionadas quanto a sua eficiência, quanto aos custos para manter esta estrutura hospitalar e os benefícios para o tratamento (MANK, VAN DER LELIE, 2003).

No estudo realizado por Çelebi et al. (2000), os pacientes submetidos ao transplante autólogo foram internados em quartos individuais. O uso de máscara e avental era feito para o cuidado ao paciente, rotineiramente. Já os pacientes do transplante alogênico permaneciam em isolamento reverso. Os quartos eram individuais e com lâmpada ultravioleta. Culturas de rotina de fezes, urina e cavidade oral eram realizadas duas vezes por semana e hemoculturas eram colhidas na vigência de febre para os dois grupos de pacientes (ÇELEBI et al., 2000).

Estes autores consideram que a duração da neutropenia e os cuidados oferecidos ao paciente não afetam as taxas de ocorrência de febre. Contudo, afetam o tipo de infecção, assim como aumentam as taxas destas nos pacientes transplantados. Consideram, ainda, que as medidas profiláticas devam ser selecionadas de acordo com o grupo de pacientes, de maior ou menor risco, e o uso de tratamento empírico deva ser baseado em dados microbiológicos que levarão ao sucesso na prevenção de infecção nestes pacientes (ÇELEBI et al., 2000).

Em um hospital da França, os pacientes permaneciam em quartos isolados com fluxo laminar de ar desde o início do condicionamento até a recuperação hematopoética. Cuidados com o cateter venoso central eram estabelecidos duas vezes por semana com uso de técnica asséptica com o uso de luvas estéreis, máscara e avental tanto para os curativos, quanto para as transfusões e perfusões (NININ et al., 2001). As culturas eram estabelecidas no momento da febre, incluindo hemocultura, cultura de urina, cateter, e, ainda, radiografia de tórax e exames clínicos (NININ et al., 2001).

Em um estudo realizado na Alemanha, todos os pacientes ficaram em quartos separados e fizeram uso do filtro HEPA (*High Efficiency Particulate Air*)

independente do tipo de transplante ou da doença de base do paciente (DETTENKOFER et al., 2003). Shimon e Sharon (2001) consideram a utilização do filtro de HEPA muito importante para prevenção de infecção e ainda recomenda a utilização de máscara N-95 para os pacientes neutropênicos que saem da unidade ou do quarto com este filtro. O CDC (2000) considera de grande importância a utilização do filtro HEPA para pacientes que serão submetidos ao transplante alogênico, mas não há necessidade absoluta de sua utilização para os pacientes que realizam transplante autólogo.

No Hospital da Universidade de Ankara, Turquia, os pacientes ficavam em quartos isolados, submetidos a isolamento reverso. Os quartos possuíam luz ultravioleta e não possuíam filtro HEPA. Todas as pessoas (equipe de saúde ou não) eram orientadas para utilizar máscaras e luvas. Antes de examinar os pacientes, os profissionais deveriam realizar a desinfecção das mãos. A comida oferecida aos pacientes era esterilizada. E para os pacientes do transplante autólogo era administrado fator de crescimento de granulócitos (G-CSF), eram colhidas amostras do sangue, urina e via aérea superior duas vezes por semana para diagnóstico precoce de algum tipo de infecção (AKSU et al., 2001).

No hospital de oncologia pediátrica Princesa Margaret, na Austrália, a unidade de oncologia era composta de 02 quartos com fluxo laminar de ar e 04 quartos com filtro HEPA. Todos os pacientes com mais de 10 anos e que iriam ser submetidos ao TCTH ficavam em quartos com fluxo laminar de ar, enquanto as crianças menores permaneciam em quartos com filtro HEPA. Os quartos com filtro HEPA também eram destinados às crianças com infecções contagiosas. Devido ao aumento do número de transplantes, foi necessária a revisão das medidas de isolamento. Até 1992 todos os pacientes tinham suas roupas de cama e pessoais esterilizadas, comida livre de germes e os pacientes eram submetidos à lavagem intestinal. Os profissionais utilizavam luvas, máscara, gorro, avental e propés (DADD, MCMINN, MONTEROSSO, 2003).

A partir de 1992, o uso de máscaras, luvas e propés foram abolidos, mas foi implantado um programa de treinamento e adesão à lavagem frequente das mãos. Desde então, os pacientes do transplante autólogo permaneciam em quartos simples, com lavagem das mãos conforme orientação fornecida durante o treinamento. De acordo, com os autores, não houve diferença na ocorrência de infecção e na mortalidade entre estes pacientes se comparados com os anos

anteriores. As medidas de isolamento permaneceram para os pacientes do transplante alogênico (DADD, MCMINN, MONTEROSSO, 2003).

No estudo realizado na Alemanha por Laws et al. (2006), todos os quartos eram individuais, com filtro HEPA, pressão positiva e fluxo laminar de ar. Além disto, foram estabelecidas três medidas diferenciadas de profilaxia não medicamentosa. Todos os pacientes que realizaram transplante autólogo (adultos e crianças) fizeram uso de máscara N95 no período de neutropenia para sair do quarto. Para os pacientes pediátricos do transplante alogênico com doadores relacionados - os pacientes usavam máscara N95 para sair do quarto e isolamento reverso era estabelecido no início do condicionamento. E a terceira medida era para os pacientes com doadores não relacionados e de transplante com cordão umbilical – permaneciam com completo isolamento – roupas e utensílios pessoais esterilizados, desde o início do condicionamento. Não foram encontradas diferenças no surgimento de infecção hospitalar nos três grupos. Apesar de ter ocorrido maior número de infecções entre os pacientes que receberam células de cordão umbilical, o resultado não teve significância estatística (LAWS et al., 2006).

De acordo com o CDC, os centros que realizam transplante de medula deverão conter dutos de ar que impossibilitem a entrada de pássaros no hospital. Nos hospitais que estiverem passando por reformas ou construções deverá existir uma correta filtragem do ar para prevenção de infecções por fungos (CDC, 2000).

Para aqueles pacientes afebris e que poderão desenvolver neutropenia grave (neutrófilos $<100/\text{mm}^3$), o risco de desenvolver infecção é maior, ainda mais se estiver associado com a presença de mucosite ou lesões em pele, uso de CVC e doenças periodontais. Para estes pacientes é recomendado o uso de antimicrobianos profiláticos e orientações de hábitos de higiene pessoal além de ambiente hospitalar ou domiciliar extremamente limpo (HUGHES et al., 2002).

De acordo com o CDC, todos os trabalhadores da saúde e todos aqueles que entrarem em contato com os pacientes que foram submetidos ao Transplante de células-tronco hematopoéticas deverão realizar a lavagem das mãos apropriadamente devido à possibilidade de contaminar os pacientes com patógenos (CDC, 2000).

De acordo com Confer et al. (2009), a adoção de protocolos com medidas de controle de infecção por meio de detecção e prevenção de contaminação por fungos e bactérias, nas células-tronco hematopoéticas coletadas durante o processamento

e o transporte, é tão importante quanto o mesmo controle durante o período de internação.

De acordo com Mackall et al. (2009), o rompimento das barreiras mucocutâneas aumenta substancialmente o risco de infecções envolvendo as espécies de *Candida* e bacteremias. Yokoe et al. (2009) consideram que o paciente deva estabelecer uma rotina de higiene oral para prevenção da mucosite e conseqüentemente o surgimento da candidíase oral. Durante o período de internação, realizar a higiene com bochecho de 4 a 6 vezes ao dia com uso de água estéril, solução fisiológica ou solução com bicarbonato de sódio na intenção de diminuir a mucosite. Além disso, a escovação 03 vezes ao dia com escova macia, com ou sem o uso de dentífrico de acordo com a tolerância do paciente (YOKOE et al., 2009).

A lavagem das mãos é reconhecida como medida universal padrão para a diminuição de infecção cruzada e proteção individual. Contudo, diferentes estudos abordam a dificuldade da adesão à correta higienização das mãos assim como sua realização antes e após todo o contato com o paciente (LUCET et al., 2002; NEVES et al., 2006). No estudo realizado por Lucet et al., (2002), foi identificado que a lavagem das mãos com sabão e antisséptico e o uso de álcool gel é mais eficaz na redução de contagem de bactérias das mãos. Neves et al. (2006) demonstraram que a adesão entre os profissionais de saúde à lavagem das mãos é inferior ao esperado, principalmente se considerarmos uma unidade de UTI neonatal onde o estudo foi realizado. Os autores reconheceram uma adesão global de 62% dos profissionais e este valor não aumentou após campanhas de higienização das mãos realizadas pelo hospital (NEVES, et al., 2006).

De acordo com Mank e Van der Lelie (2003), aqueles pacientes com neutropenia grave que receberão altas doses de quimioterápicos, ou que se submeterão à radiação corporal total encontram-se em elevado risco de desenvolver infecção. Por este motivo, têm sido tratados com medidas de isolamento para precaução. Mas, nos diferentes serviços são adotados diferentes meios para prevenção destas infecções. Durante uma revisão sistemática da literatura, obtiveram os seguintes resultados: dois estudos randomizados prospectivos demonstraram diminuição da infecção entre os pacientes submetidos a isolamento; quatro estudos não encontraram diferenças e um estudo demonstrou diminuição da mortalidade nos pacientes isolados. Os autores concluíram que há poucos estudos

a respeito do uso de medidas restritivas de isolamento e os estudos que existem se contradizem (MANK, VAN DER LELIE, 2003).

Os pesquisadores acima citados realizaram uma análise prospectiva da ocorrência de neutropenia febril e infecção por três anos, sem isolamento protetor e compararam com três anos retrospectivos ao início da pesquisa com uso de medidas de isolamento protetor ao paciente submetido ao TCTH. Colheram culturas de diferentes locais da unidade, dos quartos com filtro HEPA e sem o filtro. Nesta pesquisa, não foram encontradas diferenças significativas na ocorrência de infecção e mortalidade. Nos quartos com isolamento, foi isolado menor número de bactérias Gram-negativas. As mãos dos profissionais e acompanhantes possuíam microrganismos principalmente quando não eram adequadamente lavadas e secas e eram os mesmos microrganismos encontrados nas camas e sistema de infusão de medicamentos (MANK, VAN DER LELIE, 2003).

O uso do álcool gel diminuiu a colonização pelos microrganismos. As amostras do ar mostraram poucas diferenças entre os quartos de isolamento e sem. Não foram encontradas diferenças estatísticas na ocorrência de maior período de neutropenia, tipo de complicação infecciosa entre os dois períodos de estudo (MANK, VAN DER LELIE, 2003).

Os autores concluíram que o abandono de medidas de isolamento protetor combinado com campanhas para que os profissionais e cuidadores façam adesão à correta higienização das mãos, não aumenta o risco de infecções, mas melhora a qualidade do cuidado, diminui custos e aumenta a satisfação dos pacientes (MANK, VAN DER LELIE, 2003).

Na revisão de literatura realizada por Dadd, McMinn, Monterosso (2003), foi possível perceber que parece haver um consenso na literatura, que a rigorosa lavagem das mãos é a mais importante e eficaz proteção cautelar para pacientes submetidos ao transplante alogênico e autólogo de células-tronco. Medidas de precaução variaram amplamente, tanto na literatura pesquisada por estes autores, quanto nas informações recebidas dos diferentes centros Australianos e Norte-Americanos que participaram da pesquisa (DADD, MCMINN, MONTEROSSO, 2003).

Cada centro transplantador faz uso de medidas próprias de proteção não medicamentosa. Há divergência, nos diferentes centros quanto à utilização do filtro HEPA para os pacientes submetidos ao transplante autólogo assim como o uso de

luvas, gorro, avental e máscara para o cuidado diário deste grupo de pacientes (DADD, MCMINN, MONTEROSSO, 2003).

O uso de G-CSF tem a intenção de diminuir o período de neutropenia e consequentemente diminuir o risco de contrair infecção. Contudo, o uso do G-CSF não foi associado a uma diminuição da mortalidade (ENGELHARD, et al., 2009).

De acordo com a IDSA o uso de fatores estimuladores de granulócitos (G-CSF) tem sido estudado como terapia adjuvante à terapia antimicrobiana para os pacientes neutropênicos. Contudo, o uso do G-CSF é recomendado nos casos de pacientes febris e neutropênicos não complicados (HUGHES et al., 2002). O uso do G-CSF também deve ser considerado no caso de pacientes com neutropenia grave, infecção documentada e que não respondam bem à terapia antimicrobiana adequada (HUGHES et al., 2002). De acordo com o Engelhard et al. (2009), seu uso é controverso e a recomendação para o seu uso não pode ser feita.

Para Marrs, (2006), faz-se de grande importância que a equipe de enfermagem oriente os pacientes e seus cuidadores quanto à necessidade da lavagem frequente das mãos, principalmente antes das refeições e após o uso do banheiro; que os pacientes evitem contato com pessoas doentes; não tenham contato com fezes de animais; higiene corporal diária; higiene oral duas vezes ao dia com escova macia; uso de "swab" para higiene oral durante o período de trombocitopenia; evitar constipação intestinal ingerindo alimentação rica em fibras; alimentar-se com vegetais que possam ser bem lavados ou cozidos; carnes cozidas e evitar leites e queijos não pasteurizados. Além destas medidas, observar qualquer sinal de infecção (MARRS, 2006).

Os cateteres venosos centrais podem se tornar grandes vilões durante o tratamento nestes pacientes e são considerados responsáveis pelo aumento das infecções. Medidas de prevenção podem ser adotadas para minimizar os riscos de infecções relacionadas aos cateteres como cautela no momento da inserção, com utilização de técnica asséptica para manipulação e inserção dos mesmos; uma equipe treinada e qualificada para inserção e manutenção do cateter; troca dos sistemas de infusão rotineiramente, estabelecer protocolos de manipulação (WOLF et al., 2008; ENGELHARD, et al., 2009). De acordo com Wolf et al. (2008), o uso de antibióticos tópicos não tem sido indicado para diminuição das infecções, principalmente por selecionar bactérias resistentes.

Engelhard et al. (2009) mencionam em seu trabalho que não foram encontradas diferenças entre a utilização de curativos com gaze ou aqueles de poliuretano na inserção dos cateteres no que diz respeito à prevenção de infecção. De acordo com CDC (2000), a utilização de clorhexidina para limpeza da inserção do cateter é mais indicada devido ao seu efeito residual, mas não proíbe a utilização de outros antissépticos. Um consenso entre os autores é que o treinamento da equipe para manipular e inserir o cateter, lavagem das mãos e medidas de barreira para inserção são fundamentais para diminuição do risco de infecção relacionada a este dispositivo (WOLF et al., 2008; YOKOE et al., 2008; ENGELHARD, et al., 2009)

4.7 Tratamento do paciente neutropênico febril

De acordo com as orientações da IDSA, a administração de antimicrobianos deverá ser iniciada prontamente no paciente neutropênico e febril, pois a progressão da infecção poderá ser rápida e há grande dificuldade de distinguir o paciente com infecção daqueles que não a possuem (HUGHES et al., 2002). Não é adequado, portanto, aguardar a identificação da causa da febre para iniciar o uso do antimicrobiano. Como afirma Nucci (2002), dois terços (2/3) dos episódios febris são causados por infecções bacterianas, principalmente as infecções da corrente sanguínea.

Diferentes opiniões existem para o início da terapia antimicrobiana empírica na neutropenia febril, mas nenhuma é superior à outra em termos de diminuição da temperatura e sobrevivência dos pacientes (DINI et al., 2001).

A abordagem terapêutica antimicrobiana deve ser embasada nas condições e características clínicas dos pacientes neutropênicos febris, na epidemiologia do serviço e nas doenças de base do paciente. Por conta disso, consideram que o conhecimento da flora microbiológica local e de suas características de sensibilidade são fundamentais para o início do tratamento adequado (MENDES et al., 2007).

Em outros países, a febre é considerada como um pico de temperatura $\geq 38,3^{\circ}$ ou temperatura oral $\geq 38^{\circ}$ por uma hora. No Brasil, a temperatura axilar é a mais utilizada, sendo febre definida por temperatura axilar $\geq 37,5^{\circ}$ e esta elevação da temperatura é determinante no início do tratamento (NUCCI, MAIOLINO, 2000).

Pacientes neutropênicos afebris, mas com sinais de infecção deverão receber tratamento antibiótico empírico como se estivessem febris. Para a seleção da antibioticoterapia inicial, é importante considerar o tipo de microrganismo que mais acomete os pacientes e a susceptibilidade das bactérias aos antibióticos do hospital (DYKEWICZ, 2001). De acordo com Mendes et al. (2007), internações hospitalares recentes, o uso prévio de antimicrobianos profiláticos e terapêuticos, a doença de base, o uso dos CVC ou outros dispositivos invasivos devem ser considerados para iniciar a terapia antimicrobiana empírica.

Os cateteres ou acessos vasculares devem receber atenção especial. Dependendo do tipo de bactéria isolada, não é necessária a remoção do cateter, pois alguns grupos de bactérias respondem bem aos antibióticos. Mas, se não houver resposta ao antibiótico em 2 a 3 dias ou o túnel do cateter estiver comprometido, a remoção do mesmo poderá ser indicada (HUGHES et al., 2002). Alguns estudos referem-se ao uso de antibióticos tópicos no sítio de inserção do cateter, mas ainda não há nada conclusivo sobre o assunto (REICH et al., 2001, HUGHES et al., 2002).

As cefalosporinas têm sido os antibióticos mais usados, principalmente devido ao seu largo espectro de ação tanto para bactérias Gram-positivas quanto para Gram-negativas e também devido a sua baixa toxicidade. O uso do cefepime tem sido considerado como um antibiótico para ser usado em primeira linha devido a sua atividade superior que outros antibióticos, pois este possui a capacidade de penetrar mais rapidamente no interior das bactérias (YAHAV et al., 2007).

As orientações do IDSA são as seguintes: o início da antibioticoterapia está indicado quando o paciente está neutropênico e febril. Os antibióticos orais estão indicados para os pacientes adultos e considerados de baixo risco, enquanto o tratamento apenas com vancomicina não é indicado. No caso de usar uma única droga, dar preferência para cefepime, ceftazidima, imipenem ou meropenem. No caso do uso de duas drogas sem vancomicina fazer uso de um aminoglicosídeo como a penicilina, cefalosporina ou carbapenem. O uso da vancomicina com mais um ou dois antibióticos deve ser utilizado se houver critério para o seu uso. Neste caso, escolher cefepime ou ceftazidima ou carbapenem com vancomicina ambos os esquemas sem um aminoglicosídeo. Outra situação é o uso de uma penicilina com um aminoglicosídeo mais a vancomicina (HUGHES et al., 2002).

