

**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA**

**EDGAR BERQUÓ PELEJA**

**COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS E MORTALIDADE  
ASSOCIADA NOS PRIMEIROS 100 DIAS PÓS-  
TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA, NO HOSPITAL  
ARAÚJO JORGE, 2000-2005.**

**Orientador: Joaquim Caetano de Almeida Neto  
Coorientadora: Marília Dalva Turchi**

**Dissertação de mestrado**

**Goiânia – Goiás  
2007**

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR  
VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES E DISSERTAÇÕES  
NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico:     **Dissertação**     **Tese**

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

Nome completo do autor: **Edgar Berquó Peleja**

Título do trabalho: **Complicações infecciosas e mortalidade associada nos primeiros 100 dias pós-transplante de medula óssea, no Hospital Araújo Jorge, 2000-2005.**

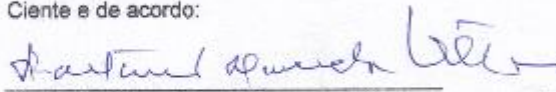
3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento  **SIM**     **NÃO**<sup>1</sup>

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.

  
Assinatura do autor<sup>2</sup>

Ciente e de acordo:

  
Assinatura do orientador<sup>2</sup>

Data: 28 / 05 /2018

<sup>1</sup> Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

<sup>2</sup> A assinatura deve ser escaneada.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
MEDICINA TROPICAL**

**EDGAR BERQUÓ PELEJA**

**COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS E MORTALIDADE  
ASSOCIADA NOS PRIMEIROS 100 DIAS PÓS-  
TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA, NO HOSPITAL  
ARAÚJO JORGE, 2000-2005**

**Orientador: Joaquim Caetano de Almeida Neto  
Coorientadora: Marília Dalva Turchi**

Dissertação de mestrado  
submetida ao PPGMT/UFG como  
requisito parcial para obtenção do  
Grau de Mestre na área de  
concentração de Doenças  
Infecciosas e Parasitárias

**Goiânia – Goiás**

**2007**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Berquó Peleja, Edgar  
COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS E MORTALIDADE ASSOCIADA  
NOS PRIMEIROS 100 DIAS PÓS-TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA,  
NO HOSPITAL ARAÚJO JORGE, 2000-2005. [manuscrito] / Edgar  
Berquó Peleja. - 2007.  
xx, 90 f.

Orientador: Prof. Dr. Joaquim Caetano Almeida Netto; co  
orientadora Dra. Marília Dalva Turchi.  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto  
de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Programa de Pós  
Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, Goiânia, 2007.

Bibliografia.

Inclui lista de figuras, lista de tabelas.

1. Complicações infecciosas. 2. Transplantes. 3. Medula óssea. I.  
Almeida Netto, Joaquim Caetano, orient. II. Título.

CDU 616-022



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL  
Rua 235, S/N- Setor Universitário - Goiânia-GO - CEP 74605-050  
Fone (62) 3521.1837 - 3209.6102 - FAX (62) 3521.1839  
email: [ppgmt@iptsp.ufg.br](mailto:ppgmt@iptsp.ufg.br)

#### ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Aos vinte e sete dias do mês de setembro do ano de dois mil e sete realizou-se nas dependências do IPTSP/UFG, a sessão pública de defesa da Dissertação: "**Complicações infecciosas e mortalidade associada nos primeiros 100 dias pós-transplante de medula óssea, no Hospital Araújo Jorge, 2000-2005**". Apresentada pelo mestrando: **Edgar Berquó Peleja**, que concluiu os créditos e demais quesitos exigidos para obtenção do grau de Mestre. Os trabalhos foram instalados às oito horas e trinta minutos pela Professora **Maria de Fátima Costa Alves**, Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, que apresentou a banca examinadora composta pelos doutores: **Maria Paula Curado** - Hospital Araújo Jorge/GO, **Marco Túlio A. Garcia-Zapata** - IPTSP/UFG e Dr. **Joaquim Caetano de Almeida Netto** - IPTSP/UFG - Orientador e presidente da Banca Examinadora. A Professora **Maria de Fátima Costa Alves** orientou o Mestrando sobre como utilizar o tempo durante a apresentação de seu trabalho passando em seguida a presidência da sessão ao orientador do Mestrando. Após a apreciação e arguição, os examinadores reuniram-se e deram o parecer final sobre a Dissertação, tendo aprovada-a. O presidente da Banca Examinadora ao proclamar o resultado declarou o candidato **Aprovado**. Nada mais havendo a ser tratado, encerrou-se a sessão às 11 horas e 15 minutos e para constar, eu José Clementino de Oliveira Neto, lavrei a presente ata que será assinada pelos membros da Banca Examinadora e por mim.

Goiânia, 27 de setembro de 2007.

Dr. **Maria Paula Curado** - Hospital Araújo Jorge/GO: Maria Paula Curado

Dr. **Marco Túlio A. Garcia-Zapata** - IPTSP/UFG: Marco Túlio A. Garcia-Zapata

Dr. **Joaquim Caetano de Almeida Netto** - IPTSP/UFG: Joaquim Caetano de Almeida Netto

Secretário Pós-Graduação: José Clementino de Oliveira Neto

**EM TEMPO:** Informe que a escrita correta do nome do membro interno é: **Marco Túlio Antonio GarciaZapata**.

José Clementino de Oliveira Neto  
Assistente em Administração  
Pós-Graduação/IPTSP/UFG

## **DEDICATÓRIA E HOMENAGEM**

### **DEDICATÓRIA**

Aos meus Pais, Sebastião Veloso Peleja (*in memoriam*) e Haydée Maria Berquó Peleja pelo amor e eterno estímulo aos estudos.

Aos meus irmãos,  
Edla Maria, Ernesto e Lizemi, pela amizade.

A minha esposa,  
Maria Helena,  
pelo incentivo, pela dedicação, pela abdicção e pelo amor.

Aos meus filhos,  
Mariana, Marina, Sebastião e Ana  
Presentes de Deus e frutos de um amor verdadeiro.

### **HOMENAGEM**

Ao paciente submetido  
a transplante de medula óssea.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pela força, inspiração e pela perseverança para conseguir realizar esse trabalho.

Ao meu orientador Prof. Dr. Joaquim Caetano de Almeida Neto pela paciência, dedicação, disponibilidade e profícua orientação .

À minha Co-Orientadora Dra. Marília Dalva Turchi pela dedicação, esforço e valiosa orientação.

À Profa. Fabiana Cristina Pimenta pelas valiosas e pertinentes sugestões apresentadas durante o exame de qualificação.

Ao Prof. Marco Túlio Antonio GarciaZapata pelas valiosas e oportunas sugestões apresentadas durante o exame de qualificação.

Ao Mestre Dr. Wiliam Barbosa pelo estímulo à pesquisa.

Ao amigo, Prof<sup>o</sup>. Paulo Roberto de Melo Reis pelo apoio, pela disponibilidade irrestrita e inestimável colaboração.

Aos Professores do Programa de Pós-Graduação do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás, na pessoa de sua Diretora, Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Regina Maria Bringel Martins, pelo ensino de alta qualidade, pela amizade, convívio e conhecimento compartilhados.

Aos amigos e colegas, de trabalho da Associação de Combate ao Câncer, na pessoa de sua presidente Dr<sup>a</sup> Criseide Castro Dourado, e do Hospital Araújo Jorge, na pessoa de seu diretor Dr. Francisco de Assis Freire

Dourado, pela colaboração, incentivo e fundamental apoio na realização deste estudo.

Ao Dr. Cesar Bariani e equipe do Transplante de Medula Óssea do Hospital Araújo Jorge, pelo acesso aos dados do serviço, tornando possível a realização desta dissertação.

Ao Dr. Vicente Raul Chavarria Irusta e equipe da patologia clínica do Hospital Araújo Jorge pela presteza das informações em microbiologia.

Aos amigos e colegas de trabalho do Hospital Materno Infantil, na pessoa de sua diretora Dr<sup>a</sup> Lucimar Rodrigues Ferreira, pela colaboração, incentivo e fundamental apoio na realização deste trabalho.

Ao Prof<sup>o</sup> Leandro Luís Galdino, pelo apoio na consecução do banco de dados.

Aos funcionários do IPTSP, em especial os da Secretaria da Pós-Graduação, José Clementino de Oliveira Neto e Kariny Vieira Soares, pela gentileza, presteza e dedicação.

Às Alunas de Enfermagem, Heliny Carneiro Cunha Neves, Katiane Martins Mendonça, Myllena Cândida de Melo e Cecília Ferreira da Silva pelo trabalho em equipe, pela dedicação, e pelo apoio constante.

À Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, na pessoa de seu diretor Dr. Heitor Rosa e ao Hospital Anuar Auad de Doenças Tropicais, na pessoa de seu diretor Dr. Boaventura Braz de Queiroz, pela minha formação profissional.

A todos aqueles que participaram e contribuíram para a realização desse trabalho, tanto pelo envolvimento direto quanto indireto.

## SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	vii
AGRADECIMENTOS.....	viii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xii
LISTA DE FIGURAS.....	xiii
LISTA DE TABELAS.....	xiv
RESUMO.....	xvii
ABSTRACT.....	xix
1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Histórico .....	01
1.2 Células Tronco Embrionárias e Adultas.....	03
1.3 Transplante de Medula Óssea.....	09
2. JUSTIFICATIVA.....	16
3. OBJETIVOS.....	17
3.1 Objetivo Geral.....	17
3.2 Objetivos Específicos.....	17
4. METODOLOGIA.....	18
4.1 Delineamento.....	18
4.2 População e Local.....	18
4.3 Fonte de Dados.....	20
4.4 Processamento e Análise de Dados.....	22
5. RESULTADOS.....	24
6. DISCUSSÃO.....	44
7. CONCLUSÕES.....	58
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	60
9. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	61
10. ANEXOS.....	65

## LISTA DE ABREVIATURAS

TMO	Transplante de Medula Óssea
HAI	Hospital Araújo Jorge
ACCG	Associação de Combate ao Câncer em Goiás
DECH	Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro
SUS	Sistema Único de Saúde
CTH	Células Tronco Hematopoiéticas
BMT	<i>Bone Marrow Transplantation</i>
HSC	<i>Hematopoietic Stem Cells</i>
GVHD	<i>Graft Versus Host Disease</i>
PHS	<i>Public Health System</i>
TCPH	Transplante de Células Progenitoras Hematopoiéticas
CMV	Citomegalovirus
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
SCU	Sangue de Cordão Umbilical
ES	<i>Embryonic Stem Cells</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
CEPACCG	Comitê de Ética em Pesquisa da Associação de Combate ao Câncer em Goiás.
IPTSP	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública
IBMTR	<i>International Bone Marrow Transplantation Registry</i>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 –</b>	Fluxograma da amostra estudada na população de 143 pacientes submetidos a transplante de células tronco hemtopoiéticas (TCTH), em serviço de referência em Goiânia – Goiás, 2000 a 2005.....	<b>19</b>
<b>Figura 2 –</b>	Distribuição do número de pacientes de acordo com o tipo de transplante (autogênico e alogênico) e ano de realização do procedimento.....	<b>25</b>
<b>Figura 3 –</b>	Curva de sobrevida de 136 pacientes submetidos a TMO, durante o período de 2000 a 2005.....	<b>42</b>
<b>Figura 4 –</b>	Curva de sobrevida de pacientes submetidos a TMO de acordo com a presença de pneumonia.....	<b>42</b>
<b>Figura 5 –</b>	Curva de sobrevida em pacientes submetidos a TMO, de acordo com o tipo (autogênico e alogênico) e presença de pneumonia, 2000 a 2005.....	<b>43</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1 –</b>	Características gerais de 143 pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), Goiânia – Goiás, 2000 a 2005.....	<b>27</b>
<b>Tabela 2 –</b>	Indicação para o primeiro transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) de acordo com o tipo de transplante realizado, em 143 pacientes em Goiânia – Goiás, 2000 a 2005.....	<b>28</b>
<b>Tabela 3 –</b>	Freqüência de complicações infecciosas por topografia e/ou agentes etiológicos, nos primeiros 100 dias pós-transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), em 136 pacientes internados em Goiânia – Goiás, 2000 a 2005.....	<b>31</b>
<b>Tabela 4 –</b>	Freqüência de microrganismos isolados de hemoculturas e/ou cateteres endovenosos, nos primeiros 100 dias pós-transplante de medula óssea (TMO), em 136 pacientes internados em Goiânia – Goiás, 2000 a 2005.....	<b>33</b>

<b>Tabela 5 –</b>	Perfil de resistência de bactérias isoladas em hemoculturas nos primeiros 100 dias pós-transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), em 136 pacientes de hospital de referência em Goiânia – Goiás, 2000 a 2005.....	<b>34</b>
<b>Tabela 6 –</b>	Análise univariada para fatores associados a presença de complicações infecciosas nos primeiros 100 dias pós-transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), em 136 pacientes de hospital de referência em Goiânia – Goiás, 2000 a 2005.....	<b>36</b>
<b>Tabela 7 –</b>	Frequência de óbitos nos primeiros 100 dias pós-transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), de acordo com a doença de base, em 136 pacientes acompanhados em serviço de referência de Goiânia – Goiás, 2000 a 2005.....	<b>37</b>
<b>Tabela 8 –</b>	Análise univariada para fatores sócio-demográficos potencialmente associados ao óbito, nos primeiros 100 dias, em 136 pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), em Goiânia – Goiás, 2000 a 2005.....	<b>38</b>

<b>Tabela 9 –</b>	Análise univariada de fatores clínicos de risco potencialmente associados ao óbito, nos primeiros 100 dias, em 136 pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), em Goiânia – Goiás, 2000 a 2005.....	<b>40</b>
<b>Tabela 10 –</b>	Análise multivariada para fatores potencialmente associados com o óbito, nos primeiros 100 dias pós-transplante de células tronco hematopoiéticas, em 136 pacientes atendidos em Goiânia – Goiás, 2000 a 2005.....	<b>41</b>

## RESUMO

**Introdução:** O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é uma modalidade terapêutica utilizada mundialmente, em diversas doenças neoplásicas e não neoplásicas, de forma crescente e com progressos consideráveis nas últimas duas décadas. Entretanto, a importante imunossupressão a que são submetidos os pacientes transplantados torna-os vulneráveis a múltiplas infecções que contribuem para desfechos desfavoráveis, inclusive óbitos. **Objetivos:** Avaliar o perfil clínico-epidemiológico, as complicações infecciosas e a mortalidade nos primeiros 100 dias pós-transplante (D100), em pacientes atendidos em serviço de referência em Goiás. **Metodologia:** Coorte retrospectiva de todos os 143 pacientes submetidos ao TCTH, no Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer de Goiás, de 2000 a 2005. Foi elaborado questionário estruturado e realizada a extração de dados a partir de registros médico-hospitalares dos pacientes, contendo informações sobre: características sócio-demográficas, doença de base, tipo de transplante, complicações infecciosas e óbito até D100. Criação de arquivo informatizado (Microsoft Excel) e análise de dados utilizando os programas Epi Info e SPSS/PC for win. Realizada análise descritiva para variáveis sócio-demográficas e para as principais complicações infecciosas. Foram utilizadas análises uni e multivariada, de acordo com o modelo de riscos proporcionais de Cox, para fatores associados ao óbito e foram construídas curvas de sobrevida, segundo Kaplan Meier.

Significância estatística definida como  $p < 0,05$ . **Resultados:** Foram analisados os registros de 143 pacientes submetidos TCTH, sendo 73 autólogos e 70 alogênicos aparentado. Houve predomínio de adultos na faixa de 20 a 60 anos (65,1%), portadores de doenças neoplásicas (84,6%), procedentes de Goiás (62,2%) e com tratamento financiado pelo Sistema Único de Saúde (70,6%). As fontes de células utilizadas foram as de sangue periférico (52,4%) e de medula óssea (46,9%). Dos 136 pacientes, seguidos até D100, 76% tiveram pelo menos um episódio infeccioso, com predomínio de infecções bacterianas (88,2%). Aproximadamente metade dos pacientes teve pelo menos um episódio de bacteremia, com predomínio de Gram positivas. Houve associação estatisticamente significativa entre a presença de infecção e ter recebido células precursoras de medula óssea ou ter desenvolvido doença do enxerto contra o hospedeiro ( $p < 0,05$ ). A mortalidade nos primeiros 100 dias foi de 22,8%, sendo maior entre os pacientes submetidos ao transplante alogênico e naqueles que tiveram pneumonia, mesmo após ajuste para potenciais variáveis de confusão ( $p < 0,05$ ). **Conclusões:** Identificada elevada frequência de complicações infecciosas, sobretudo bacterianas, até D100 pós-transplante. Evidenciado pior prognóstico entre os pacientes que tiveram pneumonia, sugerindo necessidade de estudos futuros com vistas a reduzir as complicações infecciosas nessa população.