Ainda de acordo com a sociedade americana de doenças infecciosas, para aqueles pacientes que ficaram sem febre por 03 a 05 dias e foi identificado algum microrganismo, é importante ajustar a terapia com a droga apropriada para o resultado da cultura e antibiograma. Se não houve identificação de nenhum agente, e o paciente foi considerado de baixo risco e não há complicações até o momento, continuar com a mesma droga. Se o paciente foi considerado de risco elevado inicialmente, mas não houve complicações subsequentes, continuar com o uso da mesma droga intravenosa (HUGHES et al., 2002).

Para aqueles pacientes que mantiveram o quadro febril nos primeiros 3 a 5 dias, a terapia deverá ser reavaliada no terceiro dia. Se não houver complicações clínicas, manter os mesmos antibióticos. É recomendado parar o uso de vancomicina caso não encontrem microrganismos. Se houver progressão da doença infecciosa, mude os antibióticos. Se o paciente persistir febril depois de 05 dias, considerar a adição de uma droga antifúngica (HUGHES et al., 2002). Ou seja, a reavaliação da terapia empírica se faz necessária após as primeiras 48-72 horas, variando de acordo com a gravidade do caso (MENDES, SAPOLNIK, MENDONÇA, 2007).

A duração do tratamento com antibióticos deverá ser mantida por até 48 horas desde que o paciente esteja com contagem de neutrófilos maior que $500/\text{mm}^3$ e afebril. Caso o paciente tenha contagem de neutrófilos menor que $500/\text{mm}^3$ e não houver complicações subsequentes, manter o antibiótico até que o paciente fique afebril por mais 5 a 7 dias. Se a febre persistir no terceiro dia e a contagem de neutrófilos estiver maior que $500/\text{mm}^3$, parar o tratamento 04 a 05 dias depois de a contagem aumentar. Se a contagem estiver menor que $500/\text{mm}^3$, mude a terapia e continue com o tratamento por mais 02 semanas, reveja e considere parar o tratamento no caso de não encontrar evidência de infecção (HUGHES et al., 2002).

Em uma revisão de literatura, na qual foram analisados estudos randomizados que comparavam o uso de cefepime com diferentes β -lactâmicos, foi identificada maior mortalidade nos pacientes neutropênicos febris os quais fizeram uso de cefepime, se comparados com o uso de outros antibióticos [1,42 (IC:1,09-1,89) $p=0,009$] (YAHAV et al., 2007).

Em outro estudo, randomizado, prospectivo, foi analisada a ação da piperacilina mais tazobactam versus o uso de ceftazidime no tratamento de 219 pacientes neutropênicos febris com leucemia ou que se submeteram ao transplante

autólogo de células-tronco periféricas. A resposta observada ao tratamento antibiótico de primeira linha foi similar nos dois grupos (55% para o grupo I que tratou com ceftazidima e 53% no grupo II que tratou com piperacilina mais tazobactam). As causas de febre foram similares nos dois grupos (infecção microbiologicamente documentada 36 e 34% nos grupos I e II respectivamente). Um paciente morreu em cada grupo, por infecção. O estudo concluiu que a piperacilina mais tazobactam é tão efetiva quanto ceftazidima no tratamento do paciente febril, e a primeira é mais tolerada pelos pacientes. Os custos relativos ao tratamento dos dois grupos foram similares (HARTER et al., 2006).

O uso de antivirais só está indicado com a documentação clínica e laboratorial de presença de infecção viral (HUGHES et al., 2002).

A tentativa de se identificar o agente etiológico da infecção em questão deve ser mantida por meio de exames microbiológicos e sorológicos, para que desta forma, a melhor terapia seja iniciada (MENDES, SAPOLNIK, MENDONÇA, 2007).

De acordo com Aguillar-Guisado et al. (2009), a terapia empírica antifúngica tem sido amplamente utilizada nos pacientes neutropênicos com febre persistente por mais de 96 horas após a adequação da terapia antibiótica. Contudo, estes autores realizaram um estudo que avaliou a indicação do início do tratamento antifúngico empírico seguindo critérios de risco associado à febre persistente e correlacionaram com o aumento da mortalidade relacionada à ocorrência de infecção fúngica invasiva.

Neste estudo 66 pacientes (19%) apresentaram episódios de febre persistente, entre eles apenas 26 receberam terapia antifúngica empírica por apresentarem associados à febre os seguintes critérios: a) choque séptico ou sepse grave; b) focos infecciosos como pulmão, Sistema Nervoso Central (SNC), seios da face, infecção cutânea e abdominal e c) avaliação clínica de risco. Na pesquisa não foram registrados episódios de infecção fúngica invasiva nos pacientes que não receberam terapia antifúngica empírica. Entre os pacientes que receberam tratamento antifúngico, apenas 06 desenvolveram infecção fúngica invasiva e não determinou aumento da mortalidade entre estes pacientes. Os autores sugerem que é importante associar os critérios de risco descritos à febre persistente para o início da terapia antifúngica empírica, pois desta maneira evita-se o uso indiscriminado de antifúngicos e seus riscos associados (AGUILAR-GUISADO et al., 2009).

Além do uso de antimicrobianos para o tratamento das infecções, têm sido utilizadas drogas que possam melhorar a imunidade do paciente, no intuito de diminuir o período de neutropenia. A droga mais comumente utilizada tem sido o fator estimulador de granulócitos (G-CSF) que tem ação sobre as células precursoras da medula óssea, aumentando o número de granulócitos e neutrófilos (MENDES, SAPOLNIK, MENDONÇA, 2007).

5 RESULTADOS

5.1 Da População

5.1.1 Características da população

Foram analisados 115 transplantes em 111 pacientes, 04 pacientes foram submetidos a 02 procedimentos no período. Cada transplante foi considerado como um caso isolado, não havendo associação entre os procedimentos.

Entre estes, 49 pacientes eram do sexo feminino (44,1%) e 62 pacientes do sexo masculino (55,8%). Em relação à cor da pele, 83 pacientes declararam ser de cor branca (74,7%), 15 pacientes negros (13,5%) e 13 pardos (11,7%). A idade mínima encontrada foi de 08 anos na data da internação, e máxima de 69 anos, com uma média de 43 anos e mediana de 47. A variação de idade pode ser observada no gráfico abaixo.

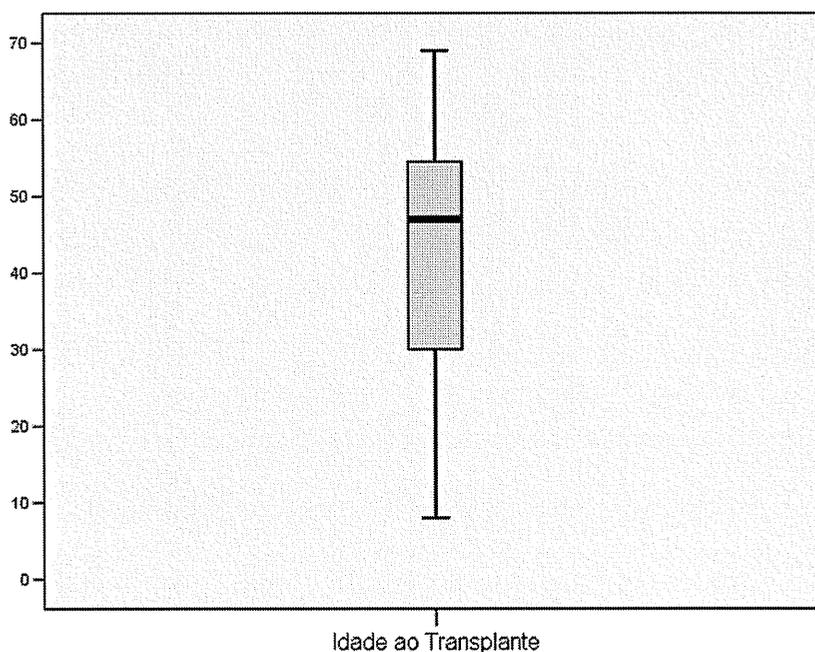


Gráfico 1: Idade dos pacientes na internação

O tempo de espera entre a mobilização e o internamento foi em média de 46 dias, com uma espera mínima de 13 e máxima de 252 dias. Metade da população analisada aguardou até 35 dias.

A maioria dos pacientes (52,2%) tinha como diagnóstico o Mieloma Múltiplo. O segundo diagnóstico mais comum foi o Linfoma de Hodgkin, em 26,1% dos pacientes. Estes dados podem ser observados na Tabela 1:

Tabela 1 - Frequência das doenças tratadas no Serviço de TMO HU/UFJF

Doenças	Frequência	Percentage
	a	m
Mieloma Múltiplo	60	52,2
Linfoma de Hodgkin	32	27,8
Linfoma Não Hodgkin	18	15,7
Neuroblastoma	2	1,7
Leucemia Mielóide Aguda	3	2,6
Total	115	100

Fonte: Dados coletados dos prontuários dos pacientes do TMO HU/UFJF período 2004/2009

O Serviço de Transplante de Medula Óssea do HU/UFJF recebe pacientes de diferentes estados do Brasil e de diferentes municípios de Minas Gerais. No período do levantamento das informações nos prontuários, 88 pacientes residiam em Minas Gerais, 17 pacientes no Espírito Santo, 08 pacientes no Rio de Janeiro, 01 paciente no Mato Grosso e 01 paciente no Pará.

A renda familiar foi declarada por 85 pacientes. A média encontrada foi de 4,7 salários mínimos, com mediana de 04 salários, renda mínima de 01 salário e máxima de 20 salários mínimos.

O nível de escolaridade mais frequentemente observado na nossa população foi o nível fundamental incompleto. A escolaridade encontrada está descrita na Tabela 2.

Tabela 2 - Nível de escolaridade dos pacientes submetidos ao TMO – HU/UFJF

Escolaridade	Frequência	Porcentagem
Analfabeto	2	1.8
Fundamental Incompleto	34	30.1
Fundamental Completo	14	12.4
Médio Incompleto	9	8.0
Médio	23	20.4
Superior Incompleto	7	6.2
Superior	24	21.2
Total	113	100.0
Não declarado	2	1.7
Total	115	100.0

Fonte: Dados coletados dos prontuários dos pacientes do TMO HU/UFJF período 2004/2009

Dos casos analisados, 19 (16,5%) desenvolveram infecção e fizeram uso de antibiótico nos 06 meses anteriores à internação.

Mais de um terço dos pacientes (34,8%) apresentavam outras doenças no momento da internação. Dentre estas, as mais frequentes foram: hipertensão arterial sistêmica (20%), diabetes mellitus (4,3%), hipertensão e diabetes (6,1%).

Foi possível obter o estado nutricional de 109 pacientes¹. Entre estes, 62 encontravam-se em estado nutricional adequado² (53,9%), 43 pacientes apresentavam-se acima do peso adequado (39,4%) e quatro pacientes (3,7%) encontravam-se abaixo do peso³. Entre os pacientes acima do peso, 27 apresentavam sobrepeso⁴ (24,7%) e 16 pacientes estavam obesos⁵ (14,6%).

Durante o período de internação, a perda de peso foi comum na maioria dos pacientes (80%). A perda média foi de 2,1kg e a perda máxima foi de 25kg.

¹ Estado nutricional estabelecido pela nutricionista do serviço de Transplante de Medula Óssea do HU/UFJF

² Estado nutricional adequado com IMC de 18,5 a 24,9

³ Estado nutricional abaixo do peso ideal IMC abaixo de 18,5

⁴ Excesso de peso corporal com IMC de 25 a 29,9

⁵ Excesso de peso corporal com IMC >30

5.1.2 Do período de internação

Os protocolos mais utilizados no período de condicionamento estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3 – Esquema quimioterápico utilizados no condicionamento

Esquema de quimioterápicos no condicionamento	Frequência (n)	Porcentagem
CBV ⁶	48	41,7
Melfalan	60	52,2
BEAM ⁷	5	4,3
Outros	2	1,7
Total	115	100

Fonte: Dados coletados dos prontuários dos pacientes do TMO HU/UFJF período 2004/2009

Os pacientes receberam um cateter venoso central (CVC) na sua admissão na unidade de internação, exceto aqueles que possuíam um cateter semi-implantado tunelizado. Os pacientes, com cateter totalmente implantado, tiveram os mesmos inativados e submetidos ao implante de um cateter semi-implantado não tunelizado (Tabela 4)

Tabela 4 - Frequência do uso de cateter venoso central

Tipo de cateter	Frequência	Porcentagem
Dúpla lúmen não-tunelizado	95	82,6
Dúpla lúmen não-tunelizado + totalmente implantado	15	13,0
Dúpla lúmen tunelizado, semi-implantado	5	4,3
Total	115	100

Fonte: Dados coletados dos prontuários dos pacientes do TMO HU/UFJF período 2004/2009

O tempo médio de uso de cateter foi de 22 dias, com um tempo mínimo de 11 dias para o cateter venoso não tunelizado e máximo de 150 dias para o cateter venoso semi-implantado tunelizado. Metade da população analisada permaneceu com o CVC não tunelizado por até 19 dias.

⁶ CBV: Ciclofosfamida, Carmustina e Etoposide

⁷ BEAM: Carmustina, Etoposide, Citarabina e Melfalan

Trinta e três pacientes utilizaram mais de um procedimento invasivo, ou seja, além do cateter venoso central semi implantado, cuja descrição está na Tabela 5.

Tabela 5 - Procedimentos invasivos no período de internação

Procedimentos invasivos	Frequência	Porcentagem
Cateter totalmente implantado	15	10,4
Acesso venoso periférico	10	8,6
Cateter nasogástrico	2	1,7
Cateter vesical	2	1,7
Mais que 03 procedimentos	3	1,7
Dissecção venosa	1	0,9
Total	33	25
Sem outros procedimentos invasivos	86	75
Total	115	100

Fonte: Dados coletados dos prontuários dos pacientes do TMO HU/UFJF período 2004/2009

O início da neutropenia se deu em média a partir do dia (D) +2 do tratamento, sendo o mais precocemente no D -2 e mais tardiamente no D +6. O fim da neutropenia ocorreu em média no D +12, sendo no mínimo no D +8 e no máximo no D +25. O tempo de neutropenia variou de 04 a 25 dias, com uma média e mediana de 09 dias. Nove pacientes não apresentaram a enxertia das células (7,8%) e foram a óbito durante o tratamento por diferentes causas. Os pacientes portadores de mieloma múltiplo tiveram um período de neutropenia menor que os pacientes com outras doenças, com uma média e mediana próxima de 07 dias. Os pacientes com linfoma de Hodgkin e leucemia mielóide aguda apresentaram uma média de 13 dias de neutropenia com mediana de 12 e 13 dias respectivamente.

Ao término do tratamento, 103 pacientes tiveram alta hospitalar (89,6%) e 11 pacientes morreram durante a internação (9,5%) por diferentes causas. Três pacientes (2,6%) morreram em até um mês após a alta em decorrência de complicações do próprio transplante, perfazendo uma mortalidade relacionada ao procedimento de 12,1%.

Todos os pacientes fizeram uso de fator estimulador de granulócitos (G-CSF) com o intuito de diminuir o período de neutropenia. A média de uso do G-CSF foi de 10 dias, com um uso mínimo de 05 dias e máximo de 26 dias. A via mais utilizada para administração do G-CSF foi a endovenosa. Um total de 14 pacientes recebeu a medicação por via subcutânea (12,2%).

Quanto à toxicidade relacionada à quimioterapia, a diarreia foi a toxicidade mais comum no período de internação, tendo ocorrido em 74 pacientes (65,3%).

A maioria dos pacientes apresentou mucosite durante o período de internação (52,2%). A frequência do grau de mucosite apresentada pelos pacientes está descrito na Tabela 6.

Tabela 6 – Frequência do Grau de mucosite

Grau de mucosite	Frequência	Porcentagem
Não desenvolveram mucosite	55	47,8
Grau I	25	21,7
Grau II	19	16,5
Grau III	14	12,2
Grau IV	2	1,7
Total	115	100

Fonte: Dados coletados dos prontuários dos pacientes do TMO HU/UFJF período 2004/2009

A síndrome de obstrução sinusoidal esteve presente em 06 pacientes (5,2%). Um total de 15 (quinze) pacientes apresentaram complicações pulmonares durante o período de internação (13,0%). Um paciente desenvolveu hemorragia gástrica como toxicidade gastrintestinal.

O tempo médio de internação foi de 21 dias e mediana de 20 dias, com um mínimo de 11 dias e máximo de 79 dias.

5.2 As células-tronco utilizadas no transplante

Cento e treze transplantes (98,3%) tiveram como fonte as células-tronco hematopoéticas periféricas. Dois transplantes tiveram como fonte as CTH oriundas tanto da medula óssea quanto de CTH periféricas mobilizadas.

Não foi possível obter o número de células infundidas nos pacientes submetidos ao TCTH, pois não foi encontrado o registro fidedigno destes dados.

Foi possível obter análise de 114 culturas das bolsas infundidas nos pacientes. A presença de positividade das culturas realizadas do conteúdo das bolsas demonstra a contaminação durante o processo de manipulação das células. As amostras foram colhidas imediatamente após a infusão das células. Entre as culturas analisadas, 24 bolsas (21,9%) apresentaram culturas positivas para

diferentes microrganismos, das quais 22 tiveram crescimento de um tipo de microrganismo, 01 com crescimento de 02 microrganismos diferentes (sendo positividade para *S. aureus* e *Staphylococcus* coagulase negativa) e 01 bolsa com 04 microrganismos diferentes (positividade para *S. aureus*, *Staphylococcus* coagulase negativa, *Staphylococcus alfa hemolitycus*, *Bacillus* sp.) . (Tabela 7)

Tabela 7 - Frequência dos principais microrganismos provenientes de culturas das bolsas de células-tronco hematopoéticas

Microrganismo	Número de Casos	Percentagem
Bactérias Gram-positivas		
<i>Staphylococcus</i> sp. coag. neg.	14	50,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	21,4
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	3,5
Total	21	75,0
Bactérias Gram-negativos		
<i>Escherichia coli</i>	1	3,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	3,5
<i>Bacillus</i> sp.	1	3,5
Não fermentadores		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	7,0
Bacilo Gram-negativo não fermentador não identificado	2	7,0
Total	07	25,0
Total	28	100

Fonte: Dados coletados dos prontuários dos pacientes do TMO HU/UFJF período 2004/2009

Entre os pacientes que tiveram positividade nas bolsas de células-tronco hematopoéticas, 48% apresentaram infecções no período de internação ($p=0,490$).