Palavras-Chave: Complicações infecciosas; Transplante; Medula óssea

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a therapeutic modality used globally in several neoplastic and non-neoplastic diseases, with increasing progress and considerable progress in the last two decades. However, the important immunosuppression to which transplanted patients are subjected renders them vulnerable to multiple infections that contribute to unfavorable outcomes, including deaths. **Objectives:** To evaluate the clinical-epidemiological profile, infectious complications and mortality in the first 100 days post-transplantation (D100), in patients attending referral service in Goiás.

**Methodology:** Retrospective cohort of all 143 patients submitted to HSCT, Hospital Araújo Jorge of the Association to Combat Cancer in Goiás, from 2000 to 2005. A structured questionnaire was developed and data extraction was carried out from the patients' medical and hospital records, containing information on: socio-demographic characteristics, type of transplantation, infectious complications and death to D100. Creation of computerized file (Microsoft Excel) and analysis of data using Epi Info and SPSS / PC for win programs. A descriptive analysis was performed for socio-demographic variables and for the main infectious complications. Univariate and multivariate analyzes according to the Cox proportional hazards model were used for factors associated with death and survival curves were constructed, according to Kaplan Meier. Statistical significance was defined as  $p < 0.05$ . **Results:** We analyzed the records of

143 patients undergoing HSCT, 73 of which were autologous and 70 were allogeneic. There was a predominance of adults between the ages of 20 and 60 (65.1%), those with neoplastic diseases (84.6%), from Goiás (62.2%) and with treatment funded by the Unified Health System (70, 6%). The sources of cells used were peripheral blood (52.4%) and bone marrow (46.9%). Of the 136 patients, followed up to D100, 76 %% had at least one infectious episode, with predominance of bacterial infections (88.2%). Approximately half of the patients had at least one episode of bacteremia, predominantly Gram-positive. There was a statistically significant association between the presence of infection and having received bone marrow precursor cells or having developed graft disease against the host ( $p < 0.05$ ). Mortality in the first 100 days was 22.8%, being higher among patients submitted to allogeneic transplantation and in those who had pneumonia, even after adjusting for potential confounding variables ( $p < 0.05$ ). **Conclusions:** It was identified a high frequency of infectious complications, mainly bacterial, up to D100 post-transplantation. A worse prognosis was observed among patients who had pneumonia, suggesting the need for future studies to reduce infectious complications in this population.

Keywords: Infectious complications; Transplant; Bone marrow

## **1. INTRODUÇÃO**

O transplante de medula óssea (TMO) também denominado de transplante de células progenitoras hematopoiéticas, transplante de células precursoras hematopoiéticas ou transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) consiste na infusão intravenosa de células progenitoras com a finalidade de restabelecer a função hematopoiética (Castro Jr, Gregianin *et al.*, 2003), após radioterapia ou quimioterapia mieloablativa (Beutler, 1994), bem como em outras situações de aplasia de medula óssea (Deeg, Leisenring *et al.*, 1998).

### **1.1 HISTÓRICO**

Segundo dados da literatura, o primeiro TMO em humanos foi realizado em 1939, por Osgood e colaboradores, em uma mulher com anemia aplásica que, entretanto, foi a óbito cinco dias após a infusão. A partir daí, experiências laboratoriais usando animais de pequeno porte permitiram estabelecer as bases científicas atuais do TMO. Ensaios experimentais exitosos realizados em cães, nas décadas de 50 e 60, foram o principal modelo para o desenvolvimento de TMO em humanos. Além disso, foi importante também a compreensão do sistema de histocompatibilidade em humanos, relacionado ao cromossomo 6. Em 1969, Thomas e colaboradores, realizaram transplante alogênico bem sucedido em paciente portador de leucemia (Castro Jr, Gregianin *et al.*,

2001). Em 1974, obtiveram sucesso em transplante de medula óssea em pacientes portadores de anemia aplásica. Esses resultados propiciaram a aplicação de TMO para outras patologias, inclusive as neoplásicas (Chao e Blume, 1989; Beutler, 1994). Em 1977, realizaram com sucesso, transplante alogênico em pacientes com leucemia aguda avançada. Já em 1982, nos Estados Unidos e na Europa, a utilização de TMO atingiu, uma média de 14 pacientes/dia, nas mais variadas doenças (Kay, 1982). Em 2005, na Europa, foram realizados 24.168 TMO (Gratwohl, Baldomero *et al.*, 2007), com média de 66 pacientes/dia.

No Brasil, segundo Castro Jr, Gregianin *et al.*, (2003), o TMO pioneiro foi realizado no Hospital de Clínicas de Curitiba em 1979, desenvolvendo-se rapidamente nos principais centros médicos do país. Hamerschlak, Barton *et al.*, (2006) apresentam análise estatística de transplantes de medula óssea de 16 instituições brasileiras. Atualmente, funcionam 40 serviços de TMO distribuídos por 11 unidades da Federação, de acordo com a Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO, 2007).

Em Goiás, encontramos na literatura referência a nove TMO autólogos, realizados em Goiânia, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, no período de 1996 a 2001 (Pecego, 2006). Também em Goiânia, o Hospital Araújo Jorge (HAJ) passou a

realizar regularmente esse procedimento, a partir de janeiro de 2000. Desde então, encontramos referências dessa instituição relacionadas ao TMO, dentre as quais citamos: Santanna, C. L., Bariani, C., Gonçalves, A. V., Abdalla, O. A. *et al.*, 2003b; a; Santanna, C. L., Bariani, C., Gonçalves, A. V., Cunha, C. A. *et al.*, 2003; Santanna, C. L., Bariani, C., Gonçalves, A. V., Cunha, G. S., Abreu, W. C. *et al.*, 2003; Santanna, C. L., Bariani, C., Gonçalves, A. V., Cunha, G. S., Bariani, S., Abreu, W. C. *et al.*, 2003; Santanna, C. L., Bariani, C., Gonçalves, A. V., Cunha, G. S., Bariani, S., Melo, N. *et al.*, 2003; Santanna, C. L., Bariani, C. *et al.*, 2003; Santanna, C. L., Bariani, C., Gonçalves, A. V., Santana, G. *et al.*, 2003; Peleja, Souza *et al.*, 2004; Duarte, 2005; Mendonça, Carneiro *et al.*, 2005; Nucci, Oliveira *et al.*, 2005; Peleja, Bariani *et al.*, 2005; Leao, Mendonça *et al.*, 2006; Silva, 2006.

## **1.2 CÉLULAS TRONCO EMBRIONÁRIAS E ADULTAS**

De acordo com a origem celular, os TMO podem ser do tipo autólogo, quando as células hematopoiéticas progenitoras (célula tronco) são do próprio paciente, ou alogênico, quando as células são de um doador HLA compatível total ou parcial. As células tronco provêm da medula óssea, cordão umbilical ou do sangue periférico (Silva, 2001). É uma célula indiferenciada, capaz de proliferar e de originar outras células-tronco (auto-regeneração) e células com capacidade de se diferenciar,

originando células com capacidade funcional normal (Carvalho e Collares-Buzato, 2005). Para realizar a dupla tarefa de se auto-regenerar e ao mesmo tempo produzir células diferenciadas, a célula-tronco pode seguir dois modelos básicos de divisão celular. No primeiro, a divisão de uma célula-tronco gera invariavelmente uma nova célula-tronco e uma célula que irá se diferenciar. No segundo, algumas células-tronco geram apenas novas células-tronco ao se dividirem, enquanto outras geram apenas células com potencial para sofrer diferenciação (Carvalho e Collares-Buzato, 2005; Lorenzi, 2006)

A primeira experiência bem sucedida no uso do sangue de cordão umbilical (SCU) como fonte de células para reconstituição de medula óssea ocorreu em 1988, quando Gluckman, na França, tratou com sucesso um paciente portador de anemia de Fanconi, utilizando o SCU de seu irmão para reconstituir a função medular após quimioterapia mieloablativa (Gluckman, 2001). O sangue de cordão umbilical é coletado logo após o nascimento, sendo posteriormente processado e mantido congelado até a infusão.

Em 1981, foi descrita a técnica de imortalização de células derivadas da massa celular interna de blastocistos de embriões de camundongos, as células-tronco embrionárias ou ES (*embryonic stem cells*). Células ES que são pluripotentes, pois podem proliferar

indefinidamente *in vitro* sem se diferenciar, mas também podem se diferenciar em vários tipos celulares dependendo das condições de cultivo. Outra característica especial dessas células é que podem ser re-introduzidas em embriões de camundongos, dando origem a células em todos os tecidos do animal adulto, inclusive a células germinativas (Flowers, Parker *et al.*, 2002). O fato das células ES se integrarem em todos os tecidos do animal adulto quando re-introduzidas em embriões de camundongo demonstra o seu potencial de diferenciação em qualquer célula do organismo, (de uma célula da pele a um neurônio). Vários estudos demonstraram a diferenciação das células ES de camundongos em tipos celulares distintos em culturas *in vitro*, gerando células hematopoiéticas, neurônios, astrócitos e oligodendrócitos, dentre outras (Castro Jr, Gregianin *et al.*, 2003; Carvalho e Collares-Buzato, 2005; Lorenzi, 2006). A identificação dos fatores que levam ao direcionamento deste processo de diferenciação permitirá que, a partir de células-tronco embrionárias, se possa cultivar, de forma controlada, os mais diferentes tipos celulares, o que abriria a possibilidade de expandir ou construir, *in vitro*, tecidos e órgãos, mediante a bioengenharia tecidual (Rubinstein, Elting *et al.*, 1999; Castro Jr, Gregianin *et al.*, 2003; Lorenzi, 2006).

Desde a década de 60, sabe-se que organismos adultos têm a capacidade de auto-regenerar determinados tecidos como a pele, o epitélio intestinal e principalmente o sangue, que tem suas células

constantemente destruídas e renovadas, num complexo e finamente regulado processo de proliferação e diferenciação celular. Durante muitas décadas, estudou-se o processo de hematopoiese a partir de células-tronco multipotentes de medula óssea, que são capazes de dar origem a células progressivamente mais diferenciadas e com menor capacidade proliferativa. A noção de que vários tecidos e órgãos do corpo humano, como o fígado, músculo esquelético, pâncreas, e sistema nervoso, têm um estoque de células-tronco, com uma capacidade limitada de regeneração tecidual após injúria, é também recente. Ainda mais recente é a idéia de que as células-tronco presentes em vários órgãos são, não apenas multipotentes no sentido de que podem gerar as células constitutivas daquele órgão específico, mas também pluripotentes, no sentido de que também podem gerar células de outros órgãos e tecidos (Lorenzi, 2006). O primeiro relato desta propriedade das células-tronco adultas foi feito em 1998 por um grupo de cientistas italianos que estudaram a regeneração de músculo esquelético por células derivadas da medula óssea (Rubinstein, Elting *et al.*, 1999; Castro Jr, Gregianin *et al.*, 2003). Embora o próprio músculo esquelético possua células-tronco, denominadas de células satélite, Ferrari G e colaboradores demonstraram ao injetar células de medula óssea de camundongos transgênicos em músculos esqueléticos lesados quimicamente em camundongos imunodeficientes, que as células medulares injetadas eram capazes de se diferenciar em miócitos no ambiente muscular. Quando ao invés de injetar

as células medulares na lesão muscular os autores faziam um transplante da medula óssea geneticamente marcada para os camundongos imunodeficientes, havia uma migração das células medulares do animal doador para a área lesada no músculo esquelético do receptor, demonstrando que, sob condições de injúria, células-tronco medulares adultas podem migrar para a região lesada e se diferenciar em músculo esquelético. Esse trabalho estabeleceu duas novas idéias, a de que células-tronco de medula óssea podem dar origem a células musculares esqueléticas e a de que há migração das células medulares para regiões lesadas no músculo esquelético (Rubinstein, Elting *et al.*, 1999; Castro Jr, Gregianin *et al.*, 2003; Locatelli, Rocha *et al.*, 2003).

Em janeiro de 1999, cientistas liderados por Angelo Vescovi mostraram que células-tronco neurais de camundongos adultos podem restaurar as células hematopoiéticas na medula óssea de camundongos que a tiveram destruída por irradiação (Castro Jr, Gregianin *et al.*, 2003; Locatelli, Rocha *et al.*, 2003). Esse trabalho representou uma verdadeira revolução nos conceitos até então vigentes, pois demonstrou que uma célula-tronco adulta derivada de um tecido reconhecido por seu alto grau de diferenciação e limitada capacidade proliferativa é capaz de seguir um programa de diferenciação completamente diverso, se colocada em um ambiente adequado. Demonstrou também que as células-tronco adultas não estão limitadas no seu potencial de diferenciação pela sua origem

embriológica; as células neurais têm origem no ectoderma e as sanguíneas no mesoderma embrionário. Ainda em 1999, um grupo de cientistas suecos demonstrou que células-tronco neurais de camundongos adultos têm um potencial generalizado de diferenciação, podendo formar qualquer tipo celular, de músculo cardíaco a estômago, intestino, fígado e rim, quando injetadas em embriões de galinha e de camundongos (Locatelli, Rocha *et al.*, 2003). A partir desses experimentos, consolidou-se a idéia de que células-tronco de organismos adultos retêm a capacidade proliferativa e de diferenciação em qualquer tipo celular do organismo, independente de seu tecido de origem, desde que cultivadas sob condições adequadas (Locatelli, Rocha *et al.*, 2003; Lorenzi, 2006). Neste aspecto, a medula óssea oferece um microambiente adequado para que a célula-tronco hematopoiética multipotente (com expressão dos antígenos de linhagem CD34, CD90 e ausência do CD38) possa se dividir para gerar mais células-tronco multipotentes (auto-renovação) e células progenitoras multipotentes (expressão do antígeno CD34) comprometidas com formação dos vários tipos de células sanguíneas (Dao, Arevalo *et al.*, 2003; Grotto e Noronha, 2003; Alberts, Johnson *et al.*, 2006; Lorenzi, 2006), das linhagens mielóide (expressão do antígeno CD33) e linfóide (ausência do antígeno CD33) (Hoffbrand e Pettit, 2001).

### 1.3 TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

Entretanto, apesar dos avanços das técnicas e das drogas utilizadas, o TMO ainda é um procedimento agressivo e que acarreta efeitos colaterais e complicações terapêuticas ao paciente, conseqüentes a imunossupressão, a radioterapia, quimioterapia, doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), que torna o paciente susceptível a infecções oportunistas virais, bacterianas e fúngicas (Nucci e Maiolino, 2000; Silva, 2001; Ortiz, Sakano *et al.*, 2006; Hamerschlak, Barton *et al.*, 2006). Além disto, é necessário o acompanhamento ambulatorial por um longo período, após a alta hospitalar, pois existe a possibilidade de uma série de complicações decorrentes do tratamento (Silva, 2001; Gasparetto, Ono *et al.*, 2005; Ortiz, Sakano *et al.*, 2006).

Após o transplante, podem ocorrer complicações decorrentes da aplasia medular, que são as infecções, os sangramentos e a anemia, bem como complicações subseqüentes. Nessas, podem incluir os efeitos tóxicos extramedulares do regime de condicionamento, sendo um dos principais deles a doença veno-oclusiva hepática, a rejeição do enxerto e o desenvolvimento da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda. Complicações posteriores incluem doença crônica do enxerto contra o hospedeiro, pneumonite intersticial, infecções virais, anormalidades endocrinológicas e a recidiva da doença básica. As

crianças também podem apresentar retardo de crescimento e do desenvolvimento neurológico bem como alterações hormonais (Paton, Coutinho *et al.*, 2000). Mesmo assim, ainda é para muitas doenças a única possibilidade de tratamento ou de cura (Thomas, 1987).

O TCTH é utilizado como arsenal terapêutico para tratamento de diversas doenças não neoplásicas como Anemia de Fanconi, Síndrome de Chediaki Higashi, imunodeficiência combinada grave, leucodistrofia metacromática infantil, doenças auto-imunes e malignas como leucemias agudas e crônicas, linfomas Hodgkin e não Hodgkin, mielomas, mielodisplasias, mielofibrose maligna aguda e na aplasia medular conseqüente a quimio ou a radioterapia nos tumores sólidos como os de células germinativas, dentre outras (Thomas, 1987; Garnica e Nucci, 2005; Ortiz, Sakano *et al.*, 2006). Também, vem sendo usado com sucesso em pacientes portadores de talassemia beta maior e doença falciforme (Paton, Coutinho *et al.*, 2000; Castro Jr, Gregianin *et al.*, 2001; Locatelli, Rocha *et al.*, 2003).

A viabilidade clinico-financeira e o sucesso em um procedimento invasivo e de grandes repercussões sistêmicas, como é o caso do TMO, dependem do enfrentamento de condições adversas, antes e após o procedimento (Hamerschlak, Barton *et al.*, 2006). Neste contexto, as infecções oportunistas (bacterianas, virais, fúngicas e outras) são fatores limitantes do sucesso desse procedimento e são importantes pela

alta frequência com que incidem no paciente de TMO (Nucci e Maiolino, 2000; Castro Jr, Gregianin *et al.*, 2001; Collin, Leather *et al.*, 2001; Mele, Paterson *et al.*, 2002).