5.3 Ocorrência de infecção

Dos 115 casos analisados, 112 (97,4%) apresentaram febre durante o período de internação. O tempo médio de duração da febre foi de 08 dias com uma mediana de 07 dias. O menor período de duração da febre foi de 01 dia e o máximo de 39 dias.

A frequência da classificação da febre apresentada pelos pacientes no período de internação está descrita na Tabela 8.

Tabela 8 - Classificação da febre entre os pacientes submetidos ao TMO

Tipo de Febre	Frequência	Porcentagem
Não apresentou febre	3	2,6
Febre de origem indeterminada	34	29,6
Microbiologicamente documentada	64	55,7
Clinicamente documentada	10	8,7
Sepse	4	3,5
Total	115	100,0

Fonte: Dados coletados dos prontuários dos pacientes do TMO HU/UFJF período 2004/2009

Dos 112 casos que desenvolveram febre, em 80 foi identificada a sua origem.

A documentação da infecção ocorreu em média no D +4 do tratamento, sendo a mais precocemente identificada no D 0 (zero) e mais tardiamente no D +9 do tratamento.

Durante o período de internação, todos os pacientes, em todos os transplantes fizeram uso de aciclovir profilaticamente. Treze pacientes fizeram uso de antibiótico profilático (ciprofloxacino – 12 e sulfametoxazol+trimetopim – 01). Dois pacientes (1,7%) fizeram uso de antifúngico profilático, sendo o fluconazol o agente de escolha.

O tratamento de primeira linha para a neutropenia febril teve como antimicrobiano de escolha o cefepime, sendo que todos os pacientes que apresentaram febre fizeram uso deste medicamento. Quase metade dos pacientes (47,8%) fez uso de vancomicina no período de internação. Demais antimicrobianos não foram tão frequentes. Os antimicrobianos usados no serviço estão descritos na Tabela 9.

Tabela 9 - Frequência do uso de anti-microbiano

Antimicrobiano	Frequência	Porcentagem
Cefepime	112	97,4
Vancomicina	55	47,8
Ciprofloxacino	17	14,8
Metronidazol	14	12,2
Meropenem	13	11,3
Amicacina	7	6,1
Imipenem	7	6,1
Amoxicilina	4	3,5
Cefalotina	3	2,6
Polimixina B	3	2,6
Piperacilina + Tazobactam	2	1,7
Ampicilina	2	1,7
Clindamicina	2	1,7
Ceftazidima	2	1,7
Claritromicina	1	0,9
Sulfa+trimetopim	1	0,9
Cefalexina	1	0,9

Fonte: Dados coletados dos prontuários dos pacientes do TMO HU/UFJF período 2004/2009

O tempo médio de tratamento antibiótico foi de 11 dias, com mediana de 10 dias. O tempo mínimo de uso de antibiótico foi de 03 dias e máximo de 40 dias. O uso de antibióticos por um tempo inferior a 07 dias em alguns pacientes foi justificado pela “pega da medula” e *performance status* melhorada, seguido da alta, com complementação do esquema antibiótico, quando necessário, por via oral.

A maioria dos pacientes não fez uso de tratamento antifúngico (64,3%). Na Tabela 10 estão descritos os principais antifúngicos utilizados.

Tabela 10 – Frequência do tratamento fúngico

Tratamento fúngico	Frequência	Porcentagem
Nenhum	74	64,3
Fluconazol	18	15,6
Anfotericina	17	14,7
Fluconazol e Anfotericina	6	5,2
Total	115	100

Fonte: Dados coletados dos prontuários dos pacientes do TMO HU/UFJF período 2004/2009

5.3.1 Positividade nas Hemoculturas

Foram colhidas amostras de sangue para realização de hemoculturas dos pacientes que apresentaram febre para avaliar possível ocorrência de infecção. Entre as culturas analisadas, foram obtidos resultados positivos para algum tipo de microrganismo em 56 pacientes na primeira hemocultura. Dentre estas, 07 culturas apresentaram crescimento de 02 microrganismos diferentes.

Uma nova série de hemoculturas em alguns pacientes, segundo critérios estabelecidos no protocolo, entre as hemoculturas colhidas, 11 culturas apresentaram positividade, sendo que entre estas 04 pacientes apresentaram cultura positiva para um novo microrganismo sem ser aquele encontrado na primeira hemocultura.

Na Tabela 11 estão descritos os microrganismos isolados na primeira e segunda hemocultura por paciente.

Tabela 11 – Frequência dos microrganismos isolados em hemoculturas por paciente

Microrganismo	Nº de Casos Primeira Hemocultura	%	Nº de Casos Segunda Hemocultura	%	Nº Total de pacientes	% Total
Bactérias Gram-positivas						
<i>S. coagulase negativa</i>	23	20,0	3	2,6	23	20,0
<i>S. aureus</i>	9	7,8	5	4,3	11	9,5
<i>Streptococcus alfa haemolyticus</i>	1	0,9	-	-	1	0,9
<i>Total</i>	32	27,8	8	6,9	34	29,5
Bactérias Gram-negativas						
-Família enterobactériacea						
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	11,3	-	-	13	11,3
<i>Escherichia coli</i>	5	4,3	1	0,9	6	5,2
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	4,3	-	-	5	4,3
<i>Serratia marcescens</i>	1	0,9	-	-	1	0,9
- Não fermentadores						
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	1,7	-	-	2	1,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	2,6	-	-	3	2,6
BGN não fermentador não identificado	-	-	1	0,9	1	0,9
<i>Total</i>	29	25,2	2	1,7	31	26,9
Fungos						
<i>Candida parapsilosis</i>	1	0,9	1	0,9	1	0,9
<i>Total</i>	1	0,9	1	0,9	1	0,9
Total	62	53,9	11	10,4	66	57,3

Fonte: Dados coletados dos prontuários dos pacientes do TMO HU/UFJF período 2004/2009

Um total de 66 pacientes apresentou positividade em suas hemoculturas. Entre as hemoculturas positivas, o microrganismo mais comumente isolado foi *Staphylococcus coagulase negativa* em 23 casos (34,8%), seguido por *Klebsiella pneumoniae* em 13 (19,6%) e por *Staphylococcus aureus* em 11 pacientes (16,6%).

Foram realizadas novas culturas em diferentes sítios nos pacientes com febre persistente ou que se apresentavam clinicamente instáveis, ou quando havia suspeita de foco infeccioso. Das culturas analisadas, 36 foram positivas, das quais 30 apresentaram crescimento de 01 microrganismo e 03 com 02 microrganismos e 01 com 03 microrganismos simultaneamente. Na Tabela 12, estão descritos os principais sítios de ocorrência de positividade das culturas.

Tabela 12 - Positividade por tipo de microrganismo nos diferentes sítios de coleta por paciente

Sítio de coleta	Microrganismo	Ocorrência
Escarro	Bactérias Gram-positivas	
	<i>Streptococcus alfa haemolyticus</i>	2
Pele	Fungos	
	<i>Fusarium</i>	1
	Bactérias Gram-positivas	
	<i>S. aureus</i>	4
	<i>S. coag. neg.</i>	1
	<i>Enterococcus faecalis</i>	1
	Micobactéria	
	<i>Micobacterium tuberculosis</i>	1
Mucosa Oral	Fungos	
	<i>Candida albicans</i>	8
Urina	Bactérias Gram-positivas	
	<i>Enterococcus faecalis</i>	2
	Bactérias Gram-negativas	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
	<i>Escherichia coli</i>	4
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
Inserção do cateter	Bactérias Gram-positivas	
	<i>S. coag. neg.</i>	4
	<i>S. aureus</i>	4
	<i>Enterococcus faecalis</i>	1
Fezes	Protozoários	
	<i>Cryptosporidium</i> spp.	2
	<i>Isopora</i> spp.	1
	<i>Strongyloides stercoralis</i>	2
	Bactérias Gram-negativas	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
Total		41

Fonte: Dados coletados dos prontuários dos pacientes do TMO HU/UFJF período 2004/2009

Foram realizadas 48 culturas provenientes das pontas dos cateteres, entre estas 19 foram positivas, sendo que 16 apresentaram desenvolvimento de 01 microrganismo e 03 com 02 microrganismos, sendo 01 paciente com crescimento de *Staphylococcus coagulase negativa* e *Acinetobacter baumannii*, outro paciente *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus coagulase negativa* e um terceiro com positividade para *Escherichia coli* e *Streptococcus* spp. (Tabela 13)

Tabela 13 – Frequência dos microrganismos em cultura de ponta de cateter por paciente

Microrganismo	Número de Casos	Percentagem
Bactérias Gram-positivas		
<i>Staphylococcus coag. neg.</i>	13	59,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	18,1
<i>Streptococcus spp.</i>	2	9,0
Bactérias Gram-negativas		
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	4,5
<i>Escherichia coli</i>	1	4,5
Não fermentadores		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	4,5
Total	22	100

Fonte: Dados coletados dos prontuários dos pacientes do TMO HU/UFJF período 2004/2009

5.3.2 Apresentação da infecção

A ocorrência de infecção foi semelhante durante os primeiros anos de funcionamento da unidade de transplante de medula óssea, tendo ocorrido um pico no ano de 2007 e queda a partir do ano de 2008. Os dados referentes ao ano de 2009 são até o mês de outubro. A frequência de infecção por ano pode ser observada no Gráfico 2.

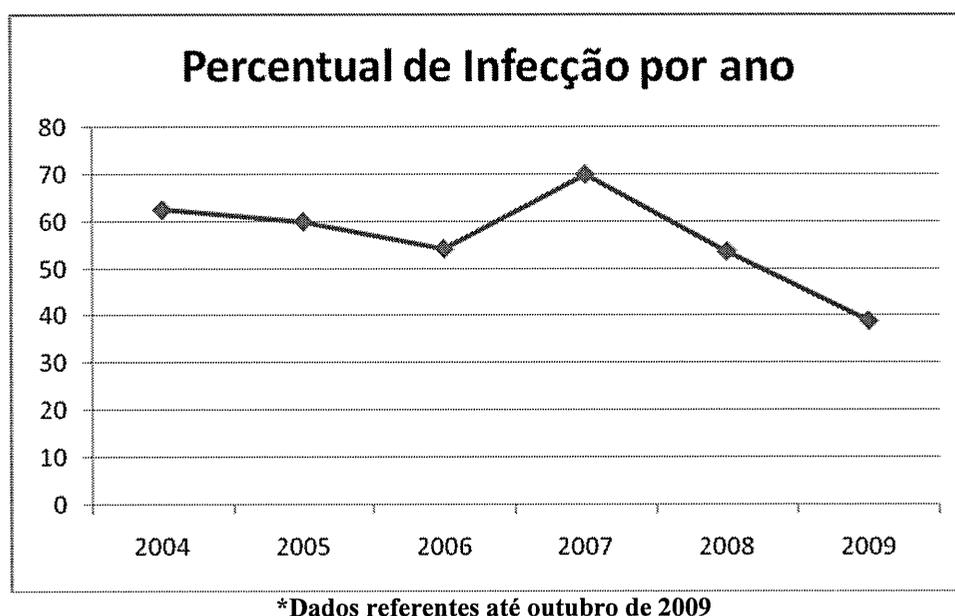


Gráfico 2 - Frequência de infecção por ano na unidade de TMO HU/UFJF

Um total de 104 microrganismos diferentes foi encontrado nas culturas em diferentes pacientes. Os microrganismos mais frequentemente encontrados foram: *Staphylococcus coagulase negativa*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*, respectivamente nesta ordem. A frequência dos microrganismos está descrita na Tabela 14.

Tabela 14 - Descrição das positivities de acordo com o microrganismo encontrado por paciente

Microrganismos	Frequência	Porcentagem
Bactérias Gram-positivas		
<i>S. sp. coagulase negativa</i>	27	24,3
<i>S. aureus</i>	15	13,0
<i>Streptococcus spp.</i>	3	2,6
<i>Streptococcus alfa haemolyticus</i>	2	1,7
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	2,6
<i>Total</i>	51	44,3
Bactérias Gram-negativas		
Família Enterobacteriaceae		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14	12,1
<i>Escherichia coli</i>	10	9,7
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	4,3
<i>Serratia marcescens</i>	1	0,9
Não Fermentadores		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	4,3
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	1,7
BGN não fermentador	1	0,9
<i>Total</i>	38	33,0
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	0,9
Protozoários		
<i>Cryptosporidium spp.</i>	2	1,7
<i>Isospora spp.</i>	1	0,9
<i>Strongyloides stercoralis</i>	03	2,6
<i>Total</i>	06	5,8
Fungos		
<i>Candida parapsilosis</i>	1	0,9
<i>Candida albicans</i>	6	5,2
<i>Fusarium spp.</i>	1	0,9
<i>Total</i>	08	6,9
Total	104	100

Fonte: Dados coletados dos prontuários dos pacientes do TMO HU/UFJF período 2004/2009

Foram descritos 78 pacientes com sítios primários de infecção ou colonização de acordo com a presença de culturas positivas ou identificação clínica de infecção (Tabela 15).

Tabela 15 – Identificação de foco primário de infecção ou colonização por paciente

Classificação da Infecção	Frequência	Porcentagem
Infecção relacionada ao cateter	27	23,4
Colonização do Cateter	19	16,5
Infecção oral	12	10,4
Infecção pulmonar	6	5,2
Infecção da corrente sanguínea não relacionada ao cateter	4	3,4
Infecção cutânea	4	3,4
Infecção urinária	3	2,6
Colonização de outros sítios	1	0,9
Infecção fúngica sistêmica	1	0,9
Infecção vaginal por Candida	1	0,9
Total	78	67,7
Nenhum tipo de infecção ou colonização	35	30,4*
Casos não determinados	02	4,3*
Total	115	

* Percentual em relação a 115

Fonte: Dados coletados dos prontuários dos pacientes do TMO HU/UFJF período 2004/2009

Dois pacientes apresentaram culturas positivas nas duas vias do cateter. Contudo, não foi possível determinar presença de infecção relacionada ao cateter ou apenas colonização do mesmo, devido à ausência de cultura de sangue periférico e da observação do tempo de crescimento das colônias. Na tabela acima, estes pacientes estão descritos como *casos não determinados*.

Quarenta pacientes apresentaram um segundo foco de infecção ou colonização, conforme descrito na Tabela 16.

Tabela 16 – Identificação de foco secundário de infecção ou colonização por paciente

Classificação da Infecção	Frequência	Porcentagem
Infecção oral	12	10,4
Colonização do cateter	11	9,5
Infecção pulmonar	4	3,4
Infecção relacionada ao cateter	3	2,6
Infecção intestinal	4	3,4
Infecção urinária	2	1,7
Infecção fúngica sistêmica	1	0,9
Infecção da corrente sanguínea não relacionada ao cateter	1	0,9
Infecção vaginal por <i>Candida</i>	1	0,9
Colonização de outros sítios	1	0,9
Total	40	29,5
Nenhum foco	75	70,5
Total	115	100

Fonte: Dados coletados dos prontuários dos pacientes do TMO HU/UFJF período 2004/2009

Considerando o primeiro e o segundo foco, em 63 casos foi observado o desenvolvimento de infecção (54,8%). Entre estes pacientes 08 apresentaram exclusivamente infecção oral e 01 infecção vaginal por *Candida albicans*.

A colonização em diferentes sítios foi determinada em 32 casos (27,8%). Três pacientes apresentaram três diferentes focos de infecção, sendo 01 relacionada ao cateter, infecção intestinal e infecção oral (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, e *Candida albicans* respectivamente), outro desenvolveu pneumonia, infecção urinária e infecção relacionada ao cateter e o último apresentou infecção relacionada ao cateter, pneumonia e infecção de foco abdominal.

Após a análise dos dois sítios de infecção ou colonização, 02 pacientes ainda não puderam ser classificados quanto à presença de foco de infecção ou se tratava apenas de colonização. Na análise dos resultados, estes pacientes não foram considerados.

5.3.3 Fatores associados à infecção

Com a intenção de verificar associações entre as diferentes variáveis e a ocorrência de infecção, foram analisadas as características da população e a ocorrência de infecção, como: sexo, cor, estado nutricional, idade, renda familiar, escolaridade, perda de peso, presença ou não de comorbidades associadas e doença de base (Tabela 17).

Tabela 17 – Características da população e ocorrência de infecção

Características da população	Total	Presença de infecção	%	P
Sexo				
Feminino	49	30	61,2	0,305
Masculino	64	33	51,6	
Cor				
Branca	83	47	56,6	0,952
Parda	17	7	53,8	
Negra	13	9	52,9	
Estado Nutricional				
Baixo Peso	10	7	70,0	0,484
Eutrófico	61	35	57,4	
Acima do peso	42	21	50,0	
Doenças de Base				
Mieloma Múltiplo	60	32	53,3	0,512*
Linfomas	48	27	56,3	
Outros	5	4	80,0	
Comorbidades				
Presente	40	26	65,0	0,143
Ausente	73	37	50,7	
Tipo de comorbidade				
Nenhuma	72	36	50,0	0,107*
Hipertensão Arterial	23	12	52,2	
Diabetes mellitus	5	5	100	
Hipertensão e Diabetes	7	5	71,4	
Outras	6	5	83,3	
Infecção prévia ao TMO				
Presente	18	12	66,7	0,309
Ausente	95	51	53,7	

Fonte: Dados coletados dos prontuários dos pacientes do TMO HU/UFJF período 2004/2009

* Realizado Teste Fisher, demais resultados teste qui-quadrado

Não foi encontrada associação entre sexo ou cor e a presença de infecção.

Não foi verificada diferença estatística significativa entre estado nutricional e infecção. Mas cabe ressaltar que 70% dos pacientes abaixo do peso (sete) desenvolveram infecção. Os pacientes com estado nutricional adequado e aqueles acima do peso apresentaram valores semelhantes de episódios de infecção.

A presença de comorbidades não foi associada à presença de infecção, mas os pacientes com doenças associadas apresentaram maior proporção de infecção que aqueles sem, principalmente os portadores de diabetes mellitus.

Não houve diferença significativa no surgimento de infecção nos diferentes tipos de doença de base, sendo que os pacientes portadores de mieloma múltiplo foram os que desenvolveram menos infecções, seguido pelos pacientes portadores de linfoma. Pacientes portadores de outras patologias como leucemia mielóide aguda e neuroblastoma desenvolveram mais infecções.