O equilíbrio do ecossistema da microbiota normal é mantido por complexas interações entre os microrganismos, os produtos do metabolismo microbiano, da homeostase e a resposta imune do hospedeiro. Na pele, no revestimento mucoso das cavidades respiratória, gênito-urinária e digestiva, existem numerosos microrganismos de gêneros e espécies diferentes que vivem em harmonia, considerados comensais, mas que podem, em situações especiais, principalmente onde há desequilíbrio homeostático, tornar-se patogênicos (Colombo e Guimarães, 2003; Tuon e Nicodemo, 2006).

A intensa imunossupressão celular e humoral a que estes pacientes são submetidos, bem como a ruptura de barreiras naturais como pele, mucosas e da instrumentalização invasiva somando-se, nos alogênicos, a DECH aguda e crônica, levam a uma maior suscetibilidade a infecções oportunistas bacterianas, fúngicas e virais com grande morbidade e mortalidade (Nucci e Maiolino, 2000; Flowers, Parker *et al.*, 2002; Gasparetto, Ono *et al.*, 2005; Garnica e Nucci, 2005 ; Ortiz, Sakano *et al.*, 2006). Durante duas a três semanas após a infusão da medula, o paciente permanece em aplasia medular quando ainda não ocorreu a pega da enxertia. Após este período, os leucócitos e plaquetas começam

a aparecer no sangue periférico, evidenciando a pega medular (Nucci e Maiolino, 2000; Flowers, Parker *et al.*, 2002).

Assim, nas primeiras quatro semanas, a infecção por herpes simples é freqüente (mais de 80%), por isso muitos centros de transplante de medula óssea recomendam o uso profilático de aciclovir. Além disso, as infecções por citomegalovirus (CMV), vírus sincicial respiratório, bem como outros vírus comunitários, merecem importante atenção na sua profilaxia (Nucci e Maiolino, 2000).

Após o TMO, três períodos com complicações infecciosas se diferenciam: a fase I ou pré-pega – 0 a 30 dias; a fase II ou pós-pega – 31 a 100 dias; e a fase III ou fase tardia – 101 ou mais dias após o TMO. Segundo De Bock & Middelheim (2000) e Gasparetto, Escuissato *et al.*, (2004), na fase I, onde as maiores deficiências da proteção estão na aplasia medular e na mucosite, que frequentemente se complica por reativação de herpes simples (Nucci e Maiolino, 2000), as infecções por Gram positivos, Gram negativos e por fungos são evidenciadas. Já na fase II, como a DECH e seu tratamento são os mecanismos preponderantes na diminuição da defesa, é observado outro perfil microbiológico: as infecções predominantes são por fungos e vírus. Na fase III, a deficiência nas imunidades humoral e celular resulta em maior risco de infecção por bactérias encapsuladas, fungos, *Pneumocistis carinii*

(Nucci e Maiolino, 2000; Gasparetto, Ono *et al.*, 2005) e *Toxoplasma* (Nucci e Maiolino, 2000)

Na fase I, a profilaxia com trimetoprim-sulfametoxazol ou ciprofloxacina diminui a incidência de bacteremia por Gram negativos. Na fase II, uma das principais preocupações é a infecção por CMV, sendo utilizado, portanto, para prevenção de complicações infecciosas principalmente pulmonares, o ganciclovir. Na fase III, a pneumonia por *Pneumocystis carinii* é evitada com a continuação do trimetoprim-sulfametoxazol, do primeiro mês até um ano após o TMO, associação também útil para evitar infecções bacterianas tardias. Para profilaxia de infecções fúngicas, utiliza-se o fluconazol até o 75º dia após o TMO. O aciclovir utilizado até um ano após o TMO previne contra infecções por reativação de herpes-simples e varicela-zoster (Castro Jr, Gregianin *et al.*, 2001; Gasparetto, Ono *et al.*, 2005).

Collin, Leather *et al.*, (2001) ao estudar 519 pacientes submetidos ao TMO, analisando a susceptibilidade bacteriana nas infecções, observaram resistência à penicilina e imipenem em estreptococos, fármacos considerados eficazes para o tratamento de tais microrganismos; e que a profilaxia com antibióticos coincidiu com a diminuição das infecções e aumento da resistência aos antibióticos do tipo  $\beta$ -lactâmicos, mostrando que a complicação infecciosa representa um dos principais obstáculos ao sucesso dos transplantes.

O paciente, depois do transplante de medula óssea, tem defeitos complexos no seu sistema de defesa, que o tornam vulnerável a uma série de infecções bacterianas fúngicas, virais e parasitárias. As infecções são mais freqüentes e graves no transplante alogênico, com doadores não aparentados, e menos freqüentes no transplante autólogo de células progenitoras do sangue periférico. Em termos de mortalidade, os maiores desafios, atualmente enfrentados pelos que tratam desses pacientes, são as infecções fúngicas, as superinfecções bacterianas por germes multirresistentes e algumas infecções virais. Embora menos freqüentes, devem ser citadas a toxoplasmose e a estrongiloidíase, dentre as parasitárias. O transplante autólogo com células tronco hematopoiéticas do sangue periférico e o transplante alogênico com doador não aparentado são as duas situações com o menor e o maior risco de infecção, respectivamente (Nucci e Maiolino, 2000). A mortalidade relacionada aos transplantes de medula óssea vem reduzindo nos últimos anos (Velasco, Thuler *et al.*, 2000). Nos primeiros 100 dias após o transplante varia de 10 a 40%, nos alogênicos, e de 5 até 20%, nos transplantes autólogos, dependendo da doença de base e da condição clínica do paciente (Nucci e Maiolino, 2000). Nos transplantes autólogos, a mortalidade é, na maioria das vezes, devido à atividade da doença de base (60%), segundo Hamerschlak, Barton *et al.*, (2006 ); Hamerschlak, *et. al*, (2006), enquanto que, nos transplantes alogênicos, ela é devida a

complicações do transplante em si, com destaque para a imunossupressão usada no tratamento da DECH aguda ou crônica (Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A *et al.*, 1996; Nucci e Maiolino, 2000). Entretanto, Hamerschlak, Barton *et al.*, (2006) complementam que as complicações infecciosas associadas a DECH e toxicidade do tratamento respondem por 40%.

As infecções bacterianas continuam sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade nos pacientes transplantados de medula óssea (Koll e Brown, 1993). O período de neutropenia, que compreende os primeiros trinta dias do tratamento, é o mais vulnerável em relação a estas infecções. A melhora na cobertura de antibióticos e das condições de suporte têm alterado a incidência e a prevalência dos agentes bacterianos nas últimas décadas, porém as complicações Infecciosas e a DECH continuam sendo a principal causa de morbidade e mortalidade neste período, com a ocorrência de 30% de óbitos (Nucci, Silveira *et al.*, 1998; Naoum, Martins *et al.*, 2002 ).

A ocorrência de infecção documentada em TMO em menores de 21 anos chega a 58,5%, isolando-se no mínimo um agente em hemocultura (46,9%) e a principal causa de óbito é a DECH e infecção (Castro Jr, Gregianin *et al.*, 2003).

## **2. JUSTIFICATIVA**

Em janeiro de 2000, o Hospital Araújo Jorge, da Associação de Combate ao Câncer em Goiás, instituição pioneira e de referência no Estado de Goiás para tratamento de neoplasias, incorporou o TCTH ao seu arsenal terapêutico. De janeiro daquele ano a dezembro de 2005, 143 pacientes foram submetidos a 151 transplantes. Como infectologista dessa instituição, vivenciando o impacto das complicações infecciosas no pós-transplante imediato, a médio e em longo prazo, fomos motivados a proceder a uma avaliação do problema neste hospital de referência na região centro-oeste do Brasil. Tivemos como intuito contribuir para melhorar os índices de sucesso do procedimento e a qualidade de vida dos pacientes no futuro, re-avaliando medidas preventivas e curativas para reduzir a frequência e o impacto das complicações infecciosas no TCTH.

Sendo assim, uma análise dos eventos infecciosos, microbiológicos e correlatos, torna-se necessária para definir alvos passíveis de intervenção na cadeia de eventos negativos, relacionados ao TMO e dessa maneira propor a incorporação de novas medidas, tecnologias e serviços de apoio, que possam contribuir para melhorar os índices de sucesso, não só no tocante ao aspecto onco-hematológico, mas também no tocante ao impacto negativo das complicações infecciosas.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Analisar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas, em serviço de referência em Goiânia-Goiás, entre 2000 e 2005. Avaliar fatores associados ao óbito e a presença de complicações infecciosas nos 100 primeiros dias pós-transplante.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

Descrever e analisar as características sócio-demográficas e clínicas dos pacientes submetidos ao TCTH;

Estimar a ocorrência das complicações infecciosas e analisar o perfil clínico-microbiológico desses eventos. Descrever e analisar fatores associados à presença de complicações infecciosas;

Descrever e analisar fatores potencialmente associados ao óbito nos primeiros 100 dias pós transplante em pacientes atendidos em serviço de referência para tratamento de doenças onco-hematológicas, em Goiânia-Goiás, entre 2000 e 2005.

## **4. METODOLOGIA**

**4.1 Delineamento:** O estudo foi delineado como uma coorte retrospectiva.

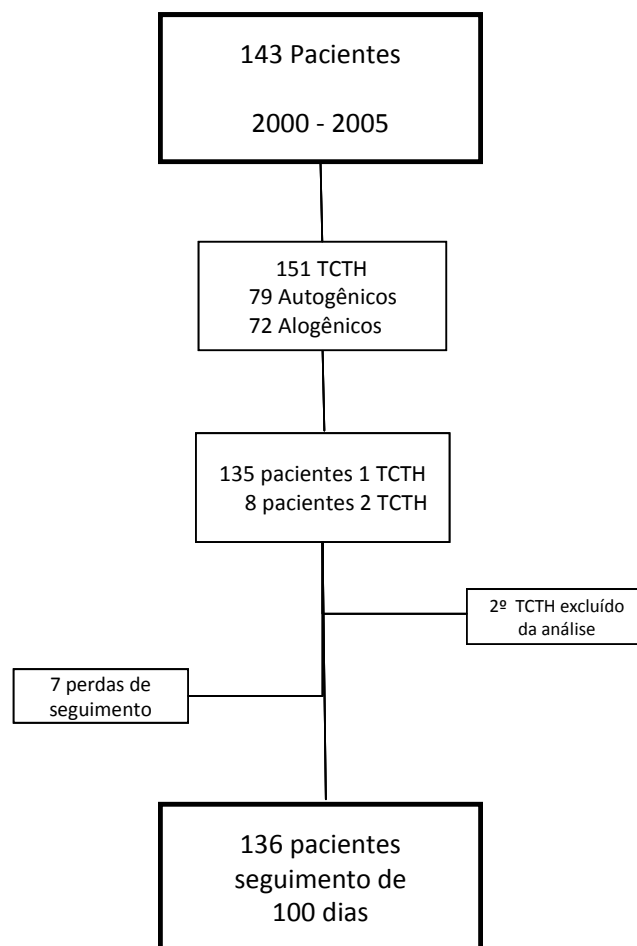
### **4.2 População e local**

A população de estudo foi constituída por todos os pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas, no Hospital Araújo Jorge, entre janeiro de 2000 e dezembro de 2005. Foram identificados 143 pacientes submetidos a pelo menos um transplante de medula óssea, no período definido. Pacientes transferidos para outras instituições de saúde, antes de completarem 100 dias pós-transplante, foram excluídos das análises referentes às complicações infecciosas e das análises de fatores potencialmente associados ao óbito. Oito pacientes foram submetidos a mais de um transplante, entretanto, apenas um deles realizou o segundo transplante dentro dos 100 primeiros dias. Para efeito de análise, considerou-se apenas o primeiro transplante (Figura 1).

O Hospital Araújo Jorge é uma unidade da Associação de Combate ao Câncer em Goiás, entidade civil beneficente, referência para tratamento de doenças neoplásicas na região Centro-Oeste, situado em

Goiânia. É um hospital terciário, integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS). Conta com um serviço especializado em transplante de medula óssea desde 2000, que segue protocolos bem definidos em todas as fases do procedimento.

Figura 1 – Fluxograma da amostra estudada na população de 143 pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), em serviço de referência em Goiânia – Goiás, 2000 a 2005.



### 4.3 Fonte de Dados

Utilizaram-se, como fonte de dados, as informações contidas nos prontuários e nos registros referentes à causa *mortis*, de acordo com o atestado de óbito, dos pacientes submetidos, no período de estudo.

Foi elaborado um questionário estruturado (Anexo 1) e, posteriormente, construído um banco de dados eletrônico contendo informações sobre: características sócio-demográficas (idade, gênero, escolaridade e procedência), doença de base que motivou o transplante, tipo de doador (aparentado ou não aparentado), tipo de transplante (autogênico ou alogênico), origem das células infundidas (medula óssea, sangue periférico ou cordão umbilical), presença de mucosite, presença de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e de complicações infecciosas de acordo com a topografia e com os agentes etiológicos identificados nos primeiros 100 dias pós-transplante. Também foram incluídas informações sobre possíveis causas de óbito.

Os episódios infecciosos foram classificados de acordo com as descrições contidas nos prontuários clínicos e, quando disponível, com resultados de exames microbiológicos, exames de imagens e laudos histopatológicos. A unidade de transplante do serviço de referência segue rotinas padronizadas para investigação microbiológica de episódios febris

e de quadros infecciosos, bem como rotinas para uso profilático ou terapêutico de antimicrobianos (Anexos 2 e 3). São colhidos, rotineiramente, quando pertinente, amostras de sangue periférico, sangue de cateteres venoso profundo, urina, fezes e secreções para pesquisa de bactérias e fungos.

As hemoculturas foram realizadas em sistema automatizado BACTEC 9120 (Becton Dickinson). A suscetibilidade antimicrobiana é determinada de acordo com as recomendações do NCCLS, utilizando-se o Microscan-4 com microdiluição seriada. No anexo 4, são descritos os procedimentos de coleta e de processamento de espécimes biológicos na rotina do serviço.

Os critérios diagnósticos de aspergilose pulmonar incluíram manifestações clínicas, sinais tomográficos sugestivos e/ou resultados de exames histopatológicos compatíveis com a presença desse agente no pulmão. Para o diagnóstico presuntivo de infecções virais, foram utilizados critérios clínicos e sorológicos. Para a detecção de infecção pelo CMV, utilizou-se a pesquisa de antigenemia e/ou técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR).

Os eventos não infecciosos, como a presença de mucosite e de doença do enxerto contra o hospedeiro, ocorridos dentro dos primeiros 100 dias pós-transplante, também foram descritos no presente estudo.

#### **4.4 Processamento e Análise de Dados:**

Inicialmente, procedeu-se à criação de arquivo informatizado (Excel). Após digitação e conferência, os dados foram analisados utilizando os programas Epi Info for win e *Statistical Package for Social Science* (SPSS/PC) versão 13.0.

Foi realizada análise descritiva para as principais características sócio-demográficas dos pacientes transplantados e para os episódios infecciosos ocorridos nos 100 primeiros dias pós-transplante. Foram utilizadas medidas de tendência central e dispersão para variáveis contínuas; distribuição percentual e respectivos intervalos de confiança para variáveis categóricas. Utilizou-se teste de  $\chi^2$  ou teste de Fisher, quando indicado, para avaliar diferenças de proporções. O teste *t* de Student foi aplicado para avaliar diferenças entre duas médias, quando a distribuição foi considerada normal. Para avaliação de fatores associados à presença de complicações infecciosas, foi realizada análise univariada. A variável dependente (presença de complicações infecciosas) foi dicotômica do tipo sim e não. As variáveis de exposição

analisadas foram: idade, gênero, indicação do TMO, fonte de células tronco, tipo de transplante e presença de mucosite. A medida de associação utilizada foi o risco relativo (RR) com respectivo intervalo de confiança de 95% (IC95%).

Foi realizada análise de sobrevida da coorte de pacientes transplantados, definindo-se como início do seguimento a data da infusão das células tronco e como término de seguimento o centésimo dia pós-transplante. Considerou-se como desfecho, o óbito ocorrido dentro dos primeiros 100 dias pós-transplante. Foram construídas curvas de sobrevida e realizada análise univariada de acordo com o método de Kaplan-Meier. O teste *log-rank* foi utilizado para avaliar diferenças nas curvas de sobrevida entre os estratos de uma mesma amostra. Após teste de interação, as variáveis com  $p < 0,10$  foram submetidas à análise de multivariada, segundo o modelo proporcional de riscos de Cox. Calculou-se *Hazard Ratios* (HR) e respectivos IC 95% para as variáveis que permaneceram no modelo final.

A significância estatística foi definida em 5% ( $p < 0,05$ ) para todos os testes estatísticos.