Os pacientes que fizeram uso de antibiótico e tiveram infecção nos 06 meses anteriores ao transplante pareceram ser mais frequentemente acometidos por infecção no período de internação que aqueles sem infecção prévia ao internamento, mas não foi verificada associação estatisticamente significativa.

O teste T foi utilizado para análise de variáveis numéricas, a seguir estão descritos os resultados.

Não observamos relação entre a idade dos pacientes na época da realização do transplante e o episódio de infecção ($p=0,332$).

A renda familiar também não esteve associada com o surgimento de infecção ($p=0,221$).

A ocorrência de infecção foi semelhante nos pacientes em relação aos diferentes níveis de escolaridade (Nível fundamental: 56%; Nível Médio: 53,1%; Nível superior: 58,6%, $p=0,911$).

Outras associações foram realizadas com o intuito de analisar a relação do desenvolvimento de infecção, com alguns fatores, principalmente aqueles relacionados ao período de internação como: medicações utilizadas no condicionamento, o tipo de cateter utilizado, a presença ou não de um segundo procedimento invasivo além do cateter venoso central, a toxicidade relacionada à quimioterapia, entre outros. Na Tabela 18 estão descritos os fatores e a presença de infecção no período de internação.

Para a análise dos dados categóricos, foi utilizado o teste qui-quadrado e quando necessário o teste de Fisher. Para as variáveis numéricas foi usado o teste T. Os resultados estão demonstrados a seguir.

Tabela 18 – Fatores associados à infecção no período de internação

Características analisadas	Total	Presença de infecção	%	p
Medicações do Condicionamento				
CBV	46	25	54,3	0,579*
Melfalan	59	32	54,2	
BEAM	6	5	83,3	
Outros	2	1	50,0	
Tipo de Cateter				
Dúplo lumen não tunelizado	93	54	58,1	0,418
Dúplo lumen tunelizado	5	3	60,0	
Totalm. implantado + Duplo lumen não tunelizado	15	6	40,0	
Outros procedimentos invasivos				
Presente	30	20	66,7	0,160
Ausente	83	43	51,8	
Mucosite				
Presente	59	39	66,1	0,021
Ausente	54	24	44,4	
Grau de mucosite				
Grau I	23	11	45,8	0,012*
Grau II	19	14	73,7	
Grau III	14	12	85,7	
Grau IV	2	2	100,0	
Diarréia				
Presente	73	39	52,7	0,369
Ausente	38	24	61,5	
Síndrome de obstrução sinusoidal				
Presente	6	4	66,7	0,692*
Ausente	107	59	55,1	
Complicações Pulmonares				
Presente	15	14	93,3	0,002*
Ausente	98	49	50,0	
Antibiótico Profilático				
Presente	13	6	46,2	0,459
Ausente	100	57	57,0	

Fonte: Dados coletados dos prontuários dos pacientes do TMO HU/UFJF período 2004/2009

* Realizado teste Fisher, demais resultados teste qui-quadrado

Não foi verificada associação entre o protocolo quimioterápico utilizado e a presença de infecção, mas os pacientes que foram submetidos ao protocolo *BEAM*,

pareceram apresentar mais infecções que os que foram submetidos a outros tipos de protocolos.

O uso de diferentes tipos de cateter venoso central não foi associado à presença de infecção. Mas os pacientes com presença de cateter totalmente implantado pareceram ter desenvolvido menos infecções que aqueles com outros tipos de cateteres.

A presença de mucosite e de complicações pulmonares durante o período de internação foi significativo para a ocorrência de infecção. Os pacientes que desenvolveram os maiores graus de mucosite (III e IV) foram aqueles que mais desenvolveram infecção.

Os pacientes que desenvolveram complicações pulmonares durante o período de internação estiveram significativamente associados ao acometimento por infecção.

A ocorrência de diarreia e a presença de síndrome de obstrução sinusoidal (SOS) não foram associadas ao surgimento de infecção, mas os pacientes que apresentaram SOS pareceram desenvolver mais infecção.

Os pacientes que receberam o fator estimulador de granulócitos (G-CSF) por via subcutânea aparentemente desenvolveram mais infecções que aqueles que receberam por via endovenosa, mas não foi identificada diferença estatística (64,2% *versus* 52,1%, $p=0,528$). A via de administração desta droga não esteve associada ao tempo de neutropenia ($p=0,820$).

Fizemos uma análise para a associação da perda de peso no período de internação e a ocorrência de infecção e não foi identificada diferença estatisticamente significativa ($p=0,736$).

Analizamos o tempo de permanência do cateter venoso central (dias de cateter) e a presença de infecção e não houve diferença estatística ($p=0,694$).

Após a mobilização e a coleta das células-tronco hematopoéticas os pacientes aguardam para o internamento. Este tempo varia por diferentes fatores desde o número de pessoas que aguardam na fila de espera para a realização do transplante com indisponibilidade de leito, como por motivos pessoais. Foi analisado o tempo de espera para a internação e o desfecho infecção, e foi observado que aqueles pacientes que permanecem maior período aguardando para a internação desenvolvem mais infecções que aqueles que internam rapidamente ($p=0,035$). O

mesmo não ocorreu em relação ao tempo de espera e o tempo (duração) da neutropenia, no qual o resultado não foi significativo ($p=0,574$).

Apesar de não ter sido verificado diferença significativa, os pacientes que fizeram uso de antibiótico profilático pareceram ter menos infecções que os que não fizeram. Mas, a profilaxia antibiótica não foi associada à diminuição do período de febre ($p=0,886$), não levou a um menor uso de quantidade de antibióticos ($p=0,189$), não diminuiu o tempo de uso de antibióticos ($p=0,817$) e não diminuiu o tempo de internação ($p=0,795$).

A infecção relacionada ao cateter foi o principal foco de infecção na população analisada, tendo ocorrido em 29 pacientes (25,2%), em um mesmo paciente houve a ocorrência de infecção relacionada ao cateter em momentos diferentes por microrganismos diferentes. Mesmo assim, não houve associação entre o tempo de uso de cateter e a ocorrência deste foco de infecção ($p=0,343$).

O uso de outros procedimentos invasivos além do CVC não foi associado à ocorrência de infecção, apesar destes pacientes terem desenvolvido mais infecções.

Não houve associação entre a utilização dos diferentes tipos de cateter venoso central e a ocorrência de infecção relacionada ao cateter ($p=0,190$).

O tempo de neutropenia não esteve associado à ocorrência de infecção ($p=0,221$).

Uma análise foi realizada na tentativa de observar associação entre o desfecho infecção e o período de internação. Os pacientes que desenvolveram infecção permaneceram por maior tempo internados ($p=0,023$).

5.3.4 Análise de regressão logística

A análise bivariada apontou quatro variáveis significativamente associadas à infecção, a saber: presença de mucosite, ocorrência de complicações pulmonares durante o período de internação, o tempo de espera para a realização do transplante desde a mobilização até a internação e o tempo de internação. Para verificar se a significância da associação permanece quando se controla por todas essas variáveis, foi realizado o procedimento de regressão logística.

As variáveis foram incluídas uma a uma no modelo, iniciando-se pelas duas que mais caracterizam a condição clínica dos pacientes (mucosite e complicação pulmonar), seguidas daquelas referentes ao tempo de espera e de internação.

Foi possível observar que apenas as variáveis caracterizadoras das condições clínicas permaneceram significantes no modelo, cujo resultado é apresentado abaixo na Tabela 19.

Tabela 19 – Parâmetro, valor de p e razão de chances das variáveis significantes no modelo de regressão logística

Variáveis	Parâmetro	valor de p	Razão de chance
Mucosite	0,896	0,028	2,449
Complicação pulmonar	2,644	0,013	14,073

Fonte: Dados coletados dos prontuários dos pacientes do TMO HU/UFJF período 2004/2009

Os resultados indicam que se o indivíduo tem mucosite, a chance de ter infecção é 145% superior à daqueles que não têm essa complicação. A presença de complicação pulmonar é um fator muito fortemente associado à infecção no TMO. A presença desta complicação faz a chance de infecção no transplante ser multiplicada por 14.

5.3.5 A presença de bactérias associadas à infecção e ao óbito

Um total de 33 pacientes apresentou positividade para bactérias Gram-positivas (28,7%), e 21 para bactérias Gram-negativas (18,3%), sendo que em 10 pacientes houve positividade para ambos os grupos de bactérias (8,7%).

Na Tabela 20 estão descritos os casos nos quais se observou a presença de infecção, por tipo de microrganismo encontrado.

Tabela 20 – Bactérias associadas à presença de infecção

Bactérias	Total	Presença de infecção	%	p
Bactérias Gram-negativas	21	14	66,7	
Bactérias Gram-positivas	31	21	67,7	<0,001
BGN e BGP	10	10	100,0	
<i>Staphylococcus aureus</i>	15	14	86,7	0,006
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	26	19	73,1	0,078
<i>Streptococcus alfa hemoliticus</i>	2	1	50,0	1*
<i>Streptococcus sp.</i>	3	2	66,7	1*
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14	11	78,6	0,042
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	4	80,0	0,352*
<i>Escherichia coli</i>	10	7	80,0	0,173
<i>Serratia marcescens</i>	1	1	100,0	1*
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	4	80,0	0,370*
Bacilo Gram-negativo não fermentador não identificado	1	1	100,0	1*
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	2	100,0	0,498*
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	3	100,0	0,118*

Fonte: Dados coletados dos prontuários dos pacientes do TMO HU/UFJF período 2004/2009

* Realizado Teste de Fisher, demais resultados Teste qui-quadrado

A ocorrência de infecção foi semelhante nos pacientes que apresentaram positividade para os dois grupos de bactérias, Gram-positivas e Gram-negativas, e todos os pacientes com positividade para ambos os grupos de bactérias desenvolveram infecção ($p < 0,001$).

A infecção relacionada ao cateter foi mais comum entre os pacientes com positividade para bactérias Gram-positivas (42,4%, $p < 0,001$) e para aqueles que apresentaram presença de ambos (60,0%) tendo ocorrido em 08 pacientes (38,1%) com positividade para Gram-negativos.

Algumas bactérias estiveram mais relacionadas a episódios de infecção de forma significativa, como: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase negativa*, *Klebsiella pneumoniae*.

Em relação à infecção relacionada ao cateter, alguns microrganismos estiveram significativamente relacionados como: *Staphylococcus aureus* (53,3%, $p = 0,024$), *Staphylococcus coagulase negativa* (50%, $p = 0,001$), *Klebsiella pneumoniae* (50%, $p = 0,002$), *Enterococcus faecalis* (100%, $p = 0,003$)

A bactéria *Escherichia coli* foi a principal causadora de infecções do trato urinário incidindo em 04 dos 07 casos.

Em 38,1% dos casos em que foram identificadas bactérias Gram-negativas, o desfecho final foi o óbito ($p < 0,001$).

As bactérias significativamente associadas ao óbito foram: *Klebsiella pneumoniae* ($p = 0,002$), Bacilo Gram-negativo não fermentador não identificado (100%, $p = 0,001$), *Enterobacter cloacae*, (80,0%; $p = 0,001$).

5.3.6 Infecções por outros microrganismos

No presente estudo, um paciente desenvolveu infecção viral comprovada, por reativação de *Citomegalovirus*. Outros 03 pacientes (2,6%) fizeram tratamento viral por suspeita da presença deste tipo de microrganismo.

Os fungos foram os microrganismos mais frequentemente encontrados após as bactérias, presente em 24 casos (20,8%), nos quais a presença de *Candida albicans* foi o mais frequente. A candidíase oral foi encontrada em 22 pacientes (19,1%). Em sua maioria, foi realizado o diagnóstico clínico da presença deste microrganismo, através da sua constatação por meio de exame físico. A candidíase oral esteve associada aos graus de mucosite mais elevados III e IV ($p < 0,001$). Duas pacientes desenvolveram infecção vaginal por *Candida albicans*.

Um paciente desenvolveu infecção fúngica sistêmica por *Candida parapsilosis* e um paciente foi a óbito devido à infecção sistêmica por *Fusarium spp.*. Outro paciente permaneceu sob suspeita de infecção fúngica pulmonar por *Aspergillus spp.*.

Foi identificada a presença de *Mycobacterium tuberculosis* em uma cultura isolada de secreção proveniente de abscesso localizado na pele da paciente. Apesar de se tratar de bactéria, não se cora pelo método de Gram.

Cinco pacientes apresentaram positividade nas fezes para parasitas intestinais, sendo *Cryptosporidium spp.*, *Isoospora spp.* e *Strongyloides stercoralis* os microrganismos encontrados.

5.4 Resistência antimicrobiana

Entre os 13 pacientes que fizeram uso de profilaxia antimicrobiana, 02 apresentaram infecção por bactéria resistente ao ciprofloxacino a saber: 01

microrganismo a *Klebsiella pneumoniae* e outro o *Staphylococcus* coagulase negativo. Outro paciente que fez uso de sulfametoxazol+trimetropim profilaticamente, apresentou cultura positiva para *Pseudomonas aeruginosa* resistente a este medicamento, o que já é esperado, por este antimicrobiano não ser adequado ao tratamento desta bactéria.

Nove pacientes (7,8%) apresentaram cultura com microrganismos resistente ao antimicrobiano utilizado empiricamente de primeira linha. Um mesmo paciente apresentou cultura com microrganismo resistente na primeira hemocultura e na cultura realizada na ponta do cateter. Os microrganismos resistentes isolados estão descritos na tabela abaixo (Tabela 20).

Tabela 21 – Frequência de microrganismos resistentes ao cefepime

Microrganismo	Localização	Frequência
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Sangue	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Sangue	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sangue	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	Sangue	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Urina	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Urina	1
<i>Escherichia coli</i>	Urina	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Fezes	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Ponta cateter	1
	Total	10

Fonte: Dados coletados dos prontuários dos pacientes do TMO HU/UFJF período 2004/2009

Dois pacientes apresentaram hemocultura positiva para *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina, e outro paciente apresentou cultura positiva em inserção do cateter também resistente a este antibiótico, mas todos eram sensíveis à vancomicina.

Seis pacientes apresentaram hemocultura com presença de *Staphylococcus* coagulase negativa resistente à oxacilina, e 04 destes também apresentaram positividade na ponta do cateter.

Não foram isoladas cepas de *Enterococcus spp.* resistente aos aminoglicosídeos, ou à vancomicina e apenas 01 paciente apresentou cultura para este microrganismo resistente à eritromicina.

Das 05 culturas das quais foram isoladas *Pseudomonas aeruginosa*, três culturas apresentaram microrganismo resistente ao cefepime, uma à ceftazidima, uma ao meropenem, duas ao aztreonam, duas à ampicacina e três apresentavam resistência ao ciprofloxacino.

As linhagens de *Klebsiella pneumoniae* (n=03) isoladas apresentaram resistência a β -lactâmicos como a cefalotina, cefepime, cefotaxima, ceftazidima e ceftazidima.

Uma paciente apresentou cultura positiva para *Enterobacter cloacae* sendo uma delas produtora de β -lactamase. Em outra cultura, o mesmo microrganismo era resistente ao cefepime.

A tabela de resistência antimicrobiana pode ser observada no Anexo 2.

5.5 Mortalidade relacionada ao transplante

Um total de 14 pacientes foi a óbito durante o tratamento, por diferentes causas.

Os óbitos estiveram associados à ocorrência de infecção durante o período de internação (p=0,066). Na Tabela 22 estão descritas as causas dos óbitos.

Tabela 22 – Frequência dos óbitos

Causa do óbito	Frequência	Porcentagem
Infecção		
Pneumonia	5	4,3
Sepse	2	1,7
Infecção fúngica	1	0,9
Total	08	57,1*
Complicações do Tratamento	5	4,3
Progressão da doença	1	0,9
Total	06	42,9
Total	14	100

Fonte: Dados coletados dos prontuários dos pacientes do TMO HU/UFJF período 2004/2009

Foi verificada a associação de alguns fatores com a ocorrência de óbito. Os resultados estão descritos na tabela 23.

Tabela 23 – Fatores associados à ocorrência de óbitos

Fatores	Total	Óbito	%	p
Sexo				
Feminino	50	8	16,0	0,271*
Masculino	65	6	9,2	
Cor				
Branca	85	13	15,3	0,201
Parda	13	0	0	
Negra	17	1	5,9	
Doenças de Base				
Mieloma	60	4	6,7	0,167
Linfoma	50	9	18,0	
Outros	5	1	20,0	
Comorbidades				
Presente	40	7	7,5	0,237*
Ausente	75	7	9,3	
Infecção prévia				
Sim	18	2	11,1	1
Não	97	12	12,4	
Medicações do Condicionamento				
CBV	48	9	18,8	0,268
Melfalan	59	4	6,8	
BEAM	6	1	16,7	
Outros	2	0	0	
Outros procedimentos invasivos				
Presente	30	6	20,0	0,190*
Ausente	85	8	9,4	
Mucosite				
Presente	60	12	20,0	0,007
Ausente	55	2	3,6	
Grau de mucosite				
Grau I	25	3	12,0	0,000
Grau II	19	1	5,3	
Grau III	14	8	57,1	
Grau IV	2	0	0	
Diarréia				
Presente	74	10	13,5	0,767
Ausente	41	4	9,8	
Síndrome de obstrução sinusoidal				
Presente	6	1	16,7	0,550
Ausente	109	13	11,9	
Complicação Pulmonar				
Presente	15	8	53,3	0,000
Ausente	100	6	6,0	
Infecção no período de internação				
Presente	63	11	17,5	0,066
Ausente	50	3	6,0	
Positividade para Gram-positivo	33	0	0	0,000
Positividade para Gram-negativo	21	8	38,1	
Postividade para BGN e BGP	10	1	10,0	

Fonte: Dados coletados dos prontuários dos pacientes do TMO HU/UFJF período 2004/2009

* Realizado o teste qui-quadrado para os demais resultados Teste de Fisher

Houve aproximadamente o mesmo número de óbitos entre os pacientes do sexo feminino e masculino. A maioria desses pacientes era de cor branca e um paciente era de cor negra. A associação dessas variáveis com óbito não foi estatisticamente significativa.

Não houve diferença estatística na ocorrência de óbitos entre os pacientes que apresentavam comorbidades associadas no período de internação e aqueles que não as possuíam.

Não foi encontrada associação entre a doença de base e a ocorrência de óbitos, contudo os pacientes portadores de linfoma foram mais a óbito que aqueles portadores de outras doenças de base.