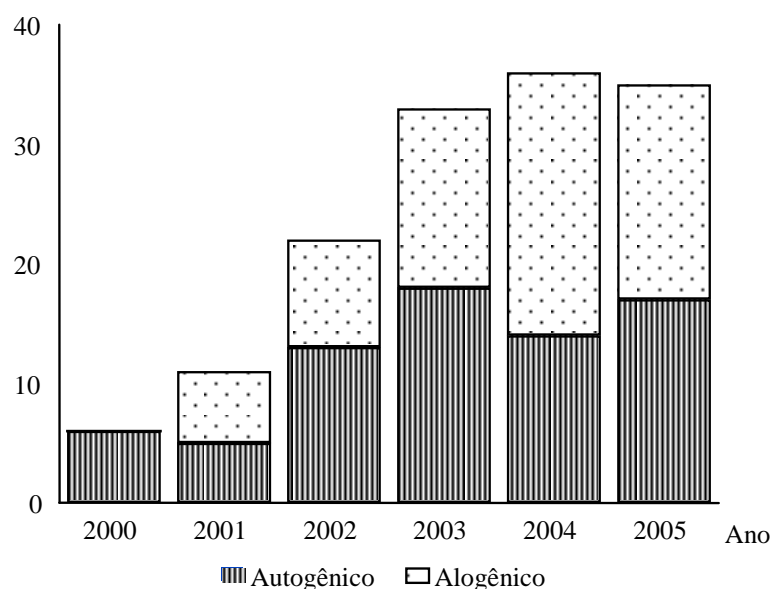
O protocolo deste estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (Anexos 5 e 6).

## 5. RESULTADOS

Foram avaliados os registros médico-hospitalares de todos os 143 pacientes submetidos à TCTH, no Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás, entre 2000 e 2005. Oito pacientes foram submetidos a mais de um transplante. No total foram realizados 151 transplantes, no período definido do estudo, sendo 75 transplantes autogênicos e 76 alogênicos com doador aparentado. Dois pacientes haviam sido submetidos TCTH previamente, em outros serviços. O presente estudo analisou o primeiro transplante realizado na instituição, para cada paciente, perfazendo um total de 143 pacientes e 143 procedimentos realizados.

A Figura 2 mostra a distribuição anual dos 143 pacientes estudados, segundo o tipo de transplante realizado, sendo 73 procedimentos do tipo autogênico e 70 do tipo alogênico com doador aparentado. Observa-se um aumento no número de transplantes realizados nos três primeiros anos, com estabilização após 2002. A média de transplantes, após essa data, foi de 35 pacientes por ano. No primeiro ano de funcionamento do serviço, todos os procedimentos foram do tipo autogênico; entretanto, nos anos seguintes, não foi evidenciada diferença na proporção de transplantes autogênicos ou alogênicos realizados nessa unidade ( $p=0,31$ ).

Figura 2. Distribuição do número de pacientes de acordo com o tipo de transplante (autogênico e alogênico) e ano de realização do procedimento



As principais características sócio-demográficas e clínicas dos 143 pacientes transplantados, no período de estudo, são apresentadas na Tabela 1. A idade dos pacientes variou de 0 a 71 anos, com média e mediana, respectivamente de 29,7 anos e 29 anos. Nota-se predomínio de adultos, sendo que a faixa etária de 20 a 59 anos concentra 65,1% dos casos. Pacientes do sexo feminino representaram 58,0% da casuística; a quase totalidade dos transplantados foi identificada como sendo formada por brancos ou pardos (95,7%) e 63,6% dos pacientes eram procedentes do estado de Goiás. Aproximadamente dois terços dos pacientes tiveram o seu tratamento financiado pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Quanto às características clínicas, observa-se que a grande maioria dos pacientes (90,9%) tinha como indicação, para o transplante, uma doença classificada como neoplásica. Sangue periférico e sangue de medula óssea foram as principais fontes de células tronco hematopoiéticas utilizadas, não havendo, diferença estatisticamente significativa entre elas ( $p=0,72$ ). Apenas um paciente recebeu células de cordão umbilical. Os transplantes do tipo autogênico representaram 51,0% da casuística estudada (Tabela 1).

Na Tabela 2, são listadas as doenças indicativas para o TCTH, de acordo com o tipo de transplante realizado. As doenças mais frequentes, no grupo das neoplasias, foram o mieloma múltiplo e a leucemia mieloide aguda. Anemia aplásica foi a principal indicação para transplante, no grupo das doenças não neoplásicas. O tempo decorrido entre o diagnóstico da doença de base e a realização do transplante apresentou uma ampla variação (39 dias até 10 anos), com mediana de 365 dias. Pacientes submetidos a transplante autogênico referiam maior tempo de evolução da doença de base até a realização do transplante quando comparados com os pacientes submetidos a transplante alogênico, medianas de 450 e 300 dias, respectivamente ( $p= 0,004$ ).

Tabela 1 - Características gerais de 143 pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), Goiânia - Goiás, 2000 a 2005.

<b>Variáveis</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
<b>Características relacionadas ao paciente</b>		
Faixa Etária (anos)		
0 a 13	35	24,5
14 a 19	10	7,0
20 a 39	51	35,7
40 a 59	42	29,4
≥ 60	5	3,5
Sexo		
Masculino	60	42,0
Feminino	83	58,0
Cor <sup>a</sup>		
Branca	67	48,2
Parda	66	47,5
Negra	6	4,3
Procedência		
Goiás	91	63,6
Outros Estados	52	36,4
<b>Características relacionadas ao procedimento</b>		
Fonte de custeio do TCTH		
Sistema Único de Saúde (SUS)	103	72,0
Seguro de Saúde Privado	35	24,5
Privada	5	3,5
Indicação do TCTH		
Doença neoplásica	130	90,9
Doença não neoplásica	13	9,1
Fonte de células tronco		
Sangue periférico	73	51,0
Medula óssea	69	48,3
Cordão umbilical	1	0,7
Tipos de TCTH		
Autogênico	73	51,0
Alogênico aparentado	70	49,0

<sup>a</sup> 4 pacientes sem informação de cor

Tabela 2 - Indicação para o primeiro transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) de acordo com o tipo de transplante realizado, em 143 pacientes, em Goiânia -Goiás, 2000 a 2005.

Doença de Base	Tipo de Transplante		Total	
	Autogênico	Alogênico	N	%
<b>Neoplásica</b>				
Mieloma múltiplo	31	1	32	22,4
Leucemia mieloide aguda	9	18	27	18,9
Leucemia mieloide crônica	0	16	16	11,2
Leucemia linfoide aguda	4	11	15	10,5
Linfoma não Hodgkin	14	1	15	10,5
Linfoma Hoddgkin	11	3	14	9,8
Síndrome mielodisplásica	0	7	7	4,9
Câncer de testículo	2	0	2	1,4
Macroglobulinemia	1	0	1	0,7
<b>Subtotal</b>	<b>72</b>	<b>57</b>	<b>129</b>	<b>90,2</b>
<b>Não neoplásica</b>				
Anemia aplásica severa	0	11	11	7,7
Esclerose múltipla	1	0	1	0,7
Hemoglobinúria paroxística noturna	0	2	2	1,4
<b>Subtotal</b>	<b>1</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>9,8</b>
<b>Total Geral</b>	<b>73</b>	<b>70</b>	<b>143</b>	<b>100</b>

Do total de 143 pacientes estudados, sete foram transferidos para outros serviços de saúde antes de completarem 100 dias pós-transplante. Dessa forma, 136 pacientes foram avaliados quanto à presença de complicações infecciosas e não infecciosas até 100 dias pós-transplante. Cento e três pacientes (75,7%) apresentaram pelo menos um episódio infeccioso nos primeiros 100 dias pós-transplante. A Tabela 3 mostra a distribuição por topografia e/ou por microrganismo para os eventos infecciosos mais freqüentemente diagnosticados. As infecções bacterianas, com ou sem comprovação microbiológica, foram os agravos

mais freqüentes, correspondendo a 81,3% dos eventos registrados. Em contrapartida, fungos ou vírus foram incriminados como responsáveis por menos de 10,0%, respectivamente, dos episódios infecciosos.

Em ordem de freqüência, em primeiro lugar aparecem as infecções bacterianas da corrente sanguínea (com comprovação microbiológica), sendo elas responsáveis por 76 episódios infecciosos (Tabela 3). Aproximadamente metade dos pacientes (64/136) apresentou pelo menos uma hemocultura positiva de sangue periférico, para bactérias, nos primeiros 100 dias pós-transplante. A maioria dos episódios de bacteremia (81,0%) foi detectada nos primeiros 14 dias pós-infusão de células tronco. Não foi evidenciada diferença estatisticamente significativa entre o tempo médio para a detecção do primeiro episódio de bacteremia no grupo submetido a transplante autogênico (7,3 dias), em comparação com o grupo submetido a transplante alogênico (10,9 dias) ( $p=0,13$ ).

As infecções respiratórias (diagnóstico clínico e radiológico) aparecem em segundo lugar, seguidas pelas infecções do trato digestivo, também, sem comprovação microbiológica. No grupo das infecções fúngicas, o diagnóstico de candidíase oral (com ou sem comprovação micológica) foi o mais freqüente, seguido do diagnóstico de infecção da corrente sanguínea, com isolamento de fungos do gênero *Candida spp.* e *Acromonium spp.* O diagnóstico das infecções virais foi quase que

exclusivamente clínico. Sete pacientes apresentaram quadro clínico compatível com Herpes zoster, três apresentaram manifestações sugestivas de Herpes simples ou citomegalovírus em trato genitourinário e, apenas, em dois pacientes foi detectado antigenemia por CMV, nos primeiros 100 dias pós-transplante (Tabela 3).

Tabela 3 - Frequência de complicações infecciosas por topografia e/ou agente etiológico, nos primeiros 100 dias pós-transplante de células tronco hematopoiéticas, em 136 pacientes internados em Goiânia - Goiás, 2000 a 2005.

<b>Episódios infecciosos</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
<b>Bacterianos</b>		
Corrente Sangüínea (confirmação microbiológica)	76	44,4
Trato Respiratório		
Pneumonia	19	11,1
Via Respiratória Alta	14	8,2
Trato Digestivo	12	7,0
Trato Urinário	9	5,3
Pele e Subcutâneo ou Genital	9	5,3
<b>Subtotal</b>	<b>139</b>	<b>81,3</b>
<b>Fúngicos</b>		
Cavidade Oral	6	3,5
Corrente Sangüínea (confirmação microbiológica)	5	2,9
Pneumonia ( <i>Aspergillus spp.</i> )	5	2,9
<b>Subtotal</b>	<b>16</b>	<b>9,4</b>
<b>Virais</b>		
Pele e Subcutâneo ( <i>Herpes zoster</i> )	7	4,1
Sepse clínica (provável CMV)	4	2,3
Geniturinário (Herpes simples ou CMV)	3	1,8
Corrente Sangüínea (antigenemia CMV)	2	1,2
<b>Subtotal</b>	<b>16</b>	<b>9,4</b>
<b>Total Geral</b>	<b>171</b>	<b>100,0</b>

A Tabela 4 apresenta a frequência de microrganismos isolados de hemoculturas e/ou de cateteres venosos, em 136 pacientes estudados. No total, foram identificadas 135 amostras de sangue positivas para bactérias, igualmente distribuídas entre Gram positivas e Gram negativas. O mesmo gênero e espécie de bactérias foram isolados,

concomitantemente, do sangue periférico e de cateter venoso em 15 episódios; em 17 episódios gênero e espécie de bactérias diferentes foram isoladas do sangue e do cateter periférico; em 34 episódios a bactéria só foi identificada no sangue periférico e em 55 episódios a bactéria só foi identificada no sangue do cateter.

As bactérias mais frequentemente isoladas foram: *Staphylococcus* do grupo coagulase negativo e *Staphylococcus aureus*, seguidos por *Pseudomonas aeruginosa* e *Pseudomonas spp.* (Tabela 4). O perfil de susceptibilidade antimicrobiana, das principais bactérias isoladas de hemoculturas, é apresentado na Tabela 5. Resistência à oxacilina foi identificada em 50,0% dos *S. aureus* isolados. Produção de beta-lactamase de espectro ampliado foi detectada na totalidade de *E. coli* e *Klebsiella spp.* isoladas em amostras de sangue.

Tabela 4 - Frequência de microorganismos isolados de hemoculturas e/ou cateteres endovenosos, nos primeiros 100 dias pós-transplante de medula óssea (TMO) em 136 pacientes de hospital de referência em Goiânia, 2000 a 2005.

Microorganismo	Sítio		Nº	%
	Sangue	Cateter		
<b>Bactérias gram positivas</b>				
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	17	28	45	31,9
<i>Staphylococcus spp.</i>	7	8	15	10,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	6	12	8,5
<i>Streptococcus spp.</i>	0	1	1	0,7
<b>Subtotal</b>	<b>30</b>	<b>43</b>	<b>73</b>	<b>51,8</b>
<b>Bactérias gram negativas</b>				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	6	11	7,8
<i>Pseudomonas spp.</i>	6	4	10	7,1
<i>Enterobacter spp.</i>	3	4	7	5,0
<i>Alcaligenes spp.</i>	5	1	6	4,3
<i>Escherichia coli</i>	4	1	5	3,5
<i>Klebsiella spp.</i>	3	2	5	3,5
<i>Acinetobacter spp.</i>	3	0	3	2,1
<i>Empedobacter brevis</i>	2	1	3	2,1
<i>Burkholderia spp.</i>	2	0	2	1,4
<i>Proteus penneri</i>	1	1	2	1,4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	2	2	1,4
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	1	0	1	0,7
<i>Cedecea neteri</i>	1	0	1	0,7
<i>Chromobacterium violaceum</i>	1	0	1	0,7
<i>Providencia stuarti</i>	0	1	1	0,7
<i>Shigella spp.</i>	1	0	1	0,7
<i>Yersinia pestis</i>	1	0	1	0,7
<b>Subtotal</b>	<b>39</b>	<b>23</b>	<b>62</b>	<b>44,0</b>
<b>Total</b>	<b>69</b>	<b>66</b>	<b>135</b>	<b>95,7</b>
<b>Fungos</b>				
<i>Candida spp.</i>	3	1	4	2,8
<i>Candida krusei</i>	1	0	1	0,7
<i>Acremonium spp.</i>	1	0	1	0,7
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>4,3</b>
<b>Total Geral</b>	<b>74</b>	<b>67</b>	<b>141</b>	<b>100,0</b>

Tabela 5 - Perfil de resistência de bactérias isoladas em hemoculturas nos primeiros 100 dias pós-transplante de células tronco hematopoiéticas em 136 pacientes de hospital de referência em Goiânia - Goiás, 2000 a 2005.

<b>Bactérias (nº de isolados)</b>	<b>Resistentes/Total de Testados</b>	<b>% (IC 95%)</b>
<i>S. aureus</i> (12)		
Oxacilina	7/12	50 (28,6-83,5)
<i>P. aeruginosa</i> (16)		
Amicacina	0/15	0,0 (0,0-25,4)
Ceftazidime	5/14	35,7 (14,0-64,4)
Ciprofloxacina	0/16	0,0 (0,0-24,1)
Imipenem	6/14	42,9 (18,8-70,4)
<i>Enterobacter spp.</i> (8)		
Amicacina	0/7	0,0 (0,0-43,9)
Ceftazidime	2/3	66,7 (12,5-98,2)
Ciprofloxacina	1/8	12,5 (0,6-53,2)
Imipenem	2/7	28,6 (5,1-69,7)
<i>Klebsiella spp.</i> (5)		
ESBL <sup>a</sup>	4/4	100,0 (39,6-100,0)
<i>E. coli</i> (5)		
ESBL <sup>a</sup>	4/4	100,0 (39,6-100,0)

<sup>a</sup> Considera-se positiva a pesquisa de ESBL ( $\beta$ -lactamase de espectro ampliado) se houver um MIC (concentração inibitória mínima)  $\geq 2\mu\text{g/ml}$  para qualquer uma das drogas: ceftazidime, cefotaxima, ceftriaxone, aztreonam.

A Tabela 6 apresenta análise univariada para fatores associados à presença de qualquer processo infeccioso nos primeiros 100 dias pós-transplante, em 136 pacientes analisados. Pacientes que receberam células progenitoras de medula óssea apresentaram risco 1,5 vezes maior de desenvolver um processo infeccioso, quando comparados com os pacientes que receberam células de sangue periférico ( $P < 0,001$ ). Dezoito pacientes apresentaram doença do enxerto contra o hospedeiro. Houve

associação, estatisticamente significativa, entre a presença de DECH ( $p=0,047$ ).

Não foi evidenciada associação estatisticamente significativa entre o tipo de transplante realizado e a presença de complicações infecciosas ( $p=0,232$ ). Mucosite foi observada em 61 pacientes; entretanto, em apenas metade dos casos foi registrado o grau/intensidade da mucosite. Também não foi evidenciada associação estatisticamente significativa entre presença de mucosite (variável dicotômica) e a presença de processo infeccioso ( $p=0,222$ ) (Tabela 6).