Os pacientes que apresentaram infecção anteriormente à internação não apresentaram mais óbitos do que aqueles que não tiveram infecção prévia.

Não foi verificada associação entre o tempo de neutropenia e a ocorrência de óbitos ($p=0,456$).

Os pacientes que aguardaram mais tempo para a realização do transplante, da data da mobilização à internação, foram mais a óbito que aqueles que aguardaram por menor período ($p=0,003$).

Não foi encontrada associação entre os pacientes que fizeram a utilização de outros procedimentos invasivos além do CVC e a ocorrência de óbito.

Não houve diferença significativa entre os pacientes que fizeram uso profilático de antibiótico e o desfecho óbito.

Em relação à toxicidade relacionada à quimioterapia não foi identificada associação entre a ocorrência de diarreia, síndrome de obstrução sinusoidal e o desfecho óbito. Mas os pacientes que apresentaram mucosite, principalmente os maiores graus de mucosite estiveram associados com a ocorrência de óbito. O mesmo ocorreu em relação às complicações pulmonares. Esta complicação esteve associada ao evento óbito.

A ocorrência de óbitos, de maneira geral, foi maior entre os pacientes com positividade para bactérias Gram-negativas (08 pacientes, $p<0,001$). Entre os pacientes que foram a óbito, nenhum apresentou positividade para bactérias Gram-positivas. Um paciente com positividade para ambos (Gram positivo e Gram negativo) foi a óbito.

A infecção relacionada ao cateter não esteve associada ao número de óbitos, tendo ocorrido em 17,9% dos pacientes com este tipo de infecção.

6 DISCUSSÃO

Atualmente a infecção hospitalar tem sido tratada como problema de saúde pública no Brasil e os esforços são cada vez maiores para a redução de suas taxas nos diferentes serviços de saúde. Por este motivo, é de fundamental importância desenvolver, cada vez mais, estudos a respeito do assunto.

Este é o primeiro estudo realizado na Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital Universitário da UFJF com a intenção de identificar as principais infecções, os microrganismos que acometeram os pacientes submetidos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas, e verificar os fatores associados à ocorrência de infecção.

Os pacientes submetidos ao TCTH ficam vulneráveis a diferentes tipos de infecção durante o período de internação e nos dias que se seguem ao transplante, pois a quimioterapia utilizada no período de condicionamento leva a uma imunossupressão grave.

Embora os estudos retrospectivos apresentem lacunas que dificultem um estudo mais aprofundando da realidade, foi possível obter a maioria dos dados necessários para a realização das análises que evidenciam a situação das infecções na Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital Universitário da UFJF.

Os casos de febre foram classificados em: origem indeterminada, microbiologicamente documentada, clinicamente documentada e sepse. Entre os pacientes analisados no nosso estudo, três não apresentaram febre durante o período de internação. Foi identificada febre de origem indeterminada (FOI) em 30,3% dos casos. Em 78 pacientes foi identificada a origem da febre, sendo mais comum a identificação microbiológica (57,1%). Entre estes pacientes, 18 apresentaram apenas colonização e não desenvolveram infecção no período de internação. No estudo realizado por Gil, Styczynski e Komarnicki (2007), a FOI representou 51,7% dos casos de febre na unidade. A infecção microbiologicamente documentada esteve presente em 38,9% dos episódios febris e identificada clinicamente em 9,3%.

No presente estudo, foi identificado um total de 63 casos de infecção no período de internação (54,8% da população). Contudo, 09 pacientes apresentaram exclusivamente infecção fúngica oral e vaginal por *Candida albicans*.

Considerando esses dados, observa-se que os pacientes submetidos ao TCTH no HU/UFJF desenvolveram os mesmos índices de infecções em comparação a outros centros transplantadores no Brasil, como é descrito a seguir.

No Hospital das Clínicas de Porto Alegre, foi documentada infecção em 58,5% dos pacientes pediátricos submetidos ao transplante (CASTRO JUNIOR, GREGIANNI, BRUNETTO, 2003). No estudo multicêntrico realizado por Nucci e Maiolino (2000) em hospitais do Sul e Sudeste, foi observado o acometimento por infecção em 55% dos pacientes transplantados. No Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, 81,2% dos pacientes apresentaram infecção (BUENO et al., 2004).

Cabe ressaltar que este estudo trata-se exclusivamente de pacientes autólogos. A comparação com estudos nacionais específicos para este grupo de indivíduos fica prejudicado visto que, no Brasil, estudos sobre infecções em pacientes submetidos ao transplante autólogo são escassos, o que dificulta a checagem dos resultados.

Os estudos americanos apresentaram taxas de infecções mais variadas que os brasileiros. No estudo desenvolvido por Ninin et al. (2001), dos 446 pacientes adultos que se submeteram ao TCTH, 274 (61,4%) apresentaram documentação microbiológica de infecção, incluindo infecção urinária, bacteremia, infecção relacionada ao cateter, entre outras. No estudo realizado por Gil, Styczynski e Komarnicki (2007), que analisaram especificamente pacientes do transplante autólogo, 48,2% da população analisada desenvolveram infecção. No estudo realizado por Reich et al. (2001), também apenas com pacientes do transplante autólogo, 35,4% da população analisada desenvolveu FOI, 21,3% desenvolveram bacteremia, 3,4% pneumonia, 1,1% infecção de pele. Três pacientes desenvolveram infecção fúngica e um paciente apresentou enterocolite, totalizando 27,6% de infecção documentada.

De acordo com Dettenkofer et al. (2005) a incidência de infecção nos diferentes serviços varia conforme os tipos de controle de infecção impostos em cada hospital, e, conforme Bouzada (2009), os índices de infecção hospitalar são

diferentes em cada serviço uma vez que podem estar relacionados aos diferentes níveis de atendimento e à complexidade de cada hospital.

As infecções ocorrem como consequência do balanço negativo na interação do agente etiológico envolvido (mecanismos de virulência e capacidade de causar doença) e da defesa do organismo (SILVA, VARKULJA, 2009). Uma boa condição geral, incluindo estado nutricional adequado, tratamento de doenças associadas e o bom funcionamento orgânico melhoram a capacidade de o organismo agir contra os microrganismos patogênicos e oportunistas (SILVA, VARKULJA, 2009).

Pensando sob esta ótica, analisamos a possibilidade de o estado nutricional estar associado ao aumento das infecções no período de internação, pois, de acordo com Oliveira e Kerbauy (2009), a avaliação nutricional é de vital importância no pré-transplante, já que os pacientes desnutridos ou obesos podem apresentar maior mortalidade relacionada ao tratamento. Os autores recomendam que os pacientes com IMC (índice de massa corporal) abaixo de 85% ou acima de 145% do ideal devam ter seu estado nutricional corrigido com o auxílio do nutricionista (OLIVEIRA, KERBAUY, 2009).

Os pacientes com estado nutricional adequado tiveram uma tendência de apresentar menores índices de infecção e colonização que os outros pacientes. O número de pacientes com baixo peso não foi suficiente para que pudéssemos avaliar as consequências deste estado em relação ao maior acometimento dessa complicação, mas entre estes a maioria desenvolveu infecção (70%) e um evoluiu a óbito.

A maioria dos pacientes que se submetem ao TCTH apresenta perda de peso significativa durante o período de internação. Isso está principalmente relacionado à presença de diarreia, vômito, inapetência e mucosite, e, de acordo com Matos (2009), por este motivo, estão sujeitos à desnutrição. A realização deste procedimento em pacientes já com *déficit* do estado nutricional possivelmente aumenta a chance de insucesso do tratamento e, portanto, não é aconselhável.

No presente estudo, não houve associação entre sexo, idade, cor, renda e escolaridade e a ocorrência de infecção na população analisada. No estudo realizado por Poutsiaka et al. (2007), estes fatores também não estiveram associadas à ocorrência de infecções. Não foi encontrada na literatura nenhuma evidência que associasse tais características ao aumento das taxas de infecção, somente no estudo

realizado por Meyer et al. (2007), os pacientes do sexo masculino apresentaram diferença significativa no número de infecções.

Apesar de a idade não ter apresentado associação significativa com infecção neste estudo, alguns autores defendem que crianças desenvolvem mais infecções que adultos (BAILEY, REILLY, RHEINGOLD, 2009). Mendes, Sapolnik, Mendonça (2007) sugerem, em sua pesquisa, que as causas infecciosas são as afecções que mais causam morte entre crianças submetidas ao transplante de medula óssea. Mackall et al. (2009) considera a idade um importante fator de risco para o acometimento por infecção, já que crianças desenvolvem mais este tipo de complicação que os adultos.

No estudo realizado por Laws et al. (2006), não houve diferença significativa na incidência de infecções hospitalares se comparados transplantes em crianças e adultos. Os autores concordaram que a idade não é um fator de associação para a ocorrência de infecção. Esse dado foi o mesmo encontrado no estudo realizado por Poutsiaka et al. (2007).

No nosso estudo e no estudo realizado por Poutsiaka et al. (2007), o período de neutropenia não esteve significativamente associado ao aumento de complicações infecciosas. O mesmo ocorreu no estudo realizado por Ninin et al. (2001) em que os pacientes submetidos aos transplantes autólogo e alogênico apresentaram semelhantes taxas de infecções.

Segundo Dettenkofer et al. (2005), as taxas de infecções hospitalares nesses pacientes dependem da gravidade da doença, das drogas utilizadas na terapêutica e da presença de procedimentos invasivos como, por exemplo: utilização de cateter venoso central, ventilação mecânica, e cateterismo vesical. Apesar de não termos encontrado diferença estatística, os pacientes que fizeram uso de outros procedimentos invasivos além do CVC, apresentaram mais infecções no período de internação.

Não encontramos diferença significativa entre a ocorrência de infecção e os diferentes tipos de doença de base, mas os pacientes com outras doenças, que não o Mieloma múltiplo e linfomas, desenvolveram mais infecções.

No estudo realizado por Poutsiaka et al. (2007), os pacientes que apresentaram menos infecções foram os portadores de linfomas. Já no estudo realizado por Meyer et al. (2007), os portadores de leucemia mieloide aguda tiveram

maior número de infecções da corrente sanguínea e os pacientes com mieloma múltiplo desenvolveram menos infecções.

Gil, Styczynski e Komarnicki (2007) afirmam que os pacientes submetidos ao transplante autólogo com maior risco de infecção são aqueles portadores de leucemia aguda, pois permanecem maior período neutropênicos. De acordo com Nucci e Anaissie (2009) os pacientes portadores de mieloma múltiplo apresentam os mesmos riscos de desenvolver complicações infecciosas que outros submetidos ao TCTH autólogo.

Os regimes de condicionamento convencionais estão associados à hospitalização prolongada com índices de mortalidade entre 10% a 30%, dependendo do diagnóstico (LÖFFEL et al., 2009). A grande maioria dos medicamentos utilizados são mieloablativos e levam a uma neutropenia grave (neutrófilos <math><100/\text{mm}^3</math>) e conseqüentemente aumentam o risco de infecção. Não foi encontrada associação entre o esquema de condicionamento e o desfecho infecção em nosso estudo. Porém, foi possível perceber maior proporção de infecção entre os pacientes submetidos ao protocolo BEAM (83,3%) que aqueles submetidos a outros protocolos. Contudo, o número de pacientes tratados com este esquema de quimioterapia foi muito inferior aos outros protocolos, dificultando as associações. No estudo realizado por Gil, Styczynski e Komarnicki (2007), o esquema quimioterápico não esteve associado à ocorrência de infecção, mas a irradiação corporal total foi considerada como fator de risco para o surgimento de infecções.

O foco de infecção mais comum no presente estudo foi a infecção da corrente sanguínea relacionada ao cateter, tendo ocorrido em 26% dos casos. A infecção da corrente sanguínea não relacionada ao cateter ocorreu em 05 pacientes, totalizando 35 casos (30,4%). No estudo multicêntrico realizado por Nucci e Maiolino (2000), foram encontrados 38% deste tipo de infecção. De acordo com alguns autores, a infecção da corrente sanguínea e a pneumonia são os tipos de infecções mais comuns nos pacientes transplantados (DETTENKOFFER et al., 2005; MEYER et al., 2007).

Podemos considerar a frequência da manipulação, o sítio de inserção e a infusão de soluções como fatores de risco para o aumento das infecções da corrente sanguínea relacionadas ao cateter. Outras fontes ainda podem ser consideradas para justificar a taxa de infecção relacionada ao cateter e podemos citar: contaminação no momento de sua inserção; colonização da pele periorifício;

contaminação do canhão (dispositivo de conexão entre o sistema de infusão e o acesso vascular); contaminação do líquido infundido; contaminação das soluções utilizadas para manter o cateter pérvio; existência de focos infecciosos à distância e ocorrência de infecção por via hematogênica (ANVISA, 2000).

De acordo com a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), a infecção hospitalar da corrente sanguínea pode aumentar o período de internação em média em 07 dias, além de aumentar em US\$ 3.100,00 os custos hospitalares por episódio (ANVISA, 2000).

De maneira geral, as infecções relacionadas ao acesso vascular podem surgir devido a uma complexa relação entre cateter, hospedeiro e microrganismo. O cateter é um acesso direto ao meio externo, e pode levar a uma reação inflamatória no sítio de inserção diminuindo a defesa local, por se tratar de um corpo estranho e aumentar o desenvolvimento de infecções (ANVISA, 2000).

De acordo com Wolf et al. (2008), os pacientes portando cateteres totalmente implantados são os que apresentam menores taxas de infecção e os cateteres não tunelizados são os que apresentam as maiores. Em nosso estudo, não foi encontrada diferença estatística, mas possivelmente devido ao reduzido número de pacientes com cateteres de longa permanência em nossa população. O cateter semi-implantado tunelizado possui um túnel subcutâneo que funciona como uma barreira para a entrada de microrganismos que pode diminuir o risco de infecção.

Wolf et al. (2008) afirma que a duração da cateterização, frequência da manipulação, o sítio de inserção e administração de nutrição parenteral total (NPT) são considerados fatores de risco para o aumento das infecções relacionadas ao cateter. Neste trabalho, o tempo de uso do cateter não foi associado à presença de infecção, talvez devido ao fato do curto período de utilização de cateter em nosso serviço, por se tratar de transplante autólogo e por utilizarmos principalmente os cateteres não-tunelizados que são indicados para curta permanência.

De acordo com Hughes et al. (2002), o principal sítio de infecção nos pacientes neutropênicos é o trato gastro-intestinal devido à ação dos quimioterápicos que rompem as barreiras protetoras e, em seguida, os sítios dos acessos vasculares.

O segundo tipo mais comum de infecção em nossa pesquisa foi a candidíase oral, tendo ocorrido em 19,1% dos casos. A candidíase oral levou ao aumento do

uso de antifúngicos, visto que todos os pacientes que apresentaram diagnóstico microbiológico ou clínico deste tipo de infecção fizeram uso de antifúngico venoso.

No presente estudo, a mucosite esteve significativamente associada à ocorrência de infecção. A quebra da integridade da pele e mucosas é considerada fator importante para o desenvolvimento de infecção (DYKEWICZ, 2001). De acordo com Mackall et al. (2009) o rompimento das barreiras mucocutâneas aumenta substancialmente o risco para infecções envolvendo as espécies de *Candida* e bacteremias.

Foi possível observar que o indivíduo que desenvolveu mucosite durante o período de internação teve mais chance de desenvolver infecção em relação aos pacientes com integridade da mucosa oral. Foi observado também que àqueles pacientes com maiores graus de mucosite (graus III e IV) apresentaram as maiores taxas de infecções. Os casos mais graves de mucosite devido aos agentes quimioterápicos têm sido associados ao maior número de infecções desde a década de 80 (PATEL, 2004). Após a “pega da medula”, ocorre melhora da mucosite, ou seja, indiretamente os fatores de crescimento hematopoéticos também colaboram na redução do período de mucosite (PATEL, 2004).

Apesar de a diarreia ter sido comum em grande parte dos pacientes, não foi identificada como de causa infecciosa na grande maioria dos pacientes.

Neste estudo, as complicações pulmonares estiveram associadas ao surgimento de infecções, sendo que 07 dos 15 pacientes com este tipo de complicação apresentaram infecção pulmonar (pneumonia). De acordo com Figueiredo (2008), as complicações pulmonares podem ser classificadas em infecciosas ou não infecciosas. Leite, Miggotto e Fumero (2009) consideram as complicações pulmonares importantes para o aumento da mortalidade e morbidade destes pacientes e, ainda, que este tipo de complicação tenha uma incidência entre 40 a 60%. No estudo realizado por Meyer et al. (2007), a infecção de foco pulmonar (pneumonia) foi a segunda mais comum nesses pacientes, tendo ocorrido em 7,8% dos casos. De acordo com Dettenkoffer et al. (2005), a pneumonia é a causa mais freqüente de infecção entre os pacientes submetidos ao transplante autólogo. Bonassa (2005) considera que as complicações pulmonares são uma das maiores causas de morbi-mortalidade relacionada ao TCTH. A presença de complicação pulmonar esteve fortemente associada à infecção no TMO. A presença desta complicação faz a chance de infecção no transplante ser multiplicada por 14. Esse

resultado, contudo, deve ser visto com cautela visto que, dentre aqueles indivíduos que desenvolveram complicação pulmonar, apenas um não desenvolveu infecção. Essa frequência muito baixa pode afetar a razão de chance do modelo. Para confirmar a força da associação entre infecção no TMO e complicação pulmonar seria recomendável desenvolver a análise para um conjunto maior de indivíduos.

Um total de 34 pacientes (29,5%) apresentou um segundo foco de infecção ou colonização durante o período de internação neste estudo. Três pacientes desenvolveram três diferentes focos de infecção em uma mesma internação. Para Rezende et al. (2005), a ocorrência de mais de um episódio infeccioso durante uma única internação é comum nesses pacientes. Os autores acreditam que este fato ocorra devido ao prolongado período de internação e ao uso do cateter venoso central.

Apesar dos pacientes que apresentaram infecção e fizeram uso de antibióticos nos meses que antecederam ao transplante terem desenvolvido mais infecção no período de internação, não houve diferença estatística. De acordo com Mackall et al. (2009), a exposição a infecções anteriores ao transplante aumenta o risco de desenvolver infecções durante o TCTH.

Não encontramos associação entre a profilaxia antimicrobiana no período de internação e a ocorrência de infecção. Também não houve associação entre a utilização de antibiótico profilático e a diminuição da utilização da quantidade dos antibióticos, redução do tempo de uso de antibiótico ou diminuição do tempo de internação. Para a IDSA, o uso de antibiótico profilático deverá ser usado pelo menor período de tempo possível no menor número de pacientes (HUGHES et al., 2002). Hughes et al. (2002) pondera que o uso profilático de antibióticos tem demonstrado eficácia na diminuição dos episódios febris, mas este benefício deve ser reconsiderado devido aos seus efeitos tóxicos, ao surgimento de bactérias resistentes e ao aumento das infecções fúngicas.

Neste estudo, a incidência de infecções com microrganismos resistentes ao antimicrobiano utilizado empiricamente (cefepime) foi elevada, tendo ocorrido em 09 pacientes (7,8% da população estudada e 9,6% das bactérias isoladas). No estudo multicêntrico realizado por Oliveira et al. (2007), foi constatado que 37% das bactérias Gram-negativas isoladas eram multirresistentes e representaram 5% da amostra analisada. Os autores afirmam que a presença de bactérias Gram-negativas resistentes está relacionada à profilaxia antibiótica e ao regime

terapêutico empírico. No trabalho desenvolvido por Cattaneo et al. (2008), o número de bactérias resistentes a fluoroquinolonas e metilino resistentes ocorreu em 56,1% das bactérias isoladas. Sader et al. (1997), verificaram que as bactérias hospitalares, especialmente bacilos Gram-negativos, apresentaram altas taxas de resistência às cefalosporinas. Porém, uma parte dessas amostras multirresistentes permaneceram sensíveis ao cefepime (SADER et al., 1997).

De acordo com o serviço de controle de infecção hospitalar (SCIH) do HU/UFJF a sensibilidade dos microrganismos isolados na unidade de terapia intensiva (UTI) do HU/UFJF é menor em comparação às isoladas na unidade de transplante de medula óssea⁸. Este fato pode ter ocorrido devido ao menor número de doenças tratadas em nosso serviço e o critério de seleção de antibióticos.

A presença de *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina (MRSA) ocorreu em dois pacientes. A presença deste microrganismo aumenta a mortalidade relacionada à infecção nos pacientes transplantados e tem sido encontrado com maior frequência nos diferentes serviços nos últimos anos (SHAW et al., 2007). Sua ocorrência gira em torno de 5% e medidas de erradicação devem ser tomadas (SHAW et al., 2007). Nenhum destes microrganismos apresentou resistência à vancomicina.

Alguns autores afirmam que a presença de outras comorbidades aumenta o risco de desenvolver infecções durante o TCTH (MACKALL et al., 2009), principalmente porque a maioria dos microrganismos isolados fazem parte da microbiota natural do homem, mas são microrganismos oportunistas e causam mais infecções em pacientes imunossuprimidos, portadores de malignidade, recém-nascidos e portadores de diabetes mellitus, ou seja, pacientes susceptíveis (BUERIS et al., 2008), o que explicaria a ocorrência de maior número de infecção neste grupo de pacientes. No nosso estudo, apesar da proporção de infecção entre os pacientes portadores de outras comorbidades ter sido maior que a dos não portadores, não foi evidenciada diferença estatisticamente significativa.

Todos os pacientes que realizaram transplante em nossa unidade receberam G-CSF como medida colaborativa para a diminuição do tempo de neutropenia. A via de administração da droga não esteve associada ao tempo de neutropenia e nem ao surgimento de infecções.

⁸ O perfil de sensibilidade dos microrganismos isolados na unidade de terapia intensiva pode ser encontrado no Anexo III.

Foi identificado um caso de infecção viral em nosso serviço, e suspeita deste tipo de infecção em outros três pacientes. Todos os pacientes receberam profilaxia anti-viral com uso de aciclovir. As infecções virais podem se tornar comuns em pacientes que se submetem ao TCTH, sendo no transplante autólogo principalmente por reativação endógena de vírus como herpes simples e zoster, *Citomegalovirus* e vírus *Epstein-Barr* ou por exposição ambiental no caso das viroses respiratórias (NUCCI e MAIOLINO, 2000). De acordo com Dykewicz (2001), em relação ao transplante autólogo, não há consenso quanto ao uso profilático de anti-virais, a não ser para aqueles pacientes que poderão desenvolver uma mucosite grave. Contudo, a pesquisa para infecções virais em nossa unidade não é realizada com frequência, pois o laboratório do HU/UFJF não realiza tais exames, isso pode levar a subestimação do número de casos.

O tipo de infecção mais comum em nosso estudo foi a bacteriana. Laws et al. (2006) explica que as infecções bacterianas ocorrem precocemente após o TCTH, e as infecções virais e fúngicas acabam sendo diagnosticadas principalmente após a pega. Este fato justificaria as elevadas taxas de infecções bacterianas encontradas nos diferentes estudos em oposição às menores taxas de infecções fúngicas e virais.

As bactérias Gram-positivas foram mais frequentes em nossa população. Este resultado corrobora outros estudos que demonstram maior positividade para as bactérias Gram-positivas. Contudo, nos últimos anos, tem ocorrido aumento significativo do número de infecção por Gram-negativas (OLIVEIRA et al., 2007; HUGHES et al., 2002; NAOUM et al., 2002; LAWS, et al., 2006; MOURA et al., 2007; WALSH, 2009; BAILEY, REILLY, RHEINGOLD, 2009). O maior número de infecções por Gram-negativos também pode ser explicado pela maior utilização de antimicrobianos profiláticos nos diferentes serviços de transplantes, principalmente as quinolonas (CATTANEO et al., 2008).

Apesar da maior incidência de bactérias Gram-positivas, as Gram-negativas foram associadas ao maior número de óbitos no nosso estudo. De acordo com Laws et al. (2006), as infecções causadas por microrganismos Gram-negativos são mais graves e causam maior número de mortes se comparadas às infecções por Gram-positivas. Este dado pode ser explicado devido à maior virulência que este grupo de bactérias apresenta e estes são mais resistentes aos antimicrobianos que

as bactérias Gram-positivas, por apresentarem uma membrana celular dupla, que impede a entrada de determinadas drogas na célula (ALTERTHUN, 2008).

Os pacientes que fizeram uso de antimicrobianos profiláticos apresentaram menos infecções que aqueles que não o fizeram.

Outro estudo realizado no HU/UFJF em 2009, que analisou os microrganismos encontrados principalmente no chão dos setores críticos, encontrou na unidade de transplante, dos microrganismos isolados, 50% de bactérias Gram-negativas. 45% eram *Staphylococcus* coagulase negativa e 4,4% eram espécie de *Enterococcus* (BOUZADA, 2009). Estes dados não foram semelhantes ao encontrado neste estudo, proveniente de culturas dos pacientes, onde foi encontrado maior variabilidade de microrganismos, uma incidência maior de Gram-positivos, uma incidência menor de Gram-negativos e presença de *Staphylococcus* coagulase negativa. Um estudo que avalie a positividade em outros fômites seria importante para analisar especificamente a transmissão exógena destes microrganismos.

A infecção da corrente sanguínea relacionada ao cateter foi mais comum entre os pacientes com positividade para bactérias Gram-positivas e para aqueles com presença de ambos os tipos de bactérias. Este fato se dá devido à presença na pele de bactérias Gram-positivas que podem migrar para o cateter. Houve, em nosso estudo, 13 pacientes dos 28 com positividade para bactérias Gram-negativas que desenvolveram infecção relacionada ao cateter. No estudo realizado por Ninin et al. (2001), dois dos 446 pacientes tiveram culturas de cateter positivas com bactérias Gram-negativas, sendo 01 por *Acinetobacter baumannii* e 01 por *Escherichia coli* (NININ et al., 2001).

A bactéria mais comumente isolada neste estudo foi *Staphylococcus* coagulase negativa. O mesmo ocorreu em outros estudos em diferentes centros de transplante de medula óssea (ÇELEBI et al., 2000; TOOR, BURIK, WEISDORF, 2001; NININ et al., 2001; DETTENKOFFER et al., 2005; LAWS et al., 2006; MEYER et al., 2007). Até há pouco tempo, este grupo de bactérias eram considerados como contaminantes de amostras, tendo pouca importância clínica (BUERIS et al., 2008). Contudo, nos últimos anos, vêm sendo reconhecidas como importantes agentes infecciosos. Normalmente, a porta de entrada para estes microrganismos são os cateteres, principalmente no momento da sua implantação, pois as bactérias

encontradas na pele e mucosa do paciente poderão ser carregadas para a corrente sanguínea (BUERIS et al., 2008).

De acordo com Engelhard et al. (2009), as infecções relacionadas ao cateter podem ser minimizadas com o uso máximo de precauções de barreiras estéreis durante sua inserção, que incluem: lavagem das mãos, todas as proteções de barreira, limpeza do sítio de inserção com clorhexidine, evitar uso de acesso femoral e removendo cateteres precocemente tão logo não sejam mais necessários.

Outro microrganismo isolado na população analisada foi *Klebsiella pneumoniae*, tendo ocorrido em 14 pacientes. Trata-se de uma bactéria com relevância crescente em infecções hospitalares por ser um patógeno oportunista em pacientes imunodeprimidos (MARTINEZ, TRABULSI, 2008). É uma bactéria com tratamento limitado e vem apresentando, nos últimos anos, mutações genéticas que levam à maior resistência (WALSH, 2009). Na população analisada em nosso estudo, 03 destes microrganismos eram resistentes ao antimicrobiano empírico usado, e outras 05 apresentaram resistência a β -lactâmicos. Surtos hospitalares provocados por esta bactéria resistente a antibióticos como cepas produtoras de β -lactamases de espectro ampliado (ESBLs) têm sido relatados em diversos países (MARTINEZ, TRABULSI, 2008). Sua importância se traduz pelas limitações terapêuticas e pelo significativo impacto na prática clínica por aumentar as taxas de morbi-mortalidade (MARTINEZ, TRABULSI, 2008).

Nove pacientes apresentaram culturas com bactérias resistentes ao antimicrobiano empírico de escolha utilizado no serviço. As cefalosporinas têm sido os antibióticos mais usados para o tratamento do neutropênico febril, principalmente devido ao seu largo espectro de ação tanto para bactérias Gram-positivas quanto para Gram-negativas e também devido à sua baixa toxicidade (YAHAV et al., 2007).

O cefepime tem sido indicado como o de melhor escolha para o tratamento empírico desse grupo de pacientes (YAHAV et al., 2007). Um estudo que comparou a utilização do cefepime com outros β -lactâmicos, mostrou maiores taxas de mortalidade no grupo cefepime (YAHAV et al., 2007). Já outro estudo que comparou especificamente o cefepime com a piperacilina+tazobactam, demonstrou que esta é melhor tolerada pelos pacientes, mas ambos os antibióticos são aconselháveis no tratamento de primeira linha nesses pacientes (HARTER et al., 2006). É importante lembrar que a abordagem terapêutica antimicrobiana deve ser embasada nas condições e características clínicas dos pacientes neutropênicos febris, na

epidemiologia do serviço e nas doenças de base do paciente (MENDES et al., 2007).

Apesar da baixa incidência de infecção por *Staphylococcus aureus* metilino resistente em nossos pacientes, a vancomicina foi utilizada em 55 casos, seguindo-se recomendação de protocolos internacionais devido ao fato de esses pacientes estarem susceptíveis a infecções por seu estado de imunossupressão. Além disso, aguardar o resultado de culturas pode acarretar atraso considerável no início do tratamento destes pacientes. Infelizmente, ainda não existe nenhum marcador laboratorial que possa predizer o risco relativo de infecção ao qual um paciente está sujeito. Conseqüentemente, esses pacientes precisam ser monitorados cuidadosamente e receber intervenções imediatas aos pequenos sinais de infecção (MACKALL et al., 2009), o que justificaria a utilização de terapias antibióticas múltiplas que incluem a vancomicina. Contudo, é importante considerar que a febre persistente nem sempre significa falha na terapêutica inicial. É recomendado colher um novo conjunto de hemoculturas após três dias de antibioticoterapia e avaliar a adequação do esquema inicial, alterando-o caso seja necessário (NUCCI e MAIOLINO, 2000).

As infecções por fungos foram o segundo tipo microbiano mais comum no nosso estudo, tendo ocorrido principalmente por *Candida albicans*, associada à presença de mucosite. Dois pacientes desenvolveram infecção fúngica sistêmica, sendo que um foi a óbito. Um paciente apresentou suspeita de infecção fúngica pulmonar por *Aspergillus* spp.. No transplante autólogo, a chance de os pacientes desenvolverem candidíase sistêmica é mínima, principalmente após o período de neutropenia, ou com a ausência de mucosite (MARR, 2009). As espécies de *Candida* são responsáveis pela maioria das fungemias em pacientes submetidos ao TCTH. As infecções sistêmicas por espécies de *Candida* são consequência de disseminação endógena entre pacientes colonizados. Entre os pacientes submetidos ao transplante autólogo não há indicação de profilaxia para este tipo de infecção além da lavagem das mãos entre os profissionais e acompanhantes (MARR, 2009).

O ar e a água são carreadores de fungos que podem infectar esse grupo de pacientes (MARR, 2009). Por este motivo, a água pode ser considerada um importante vetor de infecção fúngica sistêmica. Contudo ainda não há estudos conclusivos de medidas profiláticas para conter infecções por estes patógenos

principalmente *Aspergillus* spp. e *Fusarium* spp., mas a limpeza das estruturas relacionadas com a água no banheiro dos pacientes deve ser tentada (MARR, 2009).

A positividade para parasitas intestinais não deve ocorrer em uma unidade de transplante de medula óssea, mas estiveram presentes em 05 pacientes. No nosso serviço, no período pré-transplante, todos os pacientes realizam exame parasitológico de fezes na intenção de tratar possíveis infestações antes da internação. Entretanto, não é possível determinar se os pacientes adquiriram os parasitas durante o período de internação, proveniente de contaminação da água ou alimentos ou em período anterior à internação e após a realização dos exames pré-transplante. A estrogiloidíase é uma parasitose que pode levar a uma síndrome disseminada com alta taxa de óbito (NUCCI e MAIOLINO, 2000). O uso profilático de thiabendazol não tem sido eficiente na prevenção desta infecção e estudos com o uso de outras medicações ainda não foram realizados (NUCCI e MAIOLINO, 2000).

Diferentemente do transplante alogênico, infecção por estes parasitas no transplante autólogo, principalmente *Strongyloides stercoralis* são consideradas raras (GEA-BANACLOCHE et al., 2009).

A infecção foi a primeira causa de morte em nossa população, tendo ocorrido em 08 pacientes dos 14 que foram a óbito. A segunda causa de morte foi relacionada a complicações relativas ao tratamento. As infecções são causa de aumento da mortalidade nos pacientes submetidos ao transplante em diferentes centros nacionais e internacionais. O que nosso estudo difere de outros é que analisamos a causa de morte no período de internação, não extrapolando para o período pós-alta, comum nos estudos analisados, tornando a infecção a maior causa de óbito. Quando analisamos a sobrevida global dos pacientes, estes dados modificam-se, a infecção deixa de ser a causa mais frequente de óbitos no período pós-transplante.

No Hospital das Clínicas (HC) da USP, a infecção foi a causa mais frequente de morte entre os pacientes submetidos ao transplante alogênico e a segunda causa entre os pacientes do transplante autólogo de células-tronco (BUENO et al., 2004). No HC de Porto Alegre, a infecção foi a segunda maior causa dos óbitos considerando transplante autólogo e alogênico (CASTRO JÚNIOR, GREGIANNI, BRUNETTO, 2003). No estudo realizado por Gil, Styczynski, Komarnicki (2007), a infecção foi a causa de óbito em 12 pacientes submetidos ao transplante autólogo e

por este motivo, os autores acreditam que novas estratégias de prevenção de infecção devam ser adotadas nos pacientes que poderão apresentar neutropenia prolongada.

A causa mais frequente de óbito neste estudo esteve relacionada à infecção de foco pulmonar tendo ocorrido em 05 pacientes dos 14 que foram a óbito. No estudo realizado por Figueiredo (2008), a mortalidade no transplante autólogo esteve em torno de 10%, porém, quando diagnosticada insuficiência respiratória, aumentou para 60,7%. De acordo com a autora, quando o paciente necessita de ventilação mecânica invasiva, a incidência de óbitos pode ser ainda maior. No nosso estudo, entre os 10 pacientes que necessitaram de ventilação mecânica, 09 evoluíram a óbito.

No presente estudo, os microrganismos que estiveram presentes entre os pacientes que foram a óbito foram: *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *S. aureus*, Bacilo Gram-negativo não fermentador (não identificado), *Fusarium sp.* Os Gram-negativos estiveram associados ao maior número de óbitos. Estes dados são semelhantes ao estudo realizado por Poutsika et al. (2007) no qual a ocorrência de morte esteve associada às infecções da corrente sanguínea com presença de *Enterococcus spp.* resistente à vancomicina e bacilos Gram-negativos. No estudo realizado por Laws et al. (2006), as infecções causadas por microrganismos Gram-negativos também foram mais graves e causaram maior número de mortes se comparadas às infecções por Gram-positivos. No estudo realizado por Oliveira et al. (2007), entre os pacientes que morreram durante o período de neutropenia, 20% apresentaram cultura positiva para bactérias Gram-negativas multi-resistentes (OLIVEIRA et al., 2007).

O grau de mortalidade atribuído a infecções relacionadas à mucosite é relevante, porém não está consensualmente estabelecido, de acordo com Bufarah (2002), e a mortalidade gira em torno de 10%. No trabalho desenvolvido por Figueiredo (2008), a mucosite foi considerada como fator de pior prognóstico neste grupo de pacientes, ocasionando mais óbitos. Neste estudo, foi verificada associação da presença de mucosite e a maior ocorrência de óbitos, talvez devido à gravidade em que estes pacientes se encontravam e pelo período prolongado de neutropenia especificamente nesse grupo (maior que 15 dias).

Não encontramos associação entre a presença de VOD e óbitos. Deve-se mencionar que o número de pacientes que apresentaram esta complicação foi muito baixo.

Os óbitos também estiveram associados à doença de base e ao esquema quimioterápico utilizado no condicionamento. Houve um maior índice de óbito entre os pacientes portadores de linfomas do que aqueles portadores de outras doenças, conseqüentemente, os pacientes que receberam como esquema quimioterápico CBV foram mais a óbito.