Tabela 6 - Análise univariada para fatores associados a presença de complicações infecciosas nos primeiros 100 dias pós-transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) em 136 pacientes, em serviço de referência em Goiânia- Goiás, 2000 a 2005.

Variáveis	Infecção		RR (IC 95%)	p
	Sim N=103 (%)	Não N=33 (%)		
Média de Idade em Anos (dp)	28,1(17,7)	30,8 (18,9)	-	0,46
Sexo				
Masculino	43 (75,4)	14 (24,6)	1	
Feminino	90 (75,9)	19 (24,1)	1,01 (0,83 - 1,22)	0,945
Indicação do TCTH				
Doença neoplásica	94 (75,8)	30 (24,2)	1	
Doença não neoplásica	9 (75,0)	3 (25,0)	0,99 (0,70 - 1,39)	0,95
Fonte de células tronco				
Sangue periférico	40 (59,7)	27 (40,3)	1	
Medula óssea	62 (91,2)	6 (8,8)	1,53 (1,24 - 1,88)	<0,001*
Tipos de TCTH				
Autogênico	47 (71,2)	19 (28,8)	1	
Alogênico aparentado	56 (80,0)	14 (20,0)	1,12 (0,93 - 1,36)	0,232
Mucosite				
Ausente	55 (73,3)	20 (26,7)	1	
Presente	48(78,7)	13 (21,3)	1,07 (0,88 - 1,29)	0,301
Doença do enxerto contra o hospedeiro				
Ausente	86(72,9)	32(27,1)	1	
Presente	17(94,4)	1(5,6)	1,29(1,11 - 1,52)	0,047*

\* Associação estatisticamente significante.

dp = desvio padrão

Durante os primeiros 100 dias pós-transplante, 31 pacientes evoluíram para óbito, sendo 16 na fase I pós-TCTH (0–30 dias) e 15 na fase II (31-100 dias). A mortalidade global foi de 22,8% (IC 95% 15,8-32,6). Em 16 casos (51,6%), nos registros de óbito, havia menção a processo infeccioso (sepsis e/ou pneumonia) como fator associado ao

óbito. A Tabela 7 apresenta a distribuição percentual de óbitos, de acordo com a doença indicativa do transplante de medula óssea.

Tabela 7 - Frequência de óbitos nos 100 primeiros dias pós-transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), de acordo com a doença de base, em 136 pacientes acompanhados em serviço de referência de Goiânia - Goiás, 2000 a 2005.

Doença de Base	Óbito	
	Sim n = 31 (%)	Não n = 105 (%)
<b>Neoplásica (n=123)</b>		
Mieloma múltiplo	2 (6,7)	28 (93,3)
Leucemia mieloide aguda	4 (14,8)	23 (85,2)
Leucemia mieloide crônica	8 (50,0)	8 (50,0)
Leucemia linfoide aguda	2 (13,3)	13 (86,7)
Linfoma não Hodgkin	1 (8,3)	11 (91,7)
Linfoma Hodgkin	3 (23,1)	10 (76,9)
Síndrome mielodisplásica	4 (57,1)	3 (42,9)
Câncer de testículo	1 (50,0)	1 (50,0)
Macroglobulinemia	0 (00,0)	1 (100,0)
<b>Sub-total</b>	<b>25(20,3)</b>	<b>98(79,7)</b>
<b>Não neoplásica (n=13)</b>		
Anemia aplásica severa	6 (54,5)	5 (45,5)
Hemoglobinúria paroxística noturna	0 (00,0)	2 (100,0)
<b>Sub-total</b>	<b>6 (46,2)</b>	<b>7(53,8)</b>
<b>Total Geral</b>	<b>31(22,8)</b>	<b>105(77,2)</b>

Fatores associados ao óbito, nos primeiros 100 dias pós-transplante, são apresentados na Tabela 8. Pacientes que sobreviveram apresentaram média de idade superior à dos pacientes que faleceram (P=0,035). Não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao

risco de morrer em relação ao sexo, época de realização do transplante, procedência e fonte financiadora do transplante ( $P>0,05$ ).

Tabela 8 - Análise univariada para fatores socio-demográficos potencialmente associados ao óbito, nos primeiros 100 dias, em 136 pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), em Goiânia- Goiás, 2000 a 2005.

Variáveis	Óbito		HR (IC 95%)	p
	Sim N = 31 (%)	Não N = 105 (%)		
<b>Sócio-Demográficas</b>				
Média de Idade em Anos (dp)	22,8 (15,1)	30,5 (18,4)		0,035*
Sexo				
Masculino	12 (21,1)	45 (78,9)	1	
Feminino	19 (24,1)	60 (75,9)	1,14 (0,60 - 2,16)	0,681
Período do TCTH				
2000 - 2002	5 (14,3)	30 (85,7)	1	
2003 - 2004	17 (26,2)	48 (73,8)	1,83 (0,74 - 4,54)	0,171
2005	9 (25,0)	27 (75,0)	1,75 (0,65 - 4,71)	0,257
Procedência				
Goiás	21 (24,1)	66 (75,9)	1	
Outros Estados	10 (20,4)	39 (79,6)	0,85 (0,41 - 1,65)	0,619
Fonte de custeio do TCTH				
Sistema Único de Saúde (SUS)	25 (25,3)	74 (74,7)	1	
Não SUS	6 (16,2)	31 (86,5)	0,64 (0,29 - 1,44)	0,264

\* Associação estatisticamente significativa

dp= desvio padrão

Pacientes cuja indicação para o transplante foi uma doença não neoplásica apresentaram um risco 2,3 vezes maior de morrer quando comparados com os pacientes transplantados em decorrência de doença neoplásica ( $p=0,019$ ). Pacientes que receberam células de medula óssea

tiveram um risco quase três vezes maior de evolução desfavorável em relação aos transplantados que receberam infusão de células periféricas ( $p=0,004$ ). Também apresentaram pior prognóstico, os pacientes submetidos a transplante alogênico quando comparados com aqueles que receberam transplante autogênico, em análise univariada ( $p<0,001$ ).

Não foi evidenciada associação estatisticamente significativa entre a presença de qualquer processo infeccioso com maior risco de óbito, nos primeiros 100 dias pós-transplante ( $p=0,803$ ). Também não foi evidenciada associação estatisticamente significativa entre bacteremia e maior risco de evolução para óbito ( $p=0,515$ ). Entretanto, pacientes que desenvolveram pneumonia apresentaram um risco três vezes maior de morrer quando comparados com aqueles que não apresentaram esse evento ( $p<0,001$ ). A presença de mucosite ou de doença do enxerto contra o hospedeiro não foram associadas com pior prognóstico ( $p > 0,05$ ) (Tabela 9).

Tabela 9 - Análise univariada de fatores clínicos de risco potencialmente associados ao óbito, nos primeiros 100 dias, em 136 pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), em Goiânia- Goiás, 2000 a 2005.

Variáveis	Óbito		HR (IC 95%)	p
	Sim N = 31 (%)	Não N = 105 (%)		
<b>Clinicas</b>				
Indicação do TCTH				
Doença neoplásica	25 (20,3)	98 (79,7)	1	
Doença não neoplásica	6 (46,2)	7 (53,8)	2,27 (1,15 - 4,50)	0,019*
Fonte de células tronco <sup>a</sup>				
Sangue periférico	8 (11,9)	59 (88,1)	1	
Medula óssea	22 (32,4)	46 (67,6)	2,71 (1,30 - 5,65)	0,004*
Tipos de TCTH				
Autogênico	6 (9,1)	60 (90,9)	1	
Alogênico aparentado	25 (35,7)	45 (64,3)	3,93 (1,72 - 8,97)	< 0,001*
Qualquer processo infeccioso				
Ausente	7 (21,2)	26 (78,8)	1	
Presente	24 (23,3)	79 (76,7)	1,10 (0,52 - 2,31)	0,803
Pneumonia				
Ausente	20 (17,1)	97 (82,9)	1	
Presente	11 (57,9)	8 (42,1)	3,39 (1,95 - 5,89)	<0,001*
Bacteremia				
Ausente	18	54	1,00	
Presente	13	51	0,81(0,43 -1,52)	0,515
Mucosite				
Ausente	14 (18,7)	61 (81,3)	1	
Presente	17 (27,9)	44 (72,1)	1,58 (0,78 - 3,21)	0,222
Doença do enxerto contra o hospedeiro				
Ausente	26(22,0)	92(78,0)	1,00	
Presente	5(27,8)	13(72,2)	1,26(0,55 - 2,85)	0,391

<sup>a</sup> Excluído 1 paciente cuja fonte de células tronco foi cordão umbilical

Em análise de regressão multivariada, segundo o modelo proporcional de riscos de Cox, o transplante do tipo alogênico e a

presença de pneumonia persistiram como fatores independentemente associados com o óbito, mesmo após ajuste para potenciais variáveis de confusão (Tabela 10).

Tabela 10 - Análise multivariada para fatores potencialmente associados com o óbito nos primeiros 100 dias pós-transplante de células tronco hematopoiéticas, em 136 pacientes atendidos em Goiânia- Goiás, 2000 a 2005.

<b>Fatores</b>	<b>HR</b>	<b>(IC95%)</b>	<b>HR Ajustado<sup>a</sup></b>	<b>(IC95%)</b>	<b>p</b>
Doença não neoplásica	2,27	(1,27 - 4,82)	1,91	(0,71 - 5,05)	0,193
Fonte de células de medula óssea	2,71	(1,30 - 5,65)	1,28	(0,51 - 3,22)	0,596
Transplante de medula óssea alogênico	3,93	(1,72 - 8,97)	3,96	(1,31 - 11,9)	0,014*
Pneumonia	3,39	(1,95 - 5,89)	3,98	(1,71 - 9,27)	0,001*

<sup>a</sup> Ajustado por idade como variável contínua e demais variáveis categóricas - Modelo de riscos proporcionais

\* Associação estatisticamente significativa

A Figura 3 mostra a curva de sobrevida global, nos primeiros 100 dias para 136 pacientes transplantados. Observa-se que a maioria dos óbitos ocorreu até o 40º dia pós-transplante, com estabilização após essa data. A Figura 4 apresenta as curvas de sobrevida para pacientes que desenvolveram pneumonia em comparação com aqueles que não apresentaram esse evento. Houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida desses dois grupos de pacientes ( $P < 0,05$ ). Pacientes com pneumonia tiveram pior evolução, mesmo após ajuste para o tipo de transplante realizado (Figuras 5 a e b).

Figura 3. Curva de sobrevida de 136 pacientes submetidos a TMO, durante o período de 2000 a 2005

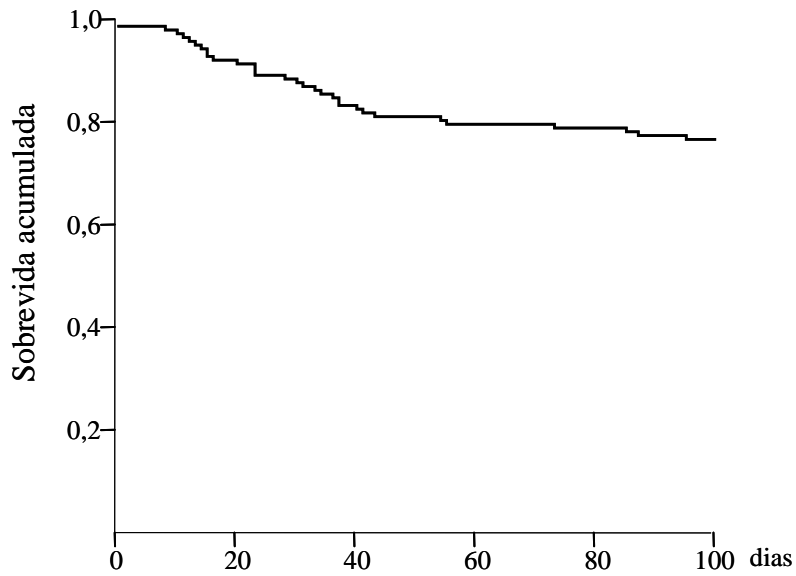
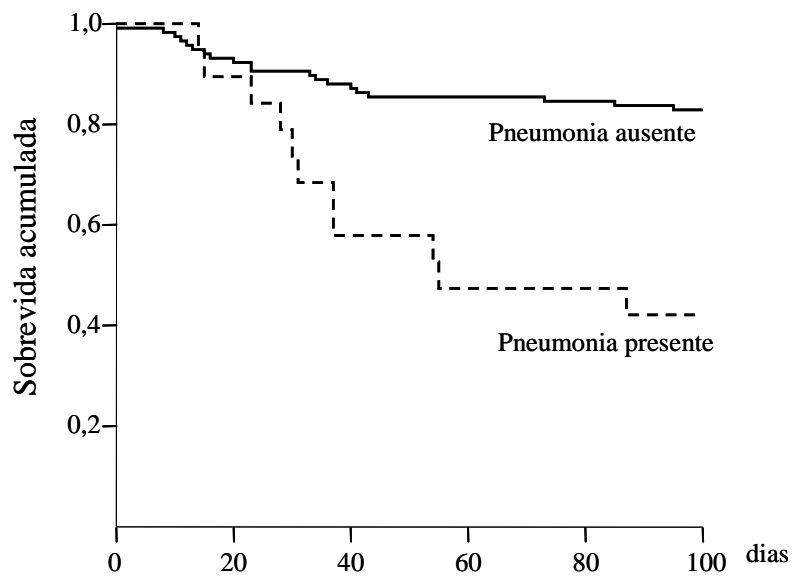


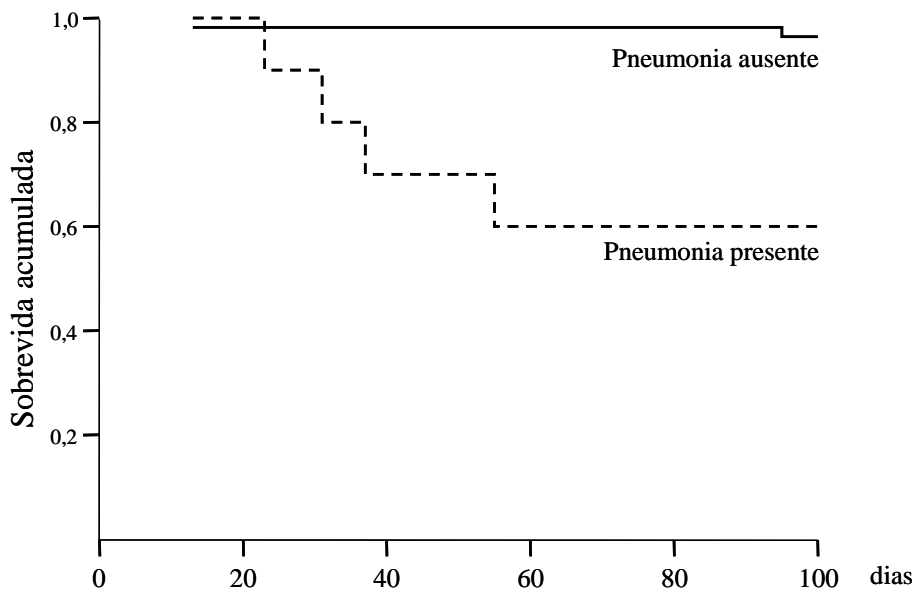
Figura 4. Curva de sobrevida de pacientes submetidos a TMO de acordo com a presença de pneumonia



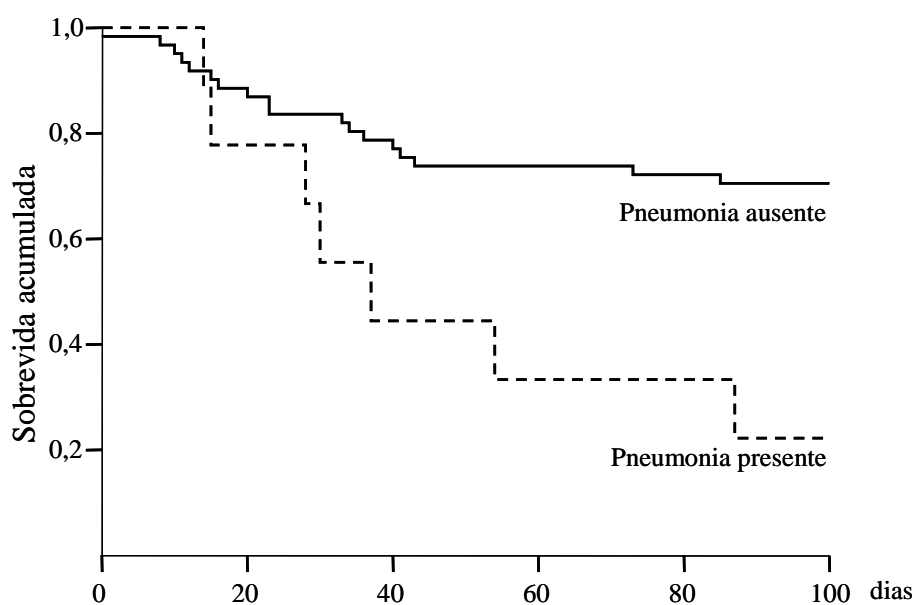
Teste de *log-rank*  $p < 0,05$

Figura 5. Curva de sobrevida em pacientes submetidos a TMO, de acordo com o tipo (autogênico ou alogênico) e presença de pneumonia, 2000 a 2005

a) Transplante autogênico (n=66)



b) Transplante alogênico (n=80)



Comparação da distribuição da sobrevida acumulada de acordo com a presença ou ausência de pneumonia, ajustada pelo tipo de transplante realizado (autogênico ou alogênico). Teste de *log-rank*  $p < 0,0001$

## 6. DISCUSSÃO

O presente estudo possibilitou conhecer e analisar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas, atendidos no principal serviço de referência para tratamento de doenças onco-hematológicas de Goiás. O eixo central do estudo foi descrever e analisar as complicações infecciosas mais frequentes e suas repercussões, nos 100 primeiros dias pós-transplante. Teve como meta contribuir para a elaboração de estudos futuros, com vistas a reduzir a incidência e a morbidade de eventos infecciosos nos TCTH, em Goiás. Cabe, entretanto, ressaltar as limitações inerentes aos estudos retrospectivos com utilização de fonte de dados secundários.