A prevenção de infecção com uso de medidas não medicamentosas em nosso serviço foi inconclusiva, pois as medidas adotadas são as mesmas desde a implantação do serviço, como o uso de máscara, gorro e avental no período de neutropenia, independente de presença ou não de quadro infeccioso. A lavagem das mãos sempre foi realizada com uso de antisséptico. Até o início de 2008, era utilizado o PVPI (polivinil iodo pirrolidona) degermante para esta lavagem. A partir de 2008, foi adotado o uso de clorhexidina degermante a 2%, quando foi observada diminuição na presença de infecção, mas não foi encontrada diferença estatisticamente significativa.

De acordo com Moura (2007), os profissionais de saúde são os grandes responsáveis pelos resultados relacionados à infecção hospitalar. Suas crenças irão interferir na adesão ou não aos protocolos de prevenção de infecção. Nosso serviço possui regras rígidas não medicamentosas para prevenção de infecção. Cabe repensarmos se são medidas úteis na diminuição das infecções hospitalares e se estas normas estão sendo realmente seguidas. Tipple et al. (2003) acreditam que a prevenção e o controle de infecção devem fazer parte do processo de formação dos profissionais da área da saúde e a educação continuada deva dar prosseguimento aos ensinamentos relativos à prevenção de infecção hospitalar.

Alguns estudos comprovam que medidas de barreiras como o uso de: gorro, avental e propés não têm influenciado na diminuição de infecções, e ainda são divergentes quanto à utilização do filtro HEPA para os pacientes submetidos ao transplante autólogo (DADD, MCMINN, MONTEROSSO, 2003; MANK, VAN DER LELIE, 2003). Algo diferente observado no estudo realizado por Mank, Van der Lelie (2003) foi que nos quartos em que os pacientes permaneciam com isolamento e com uso de máscara, avental, gorro e propé, foi isolado menor número de bactérias Gram-negativas. O que se observa é que cada centro transplantador faz uso de

medidas próprias de proteção não medicamentosa. Yokoe et al. (2009) consideram que os dados relativos às medidas de barreira utilizadas nesses pacientes são inconclusivas. Os autores recomendam o quarto individual quando possível, ou para aqueles pacientes mais graves, a lavagem de forma apropriada das mãos, antes e após o contato com o paciente, e o uso de equipamento de proteção individual para os profissionais. No caso de pacientes com suspeita de infecções que possam ser transmitidas aos outros pacientes realizar medidas de isolamento (YOKOE et al., 2009).

Algo já discutido e definido é que a lavagem das mãos na técnica correta tem influenciado na diminuição das infecções não apenas em unidades de transplante de medula óssea. Diferentes estudos abordam a dificuldade da adesão à correta higienização das mãos, assim como, sua realização antes e após todo o contato com o paciente (LUCET et al., 2002; NEVES et al., 2006). No estudo realizado por Mank, Van der Lelie (2003), as mãos dos profissionais e acompanhantes possuíam microrganismos, principalmente quando não eram adequadamente lavadas e secas, e que eram os mesmos microrganismos encontrados nas camas e sistema de infusão de medicamentos. Este resultado foi semelhante ao trabalho desenvolvido por Dadd, McMinn, Monterosso (2003) que observou que a lavagem das mãos é a mais importante e eficaz proteção cautelar para pacientes submetidos ao transplante alogênico e autólogo de células-tronco.

Mais estudos que avaliem especificamente tais medidas preventivas ainda precisam ser desenvolvidos, na tentativa de obter um consenso.

De acordo com Dettenkofer et al. (2003), a seleção criteriosa dos pacientes influencia nos resultados relativos à ocorrência de infecções e óbitos. Durante o desenvolvimento deste trabalho, foi possível perceber que, além da análise criteriosa da população atendida, é fundamental reconhecer os possíveis fatores de risco relacionados ao desfecho infecção. Um programa de treinamento contínuo deve ser adotado com a intenção de manter a equipe atualizada e trabalhando de maneira uniforme. Além disso, desenvolver novos estudos que auxiliem o processo de identificação de riscos e estabelecimento de condutas que proponham a melhoria do atendimento poderá levar a diminuição das complicações no período de internação.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos que descrevam as infecções e os microrganismos mais incidentes em um serviço são fundamentais para a determinação de tratamentos futuro. No momento em que são identificados os agentes etiológicos mais provavelmente envolvidos em cada fase do transplante, tornando o profissional capaz de determinar uma conduta terapêutica mais eficiente, é possível guiar uma conduta preventiva e aperfeiçoar a atenção à saúde fornecida aos pacientes.

Não foi encontrada, neste estudo, associação entre sexo, idade, cor, escolaridade, renda, estado nutricional, doença de base, tempo de neutropenia e a ocorrência de infecção. Podemos concluir que as características da população atendida não são fatores de associação para a ocorrência das infecções.

A taxa de infecção neste estudo foi semelhante à de outros centros brasileiros, tendo sido determinada em 54,8% dos pacientes. As bactérias mais comumente isoladas foram *Staphylococcus sp.* coagulase negativa, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*, respectivamente.

O foco mais comum de infecção em no presente trabalho foi a infecção da corrente sanguínea relacionada ao cateter, tendo ocorrido em 30 pacientes, em sua maioria, causada por *Staphylococcus* coagulase negativa e *Staphylococcus aureus*. Microrganismos podem ter sido carregados no momento da inserção do cateter ou durante sua manipulação. Uma hipótese a ser considerada e reavaliada é a técnica de manipulação do cateter considerando desde a administração de medicamentos até a realização do curativo.

O segundo foco mais frequente de infecção foi a infecção oral, causada por *Candida albicans*, tendo como associação principal a presença de mucosite.

O maior número de infecções foi causado por bactérias Gram-positivas. Contudo, as infecções por bactérias Gram-negativas foram responsáveis por maior número de óbitos. As bactérias Gram-negativas foram isoladas em 36,8% das culturas. No presente trabalho as infecções por bactérias Gram-negativas não estiveram associadas à profilaxia antibiótica, visto que apenas 13 pacientes fizeram uso de profilaxia com antimicrobiano.

Em alguns resultados não foi encontrado associação com a ocorrência de infecção, mas foi percebido maior número de infecções neste grupo de pacientes, a

saber: pacientes de baixo peso, infecções nos meses que antecederam o internamento, o uso de procedimentos invasivos além do cateter venoso central e a presença de comorbidades associadas, principalmente diabetes mellitus.

A presença de mucosite, principalmente graus III e IV esteve diretamente associada ao maior acometimento por infecção. A mortalidade também foi maior neste grupo de pacientes.

O perfil de resistência dos microrganismos aos antimicrobianos foi elevado considerando a população analisada, contudo, se comparados a outros estudos está em conformidade ao descrito na literatura, o que demonstra bons critérios de escolha de antimicrobianos.

A profilaxia antibiótica deve ser realizada com base em estudos epidemiológicos do serviço, sendo mais indicado em pacientes com maior chance de desenvolver neutropenia prolongada (maior que 07 dias) e naqueles que receberam muito tratamento quimioterápico anterior ao TCTH.

As complicações pulmonares estiveram significativamente associadas à maior ocorrência de infecções. A pneumonia, terceiro foco mais comum de infecção em nosso estudo, foi a maior causa de óbitos entre os pacientes e esteve associada a presença de complicações pulmonares.

As infecções foram responsáveis também por aumentar o período de internação e foram consideradas a causa mais frequente de morte nos pacientes. A segunda causa de morte foi relacionada às complicações relativas ao tratamento.

As infecções causadas por bactérias Gram-negativas estão relacionadas ao aumento da mortalidade relativa à infecção e as infecções podem ser consideradas como complicações que aumentam o número de óbitos.

A classificação da infecção em endógena e exógena se faz mais facilmente na teoria que na prática. Faz-se necessário o desenvolvimento de outros estudos que avaliem a disseminação de infecção. Um estudo que avalie a positividade em outros fômites seria importante para analisar especificamente a transmissão exógena destes microrganismos. A continuidade deste estudo, assim como o desenvolvimento de outros estudos prospectivos que analisem os diferentes subgrupos de forma mais específica, é fundamental para determinar melhor os fatores de risco associados à infecção.

Outros estudos que avaliem exclusivamente as medidas não medicamentosas de prevenção de infecção no TMO autólogo necessitam ser

desenvolvidos, para que haja uma padronização de utilização de medidas de isolamento nestes pacientes, visto que, cada centro tem estabelecido sua própria rotina.

Este estudo foi relevante para conhecer as características da população atendida no serviço de transplante de medula óssea do HU/UFJF, além de identificar os principais sítios de infecção e microrganismos presentes nesta população. A partir deste trabalho, será possível elaborar novos protocolos de prevenção de transmissão de infecção ou reforçar os já adotados. Todas as medidas estabelecidas a partir deste estudo pretendem minimizar os riscos de desenvolver complicações infecciosas nesse grupo de pacientes. Consequentemente, diminuir os custos relativos à internação, e, levar à melhoria da qualidade da assistência prestada, pois, quando consideramos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea, devemos ter em mente que, por motivos próprios da doença e do tratamento, a inobservância de conceitos simples pode levar ao insucesso terapêutico.

REFERÊNCIAS

AGUILAR-GUISADO, M. et al. Empirical antifungal therapy in selected patients with persistent febrile neutropenia. **Bone Marrow Transplantation**. v. 45, p. 159–164, jun. 2009.

AIHUA, W. et al. Nosocomial infections among pediatric hematology patients: results of a retrospective incidence study at a pediatric Hospital in China. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**. v. 30, n.9, p.674-678, set. 2008.

AKSU, G. et al. Aerobic bacterial and fungal infections in peripheral blood stem cell transplants. **Bone marrow transplantation**. v. 27, n.2, p. 201-205, jan. 2001.

ALTERTHUN, F. Morfologia e Estrutura da célula bacteriana. In: TRABULSI, L.R., ALTERTHUN, F. **Microbiologia**. 5 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2008. Cap.2. p. 7-19.

ANVISA, Ministério de Saúde. Curso Básico de controle de infecção hospitalar. **Curso Básico de controle de infecção hospitalar**. Caderno B: Principais Síndromes infecciosas Hospitalares. 2000.

ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA. O que você precisa saber sobre o Sistema Único de Saúde. São Paulo: Editora Atheneu, 2006.

AZEVEDO, W.M. de. Transplante de Medula Óssea. In: Pereira, W.A. **Manual de Transplante de medula óssea**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 460-472.

BAILEY, L.C., REILLY, A.F., RHEINGOLD S.R. Infections in Pediatric Patients with hematologic Malignancies. **Seminars in Hematology**, vol.46, n.3, 2009. p.313-324.

BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil**. Centro Gráfico, Brasília: DF, 1988.

BRASIL. **Lei 8.080 de 19 de setembro de 1990**. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Brasília, 1990.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Resolução 196/96. **Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos.** CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Outubro de 1996.

BRASIL. **Lei 9.434 de 04 de fevereiro de 1997.** Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e dá outras providências. Brasília, 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 2.616, de 12 de maio de 1998.** Expede na forma de anexos diretriz e normas para a prevenção e controle das infecções hospitalares: Diário Oficial da União, República Federativa do Brasil, Brasília, 1998.

BRASIL. **Lei 10.211 de 23 de março de 2001.** Altera dispositivos da lei 9.434 que dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento. Brasília, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria 931 de 02 de maio de 2006.** Aprova o regulamento técnico para Transplante de células-tronco hematopoéticas. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 03 de maio de 2006.

BRASIL a. Sistema Nacional de Transplante. **Transplante de órgãos no Brasil.** 2008. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/transplantes/Dados%20Net/Internet%20-%20SNT.xls>> Acesso em: 19 out. 2008.

BRASIL b. Portal ministério da Saúde. **Transplantes crescem 10% no Brasil em 2008.** Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id_area=124&CO_NOTICIA=1975>. Acesso em 14 dez. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº, 2.600/GM de 21 de outubro de de 2009.** Aprova o regulamento técnico do Sistema Nacional de Transplantes. 2009. Disponível em:<<http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/gm/101249-2600>> Acesso em:01/01/2010.

BONASSA, E.M.A. et al. Transplante de Medula Óssea e de Células-tronco Hematopoéticas. In: _____. **Enfermagem em Terapêutica oncológica.** 3. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. p.241-268.

BOUZADA, M.L.M. **Epidemiologia e perfil de susceptibilidade a antimicrobianos de bactérias clinicamente relevantes, isoladas no Hospital Universitário da UFJF:** implicações na higiene, limpeza e no gerenciamento do controle de infecção

hospitalar. 2009. Dissertação (Mestrado em Saúde Brasileira) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2009.

BOUZAS, L.F.da, FERRERIA, R.S. Legislação e administração do transplante de células-tronco hematopoéticas no Brasil. In: VOLTARELLI, J.C., PASQUINI, R., ORTEGA, E.T.T. **Transplante de células-tronco hematopoéticas**. São Paulo: Editora Atheneu, 2009. cap.3, p.23-48.

BUENO, N.D. et al. O transplante de medula óssea na leucemia mielóide aguda: análise de 80 pacientes transplantados no complexo do hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 26, n. 2, p.84-92. 2004.

BUERIS, V. et al. Staphylococcus epidermidis e outras espécies de Staphylococcus, micrococcus e Rothia (Stomatococcus). In: TRABULSI, L.R., ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. 5 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2008.

BUFARAH, H.B. Fisiopatologia da Mucosite Oral abordagem atual e perspectivas futuras - (Parte I). **Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia** v.18, p. 38. 2002

CARVALHO, M.F.C., SORARES,V. Medicina baseada em evidências - Análise Crítica. **Med. Online - Revista Virtual de Medicina**. n.10, ano III, abr/dez. 2000. Disponível em: <http://www.medonline.com.br/med_ed/med10/medbasev.htm> Acesso em: 19/11/08.

CASTRO JÚNIOR, C.G. de, GREGIANIN, L.J, BRUNETTO, A.L. Análise clínica e epidemiológica do transplante de medula óssea em um serviço de oncologia pediátrica. **Jornal de pediatria**. v.79, n.5, p. 413-422. set/out. 2003

CATANNEO, C. et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. v.61, p. 721-728. 2008.

ÇELEBI, H. et al., Febrile neutropenia in allogeneic and autologous peripheral blood stem cell transplantation and conventional chemotherapy for malignancies. **Bone Marrow Transplantation**. v. 26, n. 2, p. 211-214. 2000.

CDC, Center Disease Control and Prevention. **Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant**

Recipients: Recommendations of the CDC, the Infectious Diseases Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. 2000.

CONFER, D., GRESS, R., TOMBLYN, M., EHNINGER, G. Hematopoietic cell graft safety. **Bone marrow transplantation.** v. 44, p. 463-465. 2009.

DADD, G., MCMINN, P., MONTEROSSO, L. Protective Isolation in Hemopoietic Stem Cell Transplants: A Review of the Literature and Single Institution Experience. **Journal of Pediatric Oncology Nursing.** v. 20, p. 293-300. 2003.

DINI, G. et al. Infections after stem cell transplantation in children: state of the art and recommendations. **Bone Marrow Transplantation.** v. 28, supl.1, p.S18-S21, 2001.

DETTENKOFER, M. et al. Surveillance of nosocomial infections in adult recipients of allogeneic and autologous bone marrow and peripheral blood stem-cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation.** v. 31, n. 9, p. 795-801, mai. 2003.

DETTENKOFER, M. et al. Surveillance of Nosocomial Sepsis and Pneumonia in Patients with a Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cell Transplant: A Multicenter Project. **Clinical Infectious Diseases.** v. 40, n. 1, p. 926-931. 2005.

DYKEWICZ, C.A. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Guidelines on Opportunistic Infections. **Clinical Infectious Diseases.** v. 33, p.139-144. jul. 2000.

ENGELHARD, D. et al., Bacterial infection prevention after hematopoietic cell transplantation. **Bone marrow transplantation.** v. 44, p. 467-470. 2009.

ENGELS, E.A., et al., Early infection in Bone Marrow Transplantation: Quantitative study of clinical factors that affect risk. **Clinical Infectious Diseases.** v.28, p.256-266. 1999.

FIGUEIREDO, F.C.A.L., **Complicações pulmonares relacionadas ao transplante de medula óssea.** 2008. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008

GAUTHIER, J.H.M. et al., **Pesquisa em Enfermagem. Novas Metodologias Aplicadas.** Rio de Janeiro: Guanabara, 1998.

GEA-BANACLOCHE, J., et al., Regionally limited or rare infections: prevention after hematopoietic cell transplantation. **Bone marrow transplantation**. v.44, p. 489-494. 2009.

GIL, A. C. **Como Elaborar Projetos de Pesquisa**. 4.ed. São Paulo: Atlas S.A. 2002.

GIL, L., STYCZYNSKI, J., KOMARNICKI, M. Infectious complication in 314 patients after high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: risk factors and analysis and outcome. **Infection**. v.35, n.6, p.421-427. 2007.

HARTER, C. et al., Piperacilina/tazobactam vs ceftazidime in the treatment of neutropenic fever in patients with acute leukemia or following autologous peripheral blood stem cell transplantation: a prospective randomized trial. **Bone Marrow Transplantation**. v.37, n.4, p. 373-379. 2006.

HAYES-LATTIN, B., LEIS, J.F, MARIARZ, R.T. Isolation in the allogeneic transplant environment: how protective is it? **Bone Marrow Transplantation**. v.36, n.5, p. 373-381. 2005.

HEUERMANN, K.G. et al. Fatal coagulase-negative staphylococci infection after bone marrow transplantation in a patient with persistent adverse reactions to vancomycin. **Journal of pediatric Hematology oncology**. v.21, n.1, p.80-81, jan/fev. 1999.

HUGHES, W.T., et al., 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. **Clinical Infectious Diseases**. v.34, p.730-751. mar. 2002.

INCA, Instituto Nacional de Cancer (Brasil). **Ações de Enfermagem para o controle do Câncer: uma proposta de integração ensino-serviço**. 3ª Edição. Rio de Janeiro: INCA. 2008.

LAMBERTUCCI, J.R., AVILA, R.E.de, VOIETA, I. Febre de origem indeterminada em adultos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Uberaba, v. 38, n. 6, Dec. 2005. Disponível em:<<http://www.scielo.br/scielo.php?>> Acesso em: 20/12/2009.

LAWS, H.J., et al., Surveillance of nosocomial infections in pediatric recipients of bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation during neutropenia, compared with adult recipients. **Journal of Hospital Infection**. v.62, p. 80-88, 2006.