Um diferencial do presente estudo foi analisar os registros de todos os pacientes submetidos ao TCTH, atendidos em um único serviço de referência, em Goiás, desde a sua implantação. Desta forma, foi possível traçar uma linha de base das principais complicações infecciosas, que acometem os pacientes submetidos à TCTH, no nosso meio. Embora os primeiros TCTHs tenham sido realizados, no Brasil, há quase três décadas (Castro Jr, Gregianin *et al.*, 2001), ainda são escassas as publicações sobre as complicações infecciosas dessa modalidade terapêutica, sobretudo, na região Centro-Oeste do Brasil.

A partir do primeiro TCTH em 2000, no serviço de referência, houve crescimento gradativo deste procedimento nos três primeiros anos, com estabilização nos três anos seguintes, quando atingiu a média anual de 35 transplantes. Esse fato leva a equipe a acumular experiência ao longo de cada ano, e também ao aumento da integração profissional e pessoal.

No primeiro ano de funcionamento da unidade de transplante, foram realizados apenas procedimentos na modalidade autogênica, porém a população dos transplantados avaliada no período do estudo (2000-2005) foi submetida em proporções equivalentes às modalidades autogênica e alogênica. De forma semelhante aos nossos resultados, Castro Jr, Gregianin *et al.*, (2003) descrevem que, aproximadamente, metade dos pacientes atendidos no serviço de oncologia pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foi submetida à modalidade de transplante autogênica. Na casuística de Naoum, Martins *et al.*, (2002), 68% dos pacientes transplantados, entre 1993 e 2001, foram submetido a modalidade alogênica, em serviço de referência de São Paulo. Segundo dados do *International Bone Marrow Transplant Registry* (IBMTR), em 1998 foram realizados nas Américas 52 mil transplantes, sendo 71,2% na modalidade autogênica e 28,8% alogênicos. Possíveis diferenças na proporção de transplantes autogênico ou alogênicos poderiam ser explicadas, segundo os critérios apresentadas por Chao e Blume, (1989)

devido: doença de base, disponibilidade de doador compatível (HLA) e indicação clínica.

No presente estudo, houve predomínio de adultos, sendo que, 65% dos transplantados estavam na faixa etária de 20 a 59 anos, portanto em idade produtiva. Este resultado é similar ao relatado por outros autores no Brasil. No estudo de Naoum, Martins *et al.*, (2002), 76%, dos transplantados eram maiores de 20 anos e, na casuística de Nevo, Swan *et al.*, (1998), 79,0% eram adultos. Em relação à procedência, houve predomínio de pacientes residentes no estado de Goiás. Entretanto, cerca de um terço dos pacientes eram procedentes de outros estados, evidenciando a abrangência do HAJ como referência em oncologia.

A maioria dos pacientes realizou o procedimento pelo Sistema Único de Saúde (SUS), seguida por planos particulares de assistência e apenas uma diminuta parcela na categoria privada. Isso está de acordo com os dados do IBGE (2002) que mostra renda familiar de até R\$ 1.200,00, correspondendo a 58,5% das famílias brasileiras, percentual praticamente sem nenhuma disponibilidade para gastos em saúde.

Na nossa casuística, a principal indicação para o TCTH foi constituída por grupo de doenças neoplásicas, em consonância com outros estudos no Brasil (Nevo, Swan *et al.*, 1998; Naoum, Martins *et al.*, 2002). Segundo os dados do IBMTR (2003), as neoplasias também foram

as principais doenças indicativas de TCTH (94,7%), nas casuísticas da América do Norte. Observamos predomínio de leucoses e de mieloma múltiplo na nossa população estudada. De acordo com os dados publicados pelo IBMTR (2003), as principais patologias foram, também, as leucoses e o mieloma múltiplo, contribuindo com 28,5 e 25,0%, respectivamente, das indicações de TCTH. Entretanto, no Brasil, na população estudada por Naoum *et al.* (2002) 64,0% e 8,0%, respectivamente, dos pacientes tinham como doença de base leucemias e mieloma múltiplo. Também, na casuística de Nevo *et al.* (1998), as leucemias aparecem como responsáveis por 42,3%, das indicações de transplante; entretanto, apenas 2,3% dos pacientes estudados tinham mieloma múltiplo.

As doenças não neoplásicas representaram a menor frequência nas indicações para o transplante, sendo que na América do Norte em 2003, segundo IBMTR, as doenças não neoplásicas também tiveram pequena representatividade nas indicações com apenas 5,3%. Na nossa casuística, dentre as não neoplásicas, sobressaiu-se a indicação por anemia aplásica grave. Entretanto, encontramos variações dessas proporções, na dependência da população estudada, conforme assinalam Nevo, Swan *et al.*, (1998), que descrevem 1,4%; Naoum, Martins *et al.*, (2002): 10% e Castro Jr, Gregianin *et al.*, (2003): 2,4%.

Uma vez transplantado, o paciente torna-se suscetível a uma série de complicações das quais algumas são objeto deste estudo. Na nossa casuística, 103 pacientes apresentaram pelo menos um episódio infeccioso, nos primeiros 100 dias pós-transplante. No tocante a esse grupo de complicações, houve predomínio das infecções bacterianas, com menor fração igualmente distribuída entre fungos e vírus. Provavelmente esse fato possa ser explicado pela grande quantidade de bactérias na microbiota humana de pele e mucosas (Washington e Henry, 1998) e o distúrbio da homeostase (Colombo e Guimarães, 2003; Tuon e Nicodemo, 2006) representado por ruptura na integridade destas barreiras mecânicas e culminando com a imunossupressão inerente ao procedimento (Nucci e Maiolino, 2000) e instrumentalização invasiva.

A grande susceptibilidade às infecções se justifica pela intensa imunossupressão causada pela depleção da medula óssea, acarretando deficiência imunológica temporária e as rupturas de barreiras mecânicas das mucosas e pele, agravadas pela presença de cateteres venosos centrais de uso prolongado, bem como, no grupo alogênico, a administração de drogas imunossupressoras para prevenção ou tratamento da doença do enxerto contra o hospedeiro, aguda ou crônica (Azevedo e Ribeiro, 2000; Nucci e Maiolino, 2000; Paton, Coutinho *et al.*, 2000).

Entre as complicações bacterianas, houve predomínio de infecção da corrente sangüínea com comprovação microbiológica, seguindo-se de infecção de vias aéreas, com destaque para pneumonia. Quanto às complicações fúngicas, houve predomínio de infecção da cavidade oral, seguindo-se em iguais proporções de infecção de corrente sangüínea, microbiologicamente comprovada e pneumonia. Merece destaque o fato da dificuldade diagnóstica dessas infecções a nível sistêmico e principalmente pulmonar, tanto no que diz respeito à coleta de amostras clínicas para pesquisa direta e culturas, bem como no acesso a métodos de pesquisa de antígenos circulantes ou exames de biologia molecular.

Nas infecções virais, houve predomínio do comprometimento de pele e subcutâneo, e apenas dois casos de infecção de corrente sangüínea, comprovada por antigenemia. Cabe ressaltar a dificuldade no acesso a métodos biomoleculares de identificação de vírus comunitários e responsáveis por infecção latente, suscetíveis de reativação frente ao comprometimento dos principais mecanismos de defesa dos pacientes transplantados. Além das dificuldades para o diagnóstico das infecções fúngicas e virais, a utilização rotineira de esquemas profiláticos para essas infecções, em transplantados, talvez explique a menor freqüência da identificação desses agentes, na população estudada (Brown, 2004)

Aproximadamente metade dos pacientes apresentou pelo menos uma hemocultura positiva de sangue periférico para bactérias no período de estudo, sem diferença significativa ( $p=0,13$ ) no tempo médio para detecção do primeiro episódio entre os grupos submetidos ao transplante autogênico e alogênico. A maioria foi detectada nos primeiros 14 dias pós-transplante, possivelmente, devido a fatores comuns aos dois grupos, como a neutropenia da fase de aplasia medular, mucosites e presença de cateter venoso central (Nucci e Maiolino, 2000; Naoum, Martins *et al.*, 2002 ; Nucci, 2002).

Foram observadas 135 positivamente de hemoculturas colhidas de vasos sanguíneos periféricos e/ou de cateteres venosos centrais, sem diferença na proporção entre bactérias Gram-positivas e Gram-negativas isoladas, que se distribuíram quanto a gênero e espécie, e local de coleta em dois padrões. No primeiro padrão, isolaram-se bactérias de ambos os sítios de coleta (sangue periférico e de cateter venoso central), com duas situações distintas. Na primeira com coincidência de gêneros e espécies de ambas as topografias; na segunda, com discordância de gêneros e espécies de ambas as topografias. Resultado que, na primeira situação, talvez nos permita atribuir a procedência da infecção a qualquer sítio topográfico. Na segunda, talvez atribuir duas procedências, cateter venoso central e qualquer outra topografia.

No segundo padrão, isolaram-se bactérias de somente um sítio de coleta (sangue periférico ou de cateter venoso central), também com duas situações distintas. Na primeira, somente de sangue periférico. Na segunda, somente de cateter venoso central. Resultado que, na primeira situação, talvez nos permita excluir infecção relacionada ao cateter venoso central e na segunda, atribuir a infecção a este dispositivo intravascular. Entretanto, o presente estudo não foi delineado para diferenciar infecções primárias das infecções secundárias da corrente sanguínea e nem para identificar a fonte da infecção nas bacteremias secundárias.

Os *Staphylococcus* do grupo coagulase-negativo e os *S. aureus* foram os agentes mais frequentemente identificados na corrente sanguínea, representado 53% de todas as bactérias isoladas, nos primeiros 100 dias pós-transplante. Dentre as bactérias Gram negativas, houve predomínio de *Pseudomonas*, principalmente da espécie *aeruginosa*. De forma semelhante aos nossos resultados, estudo de revisão publicado por Nucci e Maiolino, (2000) envolvendo pacientes submetidos a transplantes autogênicos e alogênicos, em serviços de referência nas regiões Sul e Sudeste do Brasil, evidenciou um predomínio de bactérias Gram positivas na corrente sanguínea. Revisão sobre as complicações bacterianas em pacientes submetidos a transplante de medula óssea em centros norte-americanos ou europeus (Donnelly, 1995)

mostrou que enterobactérias, *Pseudomonas aeruginosas*, *Streptococcus* do grupo *viridans* e *Staphylococcus spp.* foram responsáveis por 90% das bacteremias nessa população. Variações na proporção das bactérias isoladas da corrente sanguínea, sobretudo, entre as bactérias Gram negativas poderiam ser explicadas, pelo menos em parte, por diferenças nos protocolos de profilaxia bacteriana adotados nos diversos centros de tratamento.

Embora os *Staphylococcus* do grupo coagulase negativo (SCN) sejam descritos como agentes frequentemente isolados da corrente sanguínea, nem sempre é possível diferenciar quadros de bacteremia verdadeira de episódios de contaminação, sobretudo em pacientes imunossuprimidos. Estudo recentemente publicado sobre infecção da corrente sanguínea, em população não transplantada, em um hospital universitário de Goiânia, evidenciou que, na maioria das vezes, esses agentes eram contaminantes (Guilarde, Turchi *et al.*, 2007).

Quanto à suscetibilidade antimicrobiana, aproximadamente metade dos *Staphylococcus aureus* isolados, na nossa casuística, era resistente à oxacilina (MRSA). Elevada frequência de MRSA, em infecções da corrente sanguínea também foi descrita, em pacientes não transplantados, em hospital terciário de Goiânia (Guilarde, Turchi *et al.*, 2006). Em contrapartida, em centro de oncologia no Rio de Janeiro, a

resistência à oxacilina foi detectada em menos de 20% dos *S aureus* isolados da corrente sanguínea (Velasco, Byington *et al.*, 2003). No nosso estudo, a totalidade dos isolados de *Escherichia coli* e *Klebsiella spp* foi classificada como produtora de beta-lactamase de espectro ampliado. Entretanto, esse resultado deve ser analisado com cautela, considerando o pequeno número de amostras isoladas.

Aproximadamente 80% dos pacientes estudados apresentaram pelo menos um processo infeccioso, nos primeiros 100 dias pós-transplante. Pacientes que receberam células de medula óssea e aqueles que desenvolveram doença do enxerto contra o hospedeiro apresentaram risco aumentado de desenvolver quadros infecciosos, em consonância com outros estudos. Embora seja descrito na literatura uma fase de aplasia medular um pouco mais prolongada entre os pacientes submetidos a transplante alogênico, na nossa casuística não evidenciamos associação entre a modalidade do transplante (autogênico *versus* alogênico) e maior risco de infecção. De forma semelhante, outros autores também não encontraram diferença significativa na incidência de infecções bacterianas entre essas modalidades de transplante (Benjamin Jr, Miller *et al.*, 2002; Castro Jr, Gregianin *et al.*, 2003).

Embora não tenha sido evidenciada associação entre transplante alogênico e maior risco de infecção, essa informação deve ser analisada com ressalva. Em primeiro lugar, porque a análise dos quadros

infecciosos, no presente estudo, foi feita de modo dicotômico, isto é: infecção presente ou ausente, não sendo considerada a gravidade da infecção, nem topografia ou agente etiológico, trazendo possíveis distorções quanto à importância do agravo infeccioso. Em segundo lugar, essa análise não foi ajustada pelo tempo de sobrevivência, de tal forma que pacientes que sobreviveram mais tempo (transplantados autogênicos) teriam sido expostos mais tempo e conseqüentemente teriam mais chance de desenvolver episódios infecciosos leves. Em terceiro lugar, apesar de não ter sido evidenciada associação entre transplante alogênico e maior risco de infecção, foi evidenciada associação entre desenvolver DECH e maior risco de infecção. Considerando que a DECH ocorre quase que exclusivamente em pacientes submetidos a transplante alogênico, esse poderia ser potencial um fator de confusão. Outro fator limitante, do presente estudo é que não foram incluídas na análise algumas variáveis potencialmente associadas com o risco de infecção, tais como: drogas utilizadas no pré-transplante, drogas para profilaxia, presença de co-morbidades, duração da neutropenia, uso de G-CSF e de hemotransfusões.

No presente estudo, 22,8% de óbitos ocorreram dentro dos 100 primeiros dias pós-transplante. Metade dos quais ocorreu na primeira fase pós-transplante, ou seja, na fase de neutropenia (0-30 dias) e mais de dois terços (74,2%) dele nos primeiros 40 dias pós-transplante. Em

aproximadamente metade dos óbitos, havia registro de complicação infecciosa como *causa mortis*. As complicações e os óbitos dos primeiros 100 dias são relacionados, habitualmente, com a toxicidade das drogas utilizadas no condicionamento e as condições clínicas pré-transplante. Os óbitos dessa fase são considerados como mortalidade relacionada ao transplante.

As taxas de mortalidade nos primeiros 100 dias apresentam uma ampla variação, na dependência do tipo de transplante realizado, das condições clínicas dos pacientes, dos protocolos utilizados para condicionamento, da experiência do serviço etc. Weaver, Schwartzberg *et al.*, (1997) relataram 3% de óbitos, nos primeiros 100 dias pós-transplante, em 1000 pacientes que receberam células de sangue periférico. Goldberg, Klumpp *et al.*, (1998) encontraram 6% de óbitos entre 383 transplantes que receberam células de sangue periférico ou de medula óssea. Nucci e Maiolino, (2000), em artigo de revisão sobre infecções em transplante de medula óssea, citam taxas de mortalidade relacionada ao transplante na ordem de 10 a 40% para os transplantes alogênicos, em comparação com taxas de 5 a 20% nos transplantes autogênicos.