LEITE, A.M.M., MIGOTTO, K.C., FUMERO, A.C.C. Toxicidade pulmonar. In: Machado, L.N. et al. **Transplante de Medula Óssea: abordagem Multidisciplinar**. São Paulo: Lemar, 2009. p.223-232

LÖFFEL, A.B.da C. et al., Quimioterapia de alta dose. In: Machado, L.N. et al. **Transplante de Medula Óssea: abordagem Multidisciplinar**. São Paulo: Lemar, 2009. p. 179-186.

LUCET, J.C. et al., Hand contamination before and after different hand hygiene techniques: a randomized clinical trial. **Journal of Hospital Infection**. v.50, p.276-280. 2002.

MACKALL, C. et al., Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. **Bone marrow transplantation**. v.44, p.457-462. 2009.

MANK, A., VAN DER LELIE, H. Is there still an indication for nursing patients with prolonged neutropenia in protective isolation? An evidence-based nursing and medical study of 4 years experience for nursing patients with neutropenia without isolation. **European Journal of Oncology Nursing**. v. 7, n. 1, p. 17-23. 2003.

MARR, K.A. et al., Fungal infection prevention after hematopoietic cell transplantation. **Bone marrow transplantation**. v.44, p.483-487. 2009.

MARRS, J.A. Care of Patients With Neutropenia. **Clinical Journal of Oncology Nursing**. v. 10, n. 2, p.164-165. 2006

MARTINEZ, M.B., TRABULSI, L.R., Enterobactereaceae. In: TRABULSI, L.R., ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. 5 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2008. p.271-280.

MATOS, L.A. de. Nutrição. In: Machado, L.N. et al. **Transplante de Medula Óssea: abordagem Multidisciplinar**. 1ª edição, São Paulo: LEMAR. 2009. p.315-322.

MENDES, A.V.A., SAPOLNIK, R., MENDONÇA, N. Novas diretrizes na abordagem clínica da neutropenia febril e da sepse em oncologia pediátrica. **Jornal de pediatria**. : Porto Alegre, v.8, n.2, supl. 0, p.S54-S63, 2007.

MEYER, E. et al., Risk factor analysis of blood stream infection and pneumonia in neutropenic patients after peripheral blood stem-cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation**. v. 39, n.3, p.173-178. 2007.

MOURA, M.E.B. et al. Infecção Hospitalar: estudo de prevalência em um hospital público de ensino. **Revista Brasileira de Enfermagem**. v.60, n.4, p.416-421, jul/ago. 2007.

NAOUM, F. A. et al., Perfil microbiológico dos pacientes nos primeiros trinta dias pós transplante de medula óssea do Serviço de Transplantes da Santa Casa de São Paulo. **Rev. Bras. Hematologia e Hemoterapia**. São José do Rio Preto, v. 24, n. 2, abr. 2002 Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842002000200005&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 27/08/2009.

NARDI, N.B., ALFONSO, Z. da C. Células-Tronco Hematopoéticas. IN: ZAGO, M.A., COVAS, D.T. **Células-Tronco: a nova fronteira da medicina**. São Paulo: Editora Atheneu, 2006. cap.4, p. 49-65.

NEVES, Z.C.P das, et al., Higienização das mãos: o impacto de estratégias de incentivo à adesão entre profissionais de saúde de uma unidade de terapia intensiva neonatal. **Revista Latino americana de enfermagem**. v.14, n. 4. 2006. Disponível em:<<http://www.eerp.usp.br/rlae>>. Acesso em: 02/03/2009.

NICOLAU, J.E., et al., Evaluation of early hospital discharge after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. **São Paulo Med. J.** v.125, n.3, p.174-179. 2007

NININ, E., et al., Longitudinal study of bacterial, viral and fungal infections in adult recipients of bone marrow transplants. **Clinical Infectious Diseases**. v.33, n. 1, p. 41-47. 2001.

NUCCI, M, ANAISSIE, E. Infections in patients with multiple myeloma. **Seminars in Hematology**. v. 46, n.3, p.277-288. 2009.

NUCCI, M., MAIOLINO, A. Infecções em Transplante de Medula óssea. **Rev. Medicina Ribeirão Preto**. v. 33, p. 278-293, jul/set. 2000.

NUCCI, M. Resistant bacteria in stem cell transplant recipients. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v.24, n.3, p. 220-227, jul/set. 2002.

OLIVEIRA, A.L., et al., Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. **Bone Marrow transplantation**, v.39, n. p.775-781. 2007.

OLIVEIRA, J.S.R.de, KERBAUY, F.R. A avaliação pré-transplante de células-tronco hematopoéticas. In: VOLTARELLI, J.C., PASQUINI, R., ORTEGA, E.T.T. **Transplante de células-tronco hematopoéticas**. São Paulo: Editora Atheneu, 2009. p.221-231.

OKANE, E.S.H., MACHADO, L.N. Introdução/Histórico. IN: MACHADO, L.N. et al. **Transplante de Medula Óssea: abordagem multidisciplinar**. 1ª edição, São Paulo: LEMAR. 2009, cap. 1, p. 23-30

PATEL, R. Infecções em Transplantados. In: WILSON, W.R., SANDE, M.A. **Doenças infecciosas: diagnóstico e tratamento**. Porto Alegre: ARTMED, 2004. p.344-361.

PEREIRA, W.A. História dos Transplantes. In: _____ **Manual de Transplantes de órgãos e tecidos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. cap.1, p. 1-8.

POUTSIKA, D.D. et al. Blood stream infection after hematopoietic stem cell transplantation is associated with increased mortality. **Bone marrow transplantation**. v.40, n., p.63-70, 2007.

REICH, G. et al. Infections complications after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: comparison between patients with lymphoma or multiple myeloma and patients with solid tumors. **Bone Marrow Transplantation**. v. 27, n.5, p. 525-529, mar. 2001.

REZENDE, E.M. et al., Vigilância, Controle e Prevenção das Infecções Hospitalares no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. In: Encontro de Extensão da UFMG, 8º, Belo Horizonte, MG. **Anais...** Belo Horizonte: UFMG, 2005.

SADER, H.S. et al., Atividade in vitro da cefepima em comparação com outras cefalosporinas de amplo espectro contra amostras clínicas de 18 hospitais brasileiros. **Arquivos brasileiros de medicina**. v. 71, n.3, p.123-127, 1997.

SALLES, M. Recomendações do Comitê: infecções bacterianas do transplante de medula óssea ou de células tronco hematopoéticas. **Sociedade Brasileira de Infectologia**. 2005

SHIMON, K., SHARON, K. Infection control issues after bone marrow transplantation. **Infectious Diseases**. v. 14, n.4, p. 427-431, ago. 2001.

SHAW, B.E., et al., Clinical impact of MRSA in a stem cell transplant unit: analysis before, during and after an MRSA outbreak. **Bone Marrow Transplantation**. v. 39, p.623–629, 2007.

SILVA, A.M.C., VARKULJA, G. Infecções. In: Machado, L.N. et al. **Transplante de Medula Óssea: abordagem Multidisciplinar**. São Paulo: Lemar, 2009. p 259-278.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA, **Trinta anos de transplante de Medula Óssea no Brasil. 2009**. Disponível em: <<http://www.sbtmo.org.br/imprensa.html>>. Acesso em: 01/10/2009.

TEIXEIRA, E. **As três metodologias, acadêmica da ciência e da pesquisa**. 4ª edição. Belém: UNAMA, 2001.

TIPPLE, A.F.V.M, et al., O ensino e o controle de infecção: um ensio teórico-prático. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**. v.11, n.2. mar/abr. 2003.

TOOR, A.A, VAN BURIK, J.A., WEISDORF, D.J. Infections during mobilizing chemotherapy and following autologous stem cell transplantation. **Bone marrow transplantation**. v.28, p.1129-1134. 2001.

TURATO, E. R. Métodos qualitativos e quantitativos na área da saúde: definições, diferenças e seus objetos de pesquisa. **Cadernos de Saúde Pública**. v. 39, n. 2, p. 507-14. 2005.

WOLF, H.H., et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology. **Annals of Hematology**. v.87, n. 11, p. 863-876. nov. 2008.

WALSH, T.J. Advances and challenges in infectious diseases supportive care of patients with hematologic malignancies, hematopoietic stem cell transplantation and severe aplastic anemia. **Seminars in Hematology**. V.46,n.3, p.191-197, jul. 2009.

YOKOE, D., et al. A compendium of strategies to prevent Healthcare-Associated Infections in Acute Care Hospitals. **Infection control and hospital epidemiology**. v.9, Supl.1, S12-21. 2008,

YOKOE, D., et al., Infection prevention and control in health-care facilities in which hematopoietic cell transplant recipients are treated. **Bone marrow transplantation**. v.44, p.495-507. 2009.

YAHAV, D., et al., Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. **Lancet infectious disease**. v.7, p. 338-3

ANEXOS

Anexo I – Instrumento de Coleta de Dados

Instrumento de coleta de dados: "INFECÇÕES NO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFJF: A INCIDÊNCIA DOS PRINCIPAIS MICRORGANISMOS E OS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS" elaborado por: Kelli Borges dos Santos

Identificação:

INICIAIS:	SEXO () F () M	PRONTUÁRIO:
DATA DE NASCIMENTO:	IDADE:	ESCOLARIDADE:
ENDEREÇO DE ORIGEM: _____		
RENDA FAMILIAR:	PROFISSÃO:	RAÇA:

Informações Relativas à doença de Base e estado anterior à internação:

DIAGNÓSTICO DE BASE: () MIELOMA MÚLTIPLO () LINFOMA DE HODGKIN () LINFOMA NÃO-HODGKIN () _____	TRATAMENTOS ANTERIORES: DOENÇAS DE BASE: () Não () HAS () DIABETES () OUTROS: _____
DATA DO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA:	MEDICAÇÕES EM USO:
INFECÇÃO DOCUMENTADA NOS ÚLTIMOS MESES? () NÃO () SIM – QUAL?	USO DE ANTIBIÓTICO NOS ÚLTIMOS MESES () NÃO () SIM QUAL? _____

Dados Referentes à internação:

DATA DA INTERNAÇÃO:	TEMPO DO DIAGNÓSTICO À INTERNAÇÃO:		
ESTADO NUTRICIONAL:	DATA DA MOBILIZAÇÃO:		
TEMPO ENTRE A MOBILIZAÇÃO E O CONDICIONAMENTO - INTERVALO EM DIAS:			
MEDICAÇÕES UTILIZADAS NO CONDICIONAMENTO:	PESO INICIAL: PESO FINAL: FONTE DE CÉLULAS PARA TRANSPLANTE: () MEDULA ÓSSEA () CTH PERIFÉRICAS		
DATA DA INFUSÃO:	NÚMERO DE CÉLULAS INFUNDIDAS:	DIAS DE NEUTROPENIA:	
DATA INÍCIO DA NEUTROPENIA:	D	DATA FIM DA NEUTROPENIA:	D:
PROCEDIMENTOS INVASIVOS/ NÚMERO DE DIAS DE CADA PROCEDIMENTO INVASIVO: () CATETER VENOSO CENTRAL Dias____ () HICKMAN Dias____ () SHILEY Dias____ () CATETER ENTERAL Dias____ () VEIA PERIFÉRICA Dias____ () CAT. TOTALM. IMPLANTADO Dias____ () DRENOS: _____ Dias____			
TOXICIDADES DO CONDICIONAMENTO: MUCOSITE () S () N GRAU:____ DIARRÉIA () S () N DOENÇA VENO-OCCLUSIVA HEPÁTICA () S () N TOXICIDADE PULMONAR () S () N OUTROS:			
DOSE DE G-SCF: _____ VIA DE ADMINISTRAÇÃO: _____ TEMPO DE USO EM DIAS: _____			

Dados Referentes à infecção:

FEBRE () S () N DIA DE TRAT.: D	DATA INÍCIO DA FEBRE: DATA DEFERESCENCIA FEBRE:
NÚMERO DE DIAS DE FEBRE:	ANTIFÚNGICO PROFILAXIA () S () N QUAL?
ANTI-VIRAL PROFILAXIA () S () N QUAL?	ANTIBIÓTICO PROFILAXIA () S () N QUAL?
TRATAMENTO ANTIBIÓTICO () S () N DATA INÍCIO: NÚMERO DE DIAS DE TRATAMENTO ANTIBIÓTICO:	TRATAMENTO FÚNGICO () S () N DATA INÍCIO: NÚMERO DE DIAS DE TRATAMENTO ANTI-FÚNGICO:
TRATAMENTO ANTI-VIRAL () S () N DATA INÍCIO: NÚMERO DE DIAS DE TRATAMENTO ANTI-VIRAL:	OUTROS TRATAMENTOS:

<p>___ - CULTURA: DATA DA CULTURA: ___/___/___ DIA DE TRATAM. ___ SÍTIO DE CULTURA: () HEMOCULTURA CATETER () HEMOCULTURA PERIFÉRICO () URINA () FEZES () PONTA CATETER () BOLSA DE CÉLULA TRONCO () OUTROS: _____ RESULTADO: _____</p> <hr/> MUDANÇA DA ANTIBIOTICOTERAPIA: () S () N SINTOMA DETERMINANTE DA CULTURA: _____	<p>___ - CULTURA: DATA DA CULTURA: ___/___/___ DIA DE TRATAM. ___ SÍTIO DE CULTURA: () HEMOCULTURA CATETER () HEMOCULTURA PERIFÉRICO () URINA () FEZES () PONTA CATETER () BOLSA DE CÉLULA TRONCO () OUTROS: _____ RESULTADO: _____</p> <hr/> MUDANÇA DA ANTIBIOTICOTERAPIA: () S () N SINTOMA DETERMINANTE DA CULTURA: _____
--	--

<p>___ - CULTURA: DATA DA CULTURA: ___/___/___ DIA DE TRATAM. ___ SÍTIO DE CULTURA: () HEMOCULTURA CATETER () HEMOCULTURA PERIFÉRICO () URINA () FEZES () PONTA CATETER () BOLSA DE CÉLULA TRONCO () OUTROS: _____ RESULTADO: _____</p> <hr/> MUDANÇA DA ANTIBIOTICOTERAPIA: () S () N SINTOMA DETERMINANTE DA CULTURA: _____	<p>___ - CULTURA: DATA DA CULTURA: ___/___/___ DIA DE TRATAM. ___ SÍTIO DE CULTURA: () HEMOCULTURA CATETER () HEMOCULTURA PERIFÉRICO () URINA () FEZES () PONTA CATETER () BOLSA DE CÉLULA TRONCO () OUTROS: _____ RESULTADO: _____</p> <hr/> MUDANÇA DA ANTIBIOTICOTERAPIA: () S () N SINTOMA DETERMINANTE DA CULTURA: _____
--	--

<p>___ - CULTURA: DATA DA CULTURA: ___/___/___ DIA DE TRATAM. ___ SÍTIO DE CULTURA: () HEMOCULTURA CATETER () HEMOCULTURA PERIFÉRICO () URINA () FEZES () PONTA CATETER () BOLSA DE CÉLULA TRONCO () OUTROS: _____ RESULTADO: _____</p> <hr/> MUDANÇA DA ANTIBIOTICOTERAPIA: () S () N SINTOMA DETERMINANTE DA CULTURA: _____	<p>___ - CULTURA: DATA DA CULTURA: ___/___/___ DIA DE TRATAM. ___ SÍTIO DE CULTURA: () HEMOCULTURA CATETER () HEMOCULTURA PERIFÉRICO () URINA () FEZES () PONTA CATETER () BOLSA DE CÉLULA TRONCO () OUTROS: _____ RESULTADO: _____</p> <hr/> MUDANÇA DA ANTIBIOTICOTERAPIA: () S () N SINTOMA DETERMINANTE DA CULTURA: _____
--	--

Follow up

DOCUMENTAÇÃO DE INFECÇÃO: () S () N () FEBRE DE ORIGEM INDETERMINADA () SEPSIS () MICROBIOLÓGICA MENTE DOCUMENTADA () CLÍNICA
TEMPO DE INTERNAMENTO: DATA DA ALTA:
STATUS DO PACIENTE: () ALTA DOMICILIAR () ÓBITO ()

Anexo 3: Perfil de Sensibilidade dos Microorganismos encontrados no CTI HU/UJFJF (Período Janeiro 2007 a Dezembro 2008)

Material	Microorganismo	Freq. %	Amic	Ampi	ASB	Cefal	Cetep	Cetox	Cefta	Ceftrex	Cipro	Clind	Clor	Erit	Ert	Gent	Imi	Lev	PPT	Oxa	Peni	SXT	Van	Mero
Sangue	<i>Acinetobacter baumannii</i>	20,3	26		60		27		27	14	20					29	77		62					80
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18,9	50				29		15		18	28	64	13		36	43	0	92					43
	<i>S. sp coag. Neg</i>	14,8	82								50	38	86	0		50	60			50	9	27		100
Ferida cirúrgica	<i>S. aureus</i>	10,8	67								0					60					0	75		100
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5,4	25		0	0	0	0	0	0	0				50	0	100					0		100
Urina	Número insuficiente																							
	<i>Enterococcus faecalis</i>	13,2		70							0											28		100
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	25,3	48				15	48	15	15	29				72	12			45			20		100
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	34,9	42				21		24	22	22					37		0	73			0		38
Secreção respiratória	<i>Acinetobacter spp.</i>	8,4	0		100		0		0	0	0				0	0		100				0		100
	<i>Escherichia coli</i>	14,5	100			27	59	75	59	59	50				100	75						25		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	34,1	55				25		23		11					35	50		84					47
Catecter	<i>S. aureus</i>	13,6	34	0							28	22	41	22	44	44			28	0	45		100	100
	<i>Serratia marcescens</i>	6,8	89			0	89	34	89	89	100				100	88	100				78	14		100
	<i>Acinetobacter spp.</i>	28,1	8			89	0		3	3	3				21	87		45			14	0		76
Geral*	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5,3	25			0	0	25	0	0	0				0	0	100					0		100
	<i>S. sp coag. Neg</i>	40,4	79	5							24	24	66	26	50	50			29	5	27		100	
	<i>S. aureus</i>	13,5	29	0							15		15	15	15	15			15			29		100
Geral*	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	28,8	47				20		20	0	14				47	47			93		0	32		47
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	17,3	11		100		12	0	11	0	25	15			37	100			75					89
Geral*			52	16	71	16	31	51	31	30	29	27	61	19	82	39	74		76	29	20	36	100	65

* Sensibilidade de todos os isolados em todos os materiais.