Dentre os fatores analisados, observamos que pacientes submetidos a transplante alogênico apresentaram pior prognóstico nos

100 primeiros dias pós-transplante, em consonância com os estudos nacionais (Nucci e Maiolino, 2000). Transplantados que desenvolveram pneumonia também tiveram pior evolução, independentemente da modalidade do transplante a que foram submetidos. Cabe ressaltar a dificuldade do diagnóstico etiológico dos quadros pulmonares nessa população, sobretudo devido à presença de agravos não infecciosos, tais como: pneumonia intersticial idiopática, toxicidade pulmonar de drogas e edema agudo de pulmão.

As complicações não infecciosas, como a síndrome de obstrução sinusoidal, a síndrome da pega, as hemorragias e os efeitos tóxicos das drogas utilizadas, não foram objetos de estudo do presente trabalho. Entretanto, essas complicações são sabidamente associadas com desfechos desfavoráveis, limitando de certa forma, as conclusões do presente estudo, em relação aos fatores prognósticos para óbito, nos primeiros 100 dias pós-transplante. Estudos futuros precisarão ser feitos, incorporando a avaliação concomitante de agravos infecciosos e não infecciosos, possivelmente com a utilização de classificações clínicas e/ou laboratoriais já validadas, tais avaliação do status pré-transplante (em remissão ou em recaída), escala de graduação de toxicidade de Bearman e performance status (índice de Karnofsky).

O presente estudo possibilitou conhecer e analisar as principais complicações infecciosas dos pacientes submetidos à TCTH em Goiás, no período de 2000 a 2005, com vistas ao desenvolvimento novos estudos e protocolos que possam resultar em maiores benefícios e melhor qualidade de vida para a clientela desta modalidade terapêutica.

## 7. CONCLUSÕES

Os 143 pacientes submetidos ao TCTH, no período de 2000 a 2005, no principal centro de referência para doenças onco-hematológicas de Goiás, eram na sua maioria adultos, com idade entre 20 e 59 anos de idade e procedentes do próprio Estado. A principal fonte financiadora do procedimento terapêutico foi o Sistema Único de Saúde.

A quase totalidade (91%) dos pacientes tinha como indicação de transplante uma doença neoplásica, sendo submetidos, em parcelas equivalentes a transplante autogênico ou alogênico. Apenas um paciente recebeu infusão de células progenitoras de cordão umbilical e, em igual proporção, o restante dos pacientes recebeu células progenitoras procedentes de medula óssea ou de sangue periférico.

As complicações infecciosas foram muito freqüentes, acometendo cerca de 80% dos 136 pacientes acompanhados nos primeiros 100 dias pós-transplante. Houve predomínio de infecções bacterianas de corrente sanguínea, com distribuição em proporção semelhante entre Gram positivos e negativos. Entretanto, o gênero *Staphylococcus* representou aproximadamente metade de todas as bacteremias identificadas, com predomínio do grupo coagulase negativo.

O diagnóstico das infecções fúngicas e virais foi predominantemente clínico e/ou através de exames de imagens. Fungemia ou viremia foram detectadas em menos de 5% dos pacientes, acompanhados durante os primeiros 100 dias pós-transplante.

Pacientes que receberam infusão de células progenitoras de medula óssea ou que apresentaram doença do enxerto contra o hospedeiro apresentaram risco aumentado de desenvolver, pelo menos, um processo infeccioso. A presença de mucosite, sem considerar o grau de intensidade, não foi fator preditor de risco para infecção na população estudada.

A mortalidade geral foi de 22,8%, sendo que a maioria dos óbitos ocorreu até o 40º dia pós-transplante. Pacientes submetidos ao transplante alogênico ou que apresentaram um episódio de pneumonia tiveram pior prognóstico, independentemente da idade, do tipo de células precursoras infundidas e do grupo de doença indicativa do transplante.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

No tocante à identificação dos agentes infecciosos, cabe ressaltar a necessidade de ampliar os procedimentos para identificação dos principais vírus oportunistas.

A elevada mortalidade observada no presente estudo, embora em consonância com a literatura disponível, é preocupante, principalmente em relação às complicações infecciosas, situação que aponta para a necessidade de uma análise reflexiva sobre o real benefício auferido pelos pacientes, na atual conjuntura.

Assim, estudos prospectivos de acompanhamento dos pacientes submetidos a TMO por um maior período, inclusive no tocante a qualidade de vida, tornam-se necessários.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alberts, B., A. Johnson, *et al.* Biologia Molecular da Célula: Artmed. 2006
- Azevedo, W. e M. C. C. Ribeiro. Fontes de Células-Tronco Hematopoiéticas para Transplantes. Simpósio Transplante de Medula Óssea, v.33, n.vii, p.381-389. 2000.
- Benjamin Jr, D. K., W. C. Miller, *et al.* Infections diagnosed in the first year after pediatric stem cell transplantation. Pediatr Infect Dis J, v.21, p.227-34. 2002.
- Beutler, E. Bone marrow transplantation beyond treatment of aplasia and neoplasia. West J Med, v.160, n.2, Feb, p.129-32. 1994.
- Brown, J. M. Fungal infections in bone marrow transplant patients. Curr Opin Infect Dis, v.17, n.4, Aug, p.347-52. 2004.
- Carvalho, H. F. e C. B. Collares-Buzato. Células - Uma abordagem multidisciplinar. Manole. 2005.
- Castro Jr, C. G., L. J. Gregianin, *et al.* Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. J Pediatri, v.77, n.5, p.345-62. 2001.
- \_\_\_\_\_. [Clinical and epidemiological analysis of bone marrow transplantation in a pediatric oncology unit]. J Pediatr (Rio J), v.79, n.5, Sep-Oct, p.413-22. 2003.
- Chao, N. J. e K. G. Blume. Bone marrow transplantation. Part I--Allogeneic. West J Med, v.151, n.6, Dec, p.638-43. 1989.
- Collin, B. A., H. L. Leather, *et al.* Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. Clin Infect Dis, v.33, n.7, Oct 1, p.947-53. 2001.
- Colombo, A. L. e T. Guimarães. Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida* spp. Rev. Soc. Bras. Med. Trop, v.36, n.5, p.599-607. 2003.
- Dao, M. A., J. Arevalo, *et al.* Reversibility of CD34 expression on human hematopoietic stem cells that retain the capacity for secondary reconstitution. Blood, v.101, n.1, Jan 1, p.112-8. 2003.
- Deeg, H. J., W. Leisenring, *et al.* Long-term outcome after marrow transplantation for severe aplastic anemia. Blood, v.91, n.10, May 15, p.3637-45. 1998.
- Donnelly, J. Bacterial complications of transplantation: diagnosis and treatment. J. Antimicrob Chemother, v.36, n.B, p.59-72. 1995.
- Duarte, L. G. L. Qualidade de Vida dos pacientes submetidos a TMO Alogênicos aparentados no Hospital Araujo Jorge. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v.27, n.1, p.70. 2005.
- Flowers, M. E., P. M. Parker, *et al.* Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomized trial. Blood, v.100, n.2, Jul 15, p.415-9. 2002.
- Garnica, M. e M. Nucci. Epidemiologia, tratamento e profilaxia das infecções na leucemia linfóide crônica Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia v.27 p.290-300 2005

Gasparetto, E. L., D. L. Escuissato, *et al.* High-resolution CT findings of respiratory syncytial virus pneumonia after bone marrow transplantation. AJR Am J Roentgenol, v.182, n.5, May, p.1133-7. 2004.

Gasparetto, E. L., S. Ono, *et al.* Tomografia Computadorizada de Alta Resolução nas Complicações Pulmonares Pós-Transplante de Medula Óssea: Ensaio Iconográfico. Radiologia Brasileira, v.38, n.6, p.439-445. 2005.

Gluckman, E. Hematopoietic stem-cell transplants using umbilical-cord blood. N Engl J Med, v.344, n.24, Jun 14, p.1860-1. 2001.

Goldberg, S. L., T. R. Klumpp, *et al.* Value of the pretransplant evaluation in predicting toxic day-100 mortality among blood stem-cell and bone marrow transplant recipients. J Clin Oncol, v.16, n.12, Dec, p.3796-802. 1998.

Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, *et al.* Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, v.15, n.4, p.291-6. 1996.

Gratwohl, A., H. Baldomero, *et al.* Results of the EBMT activity survey 2005 in haematopoietic stem cell transplantation: focus on increasing use of unrelated donors. Bone Marrow Transplantation, v.39, p.71-87. 2007.

Grotto, H. Z. W. e J. F. A. Noronha. Identificação de células tronco hematopoiéticas: citometria de fluxo convencional versus contador hematológico automatizado. Rev. Bras. Hematol. Hemoter, v.25, n.3, p.169-172. 2003.

Guilarde, A. O., M. D. Turchi, *et al.* Staphylococcus aureus bacteraemia: incidence, risk factors and predictors for death in a Brazilian teaching hospital. J Hospital Infection, v.63, p.330-336. 2006.

\_\_\_\_\_. Bacteremias em pacientes internados em Hospital Universitário. Revista da Assoc Med Bras, v.53, n.1, p.34-8. 2007.

Hamerschlak, N., D. Barton, *et al.* Estudo retrospectivo do tratamento de leucemia mielóide aguda com o transplante de medula óssea: a experiência brasileira Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia v.28 p.11-18 2006

Hoffbrand, A. V. e J. E. Pettit. Atlas Colorido de Hematologia Clínica: Manole. 2001

Kay, H. E. Bone marrow transplantation: 1982. Br Med J (Clin Res Ed), v.285, n.6351, Nov 6, p.1296-8. 1982.

Koll, B. S. e A. E. Brown. The changing epidemiology of infections at cancer hospitals. Clin Infect Dis, v.17, n.1, p.S322-8. 1993.

Leao, A. L. M., E. F. Mendonça, *et al.* Infecção de Cateter Venoso Central de Longa Permanência em Pacientes Submetidos ao Transplante de Medula Óssea. VI Congresso Pan-Americano e X Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar. 2006.

Locatelli, F., V. Rocha, *et al.* Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. Blood, v.101, n.6, Mar 15, p.2137-43. 2003.

Lorenzi, T. Manual de Hematologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2006

- Mele, A., P. J. Paterson, *et al.* Toxoplasmosis in bone marrow transplantation: a report of two cases and systematic review of the literature. Bone Marrow Transplant, v.29, n.8, Apr, p.691-8. 2002.
- Mendonça, E. F., L. S. Carneiro, *et al.* Complicações bucais da quimioterapia e radioterapia no tratamento do câncer. Revista da Associação Brasileira de Odontologia, v.13, n.3, p.151-157. 2005.
- Naoum, F. A., L. T. V. Martins, *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 Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia v.24 p.91-96 2002
- Nevo, S., V. Swan, *et al.* Acute bleeding after bone marrow transplantation (BMT)- incidence and effect on survival. A quantitative analysis in 1,402 patients. Blood, v.91, n.4, Feb 15, p.1469-77. 1998.
- Nucci, M. Resistant bacteria in stem cell transplant recipients Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia v.24 p.220-227 2002
- Nucci, M. e A. Maiolino. Infecções em Transplantes de Medula Óssea. Simpósio de Transplante de Medula Óssea, v.33, n.V, p.278-293. 2000.
- Nucci, M., A. L. Oliveira, *et al.* Epidemiologia de Bacteremias po Gram-Negativos (GN) em Transplante de Células Progenitoras Hematopoiéticas (TCTH): Resultados de um Estudo Multicêntrico Brasileiro. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v.27, n.1. 2005.
- Nucci, M., M. I. Silveira, *et al.* Risk factors for death among cancer patients with fungemia. Clin Infect Dis, v.27, n.1, p.107-11. 1998.
- Ortiz, E., E. Sakano, *et al.* Chronic GVHD: predictive factor for rhinosinusitis in bone marrow transplantation. Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed), v.72, n.3, May-Jun, p.328-32. 2006.
- Paton, E. J., M. A. Coutinho, *et al.* Diagnóstico e Tratamento de Complicações Agudas do Transplante de Células Progenitoras Hematopoiéticas. Simpósio Transplante de Medula Óssea, v.33, n.iv, p.264-277. 2000.
- Pecego, R. G. Transplante autológico de medula óssea no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás. Jornal Brasileiro de História da Medicina, v.9, n.1. 2006.
- Peleja, E. B., C. Bariani, *et al.* Transplante de Medula Óssea que Evoluiram para Óbito: Complicações Infeciosas. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v.38, n.1, p.128. 2005.
- Peleja, E. B., J. Q. J. Souza, *et al.* Incidência de Infecção em Transplante de Medula Óssea. IX Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar. 2004.
- Rubinstein, E. B., L. S. Elting, *et al.* Outpatient Management of Neutropenic Fever: Antibiotics, Growth Factors or Both? In: J. R. Wingard e G. D. Demetri (Ed.). Clinical applications of cytokines and growth factors. Norwell: Kluwer Academic Publishers, 1999. Outpatient Management of Neutropenic Fever: Antibiotics, Growth Factors or Both?, p.159-177
- Santanna, C. L., C. Bariani, *et al.* Avaliação das intercorrências durante a coleta de células progenitoras do sangue periférico em ATMO. Rev. bras. hematol. hemoter, v.25, n.3, p.9-22. 2003a.

\_\_\_\_\_. Comparação de protocolo large volume entre equipamentos diferentes na coleta de CPSP no ATMO. Rev. bras. hematol. hemoter, v.25, n.3, p.9-22. 2003b.

\_\_\_\_\_. Evolução dos pacientes submetidos a transplante autólogo - Associação de Combate ao Câncer em Goiás - Goiânia. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v.25, n.3, p.9-22. 2003.

\_\_\_\_\_. Experiência com Samarium 153 em quimioterapia de altas doses com resgate de células precursoras hematopoiéticas em Mieloma Múltiplo. Rev. bras. hematol. hemoter, v.25, n.3, p.9-22. 2003.

\_\_\_\_\_. Experiência em transplante alogeneico na Associação de Combate ao Câncer em Goiás - ACCG. Rev. bras. hematol. hemoter, v.25, n.3, p.9-22. 2003.

\_\_\_\_\_. Experiência com quimioterapia de altas doses com resgate de células progenitoras hematopoiéticas. v.25, n.3, p.9-22. 2003.

\_\_\_\_\_. Experiência com transplante autólogo em Mieloma Múltiplo da Associação de Combate ao Câncer de Goiás. Rev. bras. hematol. hemoter, v.25, n.3, p.9-22. 2003.

\_\_\_\_\_. Eficácia de transplante de células progenitoras hematopoiéticas com purge in vivo em Linfoma não-Hodgkin. Rev. bras. hematol. hemoter, v.25, n.3, p.9-22. 2003.

Silva, G. B. L. Uso do laser de baixa intensidade (GaAIAs) na prevenção de mucosite bucal em pacientes submetidos a transplante de medula óssea. Tese (Mestrado) da Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Goiás - Goiânia. 2006.

Silva, L. M. G. Breve reflexão sobre autocuidado no planejamento de alta hospitalar pós-Transplante de medula óssea (TMO): relato de caso. Rev. Latino-Am. Enfermagem, v.9, n.4, p.75-82. 2001.

Thomas, E. D. Bone marrow transplantation. CA Cancer J Clin, v.37, n.5, Sep-Oct, p.291-301. 1987.

Tuon, F. F. e A. C. Nicodemo. Abscesso de pele por *Candida albicans*. Rev. Inst. Med. trop, v.48, n.5, p.301-302. 2006.

Velasco, E., R. Byington, *et al.* Prospective evaluation of the epidemiology, microbiology, and outcome of bloodstream infections in hematologic patients in a single cancer center. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, v.22, n.3, Mar, p.137-43. 2003.

Velasco, E., L. C. Thuler, *et al.* Epidemiology of bloodstream infections at a cancer center. Sao Paulo Med J, v.118, n.5, Sep 7, p.131-8. 2000.

Washington, J., A e J. B. Henry. Bacteriologia Médica. In: Manole (Ed.). Diagnóstico Clínico & tratamento por métodos laboratoriais. São Paulo, v.Cap. 42, 1998. Bacteriologia Médica, p.1199-1254

Weaver, C. H., L. S. Schwartzberg, *et al.* Treatment-related mortality in 1000 consecutive patients receiving high-dose chemotherapy and peripheral blood progenitor cell transplantation in community cancer centers. Bone Marrow Transplant, v.19, n.7, Apr, p.671-8. 1997.

## 9. ANEXOS

### Anexo 1.1 Parecer da Comissão de Ética em Pesquisa da ACCG

#### PARECER DO RELATOR

#### TITULO

Estudo de ocorrência de infecção em pacientes transplantados de medula óssea em um serviço de oncologia na região Centro-Oeste do Brasil, no período de 2000 a 2004.

Pesquisador Responsável: Dr Edgar Berquó Peleja

Orientador: Prof. Dr. Joaquim Caetano de Almeida Neto

#### PEÇAS DO PROJETO DE PESQUISA:

- 1- Carta de encaminhamento do projeto de pesquisa a CEPACCG.
- 2- Folha de rosto do projeto de pesquisa completamente preenchida e com assinatura do pesquisador responsável e do Diretor da Unidade onde serão colhidos os dados
- 3- Declaração da chefia e da Diretoria da entidade onde será desenvolvida a pesquisa
- 4- Carta solicitando autorização do Diretor Técnico da Instituição onde será desenvolvida a pesquisa
- 5- Carta resposta da Diretoria Técnica autorizando o manuseio de prontuários
- 6- Projeto de Pesquisa escrito em língua Portuguesa
- 7- Termo de consentimento livre e esclarecido, não consta pois trata-se de pesquisa retrospectiva realizada com dados colhidos em prontuários
- 8- Currículo Vitae resumido do pesquisador responsável

**Natureza da pesquisa,** estudo retrospectivo descritivo (série de casos) baseada em dados colhidos através do manuseio de prontuários de pacientes que foram submetidos a transplante de medula óssea no Hospital Araújo Jorge entre 2000 a 2004.

**Objetivos da pesquisa:** analisar o fenômeno infecção através do quadro clínico, das amostras clínicas (sangue, secreções, biópsias ponta de cateteres e outros) dos agentes etiológicos, perfil de sensibilidade aos antimicrobianos e da evolução.

Verificar a possibilidade de oferecer protocolos de profilaxia em pacientes imunodeprimidos que seja submetidos a procedimentos como TMO.

#### Cronograma de execução do plano de pesquisa:

Irá de Novembro de 2005 a abril de 2007

**Dotação Orçamentária:** sem ônus para o HAJ, pois algumas pequenas despesas serão bancadas pelo pesquisador responsável

**Conclusão:** não vejo comprometimento que atinja a integridade do sujeito pesquisado e que fira os princípios éticos das ciências da saúde, assim sou pela aprovação do presente projeto de pesquisa que se bem orientado e elaborado, ao seu final oferecerá subsídios pa aplicabilidade na prática clínica dos transplantes.

  
Orlando Melhor da Mota  
Relator

## Anexo 1.2 Parecer da Comissão de Ética em Pesquisa da ACCG – Ampliação da Amostra.

022/05



CEP/ACCG - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Goiânia, 27/01/2006

### DOCUMENTOS ANALISADOS:

- ✓ Carta assinada pelo pesquisador responsável, datada de 23/01/2006, solicitando análise e parecer ético referente a ampliação da amostra;
- ✓ Folha de rosto com adequação do título;
- ✓ Carta atualizada de autorização do Diretor Técnico para o manuseio de prontuário;
- ✓ Carta do Orientador, datada de 23/01/06, solicitando análise e parecer ético referente à ampliação da amostra

**Pesquisador responsável: Dr. Edgar Berquó Peleja**


**Orientador: Prof. Dr. Joaquim Caetano de Almeida Neto**

**TÍTULO DO PROJETO MODIFICADO:** “Estudo de ocorrência de infecção em pacientes transplantados de medula óssea, em um serviço de oncologia na região centro-oeste do Brasil, no período de 2000 à 2005”.

**LOCAL DE REALIZAÇÃO:** ACCG/Hospital Araújo Jorge – Transplante de Medula Óssea

Senhor Pesquisador,

Informamos que após **apreciação**, o Comitê de Ética em Pesquisa **aprovou** os documentos acima citados, e este CEPACCG considerou que não há nenhum óbice ético na mudança proposta, estando portanto, autorizada a ampliação da amostra do referido estudo.

  
**Dr. Geraldo Silva Queiroz**  
Coordenador do CEPACCG

## Anexo 2 Questionário Estruturado

### QUESTIONÁRIO – INFECÇÕES EM TRANSPLANTES DE MEDULA ÓSSEA

#### PARTE I – IDENTIFICAÇÃO

- Número de identificação: \_\_\_\_\_
- Número do prontuário: \_\_\_\_\_
- Nome \_\_\_\_\_ do \_\_\_\_\_ paciente:  
\_\_\_\_\_
  
- Sexo: (M) Masculino (F) Feminino
  
- Idade: \_\_\_\_\_ (em anos)
  
- Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (DD/MM/AAAA)
  
- Profissão: \_\_\_\_\_
  
- Raça:
  - 1- Branco
  - 2- Negro
  - 3- Pardo
  - 4- Asiático
  - 5- Ameríndio
  - 6- Não informada
  - 7- OutraSe outra, qual: \_\_\_\_\_
  
- Procedência: \_\_\_\_\_ (cidade)
  
- UF: \_\_\_\_\_ (estado)

#### PARTE II – INFORMAÇÕES GERAIS

- Fase de evolução do serviço em que foi realizado o 1º TMO
  - 1- Fase inicial (JAN/2000 - DEZ/2002)
  - 2- Fase de transição (JAN/2003 – DEZ/2004)
  - 3- Fase de consolidação (JAN/2005 – DEZ/2005)

#### PARTE III – TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

##### 1º TMO

- **Data do transplante realizado:**

- 1- Autólogo
- 2- Alogênico aparentado
- 3- Alogênico não aparentado

- **Fonte de células utilizada:**

- 1- Células-tronco de medula óssea
- 2- Células-tronco de sangue periférico
- 3- Células de cordão umbilical

- **Indicação do transplante:**

- 1- Leucemia mielóide crônica
- 2- Leucemia linfóide aguda
- 3- Leucemia mielóide aguda
- 4- Anemia plástica severa
- 5- Mieloma múltiplo
- 6- Linfoma de Hodgkin
- 7- Linfoma Não-Hodgkin
- 8- Síndrome mielodisplásica
- 9- Esclerose múltipla
- 10- Câncer de testículo
- 11- Macroglobulinemia
- 12- HPN (Hemoglobinúria Paroxística noturna)
- 13- Outra

Se outra, qual (is): \_\_\_\_\_

- **Tempo de evolução do diagnóstico ao transplante:** \_\_\_\_\_  
(em dias)

- **Complicações infecciosas:** (1) Não (2) Sim

- **Números de episódios infecciosos:** \_\_\_\_\_

- **RETRANSPLANTES:** (1) Não (2) Sim ( ) s/  
informação

Se sim, qual o número de retransplantes realizados:

- 1- Um retransplante
- 2- Dois retransplantes
- 3- Três retransplantes
- 4- Quatro ou mais retransplantes

#### **PARTE IV – EVOLUÇÃO FINAL**

- **Evolução do TMO (100 dias pós-transplante)**

- 1- Transplante bem sucedido
- 2- Transplante mal sucedido

➤ **Óbito**

- **Ocorrência (1) Não (2) Sim Data:**  
\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

- **Relação com infecção:**

- 1- Infecção sem importância
- 2- Infecção com importância
- 3- Infecção com *causa mortis*

- **Transferência de serviço de TMO: sim ( ) não ( )**
- **Permanência no serviço: sim ( ) não ( )**



Antibióticos	S		R		S		R		S		R		S		R	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
Aciclovir																
Amicacina																
Amoxicilina/Clavulanato K																
Ampicilina																
Ampicilina/Sulbactam																
Amfotericina																
Aztreonam																
Cefadroxil																
Cefazolina																
Ceftriaxone																
Cefuroxima																
Ciprofloxacina																
Clarithromicina																
Clindamicina																
Cloranfenicol																
Colistina																
Eritromicina																
Ertapenem																
Ganciclovir																
Gatifloxacina																
Gentamicina																
Imipenem																
Lanivudina																
Levofloxacina																
Linezolid																
Meropenem																
Mupirocina																
Norfloxacina																
Oxacilina																
Pefloxacina																
Penicilina																
Ritampicina																
Sulbactam + Ampicilina																
Sulfa+ trimetropin																
Sulfadiazina																
Synecid																
Teicoplanina																
Tetraciclina																
Trimetoprim/Sulfametoxazol																
Triptorelina																
Vancomicina																

**FUNGOS**

Tipo de Infecção	Data	Gênero	Espécie	Critérios de Diagnóstico	
				Hemocultura	Pesq. Ag. Tomografia
Sepse					
Pneumonia					
Infecção do trato urinário					
Infecção de pele e subcutâneo					
Infecção de catéter					
Mucosite					
Infecção do trato intestinal					

**VÍRUS**

Presença

Qual
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim

### **Anexo 3 Protocolo de Antimicrobianos Profiláticos na Unidade de TMO**

Criado por Frederico. S. Teixeira por C. Bariani	Criado em 22/06/ 06 Verificado por Tathiana Maia	Aprovado
<b>ASSOCIAÇÃO DE COMBATE AO CÂNCER EM GOIÁS/HOSPITAL ARAÚJO JORGE</b>		
<b>TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA</b>		
Protocolo de Antimicrobianos (PROFILÁTICO) na Unidade de TMO		

**A Unidade de TMO do HAJ/ACCG deverá seguir um protocolo de antimicrobianos para seus pacientes , visando uniformização de condutas , facilidade de obtenção de dados para análise , aprimoramento do tratamento com melhoria dos resultados ,diminuição do desenvolvimento de microorganismos resistentes aos fármacos utilizados e colaborar na redução dos custos finais da unidade.**

**Por se tratar de um grupo de pacientes especial que apresentam comprometimento da imunidade tanto humoral como celular além de descontinuidade das barreiras naturais de proteção contra os microorganismos , existe a necessidade da adoção de medidas profiláticas e de ordem terapêutica, que devem ser empregadas por tempo indeterminado dependendo do paciente, patologia e tipo de transplante realizado.**

**Também é muito importante salientar que as medidas preventivas são de natureza multidisciplinar envolvendo condutas e rotinas médica ,de enfermagem, nutrição, odontológica, e de estrutura física compatível com o grau de complexidade que estes pacientes exigem. Existe ainda a necessidade do apoio de estruturas laboratoriais no que tange à agilidade e precisão no isolamento e identificação de microorganismos agressores , seja de natureza viral, fúngica e bacteriana.**

**Em primeiro lugar os pacientes deverão ser avaliados pelo setor de odontologia e somente estarão liberados para o transplante após concluírem todo o tratamento odontológico que se faça necessário . Também serão submetidos a Laser-terapia profilática e curativa de mucosites , sempre sob a supervisão odontológica e seguindo protocolo do serviço.**

Como parte da avaliação inicial para o transplante , o paciente e o doador ( em caso de transplante alogeneico) , serão submetidos a exames sorológicos para HIV I e II , HCV, HBV, CMV, CHAGAS , SÍFILIS e HTLV I e II.

A positividade para HIV,HCV,HBV, implica na realização de exame confirmatório por metodologia de PCR (qualitativo) que se demonstrar positividade , exclui definitivamente o paciente ou o doador para o procedimento. A negatividade dos exames ou a negatividade no PCR habilita tanto o paciente , como o doador a realizar o procedimento.

A positividade para CHAGAS , implica no encaminhamento do paciente e/ou doador para avaliação especializada na Universidade Federal de Goiás para definição de eleição ou não para o transplante. A positividade para SÍFILIS leva ao tratamento prévio do paciente ou doador seguindo orientação da CCIH do HAJ/ACCG estando liberado para o procedimento assim que concluído o mesmo.

A positividade para CMV não contra indica para o transplante , servindo apenas como alerta para a possibilidade de reativação da infecção após o transplante , principalmente nos procedimentos alogeneicos e que envolvam radioterapia corporal total.

Antes da realização do transplante seja autólogo ou alogeneico, o paciente fará uso de ALBENDAZOL na dose de 400 mg / dia por 3 dias ( tanto adultos , quanto crianças) no sentido de erradicação de parasitoses intestinais.

Também receberá tratamento com SECNIDAZOL na dose de 1 grama via oral para crianças e 2 gramas via oral para adultos em única tomada , no intuito de erradicação de giardíase e amebíase.Na impossibilidade de se contar com Secnidazol o mesmo será substituído por Metronidazol em doses adequadas pra o peso do paciente e pelo período de sete dias.

A profilaxia antimicrobiana para a implantação dos cateteres será feita com o emprego de CEFAZOLINA ( KEFAZOL ) EV 15 minutos antes do procedimento. Sua atuação se dá preferencialmente em cima de germes Gram + que são prevalentes nas infecções nestes procedimentos.A dose é única sendo 250 mg até 10 kg, 500 mg até 20 kg, 1 gr até 50 kg e 2 grs a partir de 50 kg.

Todos os pacientes tanto em transplantes autólogos , quanto alogeneicos , receberão antimicrobianos profiláticos a partir da internação na unidade :

**SULFAMETOXAZOL / TRIMETROPIM** : para profilaxia de infecções por *Pneumocystes carinii* , na dose de 200 mg (sulfa) vo 2 x ao dia até o peso de 20 kg e 400 mg 2 x dia vo a partir de 20 kg. Os pacientes receberão a profilaxia desde o 1º dia na unidade até o dia - 1 ou seja , véspera da infusão das células tronco.

Para se evitar transtornos para a PEGA , o paciente só retornará a profilaxia após os 80 primeiros dias do TMO sendo avaliado cada caso em particular.

**FLUCONAZOL:** para profilaxia de infecções por *Cândida albicans* .

A depressão de imunidade associada a quebra das barreiras naturais principalmente secundária às mucosites e o uso de antibiótico de largo espectro previamente ao procedimento do transplante facilita a colonização de todo o trato digestivo pela *Cândida albicans* aumentando as chances de candidemia e infecção invasiva de graves conseqüências.O uso profilático de Fluconazol diminuiu acentuadamente a incidência deste tipo de infecção apesar de aumentar a incidência de infecções por *Cândida* não *albicans* e outros fungos como o *Aspergillus* sp .

O paciente inicia a profilaxia ao dar entrada na unidade , interrompendo apenas no D zero ( dia da infusão das células) e prosseguindo a partir do D +1 até o dia da alta da unidade.Esta profilaxia é feita por infusão EV na dose de 100 mg 1 x dia até 20 kg, 200 mg 1 x dia até 30 kg e 200 mg 2 x dia acima de 30 kg.

Após a alta do paciente a profilaxia com Fluconazol é mantida VO na dose de 150 mg / dia até o D+80 para todos os pacientes submetidos a TMO alogeneico e nos casos de radioterapia corporal total (TBI) . Nos transplantes alogeneicos a profilaxia é estendida por tempo indeterminado após o D+80 se o paciente apresenta sinais de GVHD principalmente de mucosas e se está em uso de corticosteróide associado a ciclosporina como imunossupressor.

É descrito que a profilaxia prolongada pós transplante com Fluconazol , ao diminuir a colonização e infecção por *Cândida*, a nível de trato digestivo,diminui a exposição a antígenos de mucosa , e , uma menor incidência e intensidade de GVHD contra o trato digestivo. s

A profilaxia nos TMO autólogos, desde que não utilizem TBI farão profilaxia com Fluconazol após a alta da unidade até o D + 40.

**ACICLOVIR:** é utilizado para profilaxia de infecções pelo Herpes sp e também do Citomegalovírus (CMV), este último com menor eficiência.

A profilaxia se inicia na entrada do paciente na unidade interrompendo-se no D zero (dia da infusão das células) e retornando no D+1 até a alta do paciente.

É empregado em infusão EV na dose de 250 mg 3 x /dia até o peso de 30 kg , 500 mg 3 x /dia de 30 a 80 kg e 750 mg 3 x / dia acima deste peso.

Após a alta do paciente , este continua a profilaxia com 200 mg 3 x / dia VO até o D + 40 nos transplantes autólogos e D + 80 nos alogeneicos.

**Nos casos de Doença de Hodgkin e nos transplantes com TBI mesmo que autólogos , a profilaxia se estenderá até o D + 100 .**

**Nos transplantes alogeneicos com sinais de GVHD a profilaxia se estenderá após o D+ 80 enquanto perdurarem os sinais de rejeição.**

**Profilaxia para CMV : será feita através da utilização exclusiva de Hemocomponentes irradiados e deleucotizados e pelo emprego de Aciclovir .**

**Não será empregado de rotina o GANCICLOVIR , a não ser que haja antigenemia positiva com resultados crescentes e ausência de sintomas.**

**A presença de manifestações clínicas sugestivas associada a antigenemia positiva acarretará o uso TERAPEUTICO de Ganciclovir.**

**Posologia : TERAPIA:infusão EV na dose de 5 mg /kg 2 x dia por um período de 14 a 21 dias em 60 minutos.**

**PROFILAXIA: infusão EV na dose de 2,5 mg / kg em 60 minutos 1 x dia ou 5mg/kg EV 3 x semana , ou ainda 20 mg/kg VO / diariamente.A profilaxia se encerrará dependendo da antigenemia decrescente ou negativação associado com a ausência de determinadas condições como GVHD agudo.**

#### Anexo 4 Protocolo de Antimicrobianos na Unidade de TMO

Criado por Frederico. S. Teixeira por C. Bariani	Criado em 22/06/ 06 Verificado por Tathiana Maia	Aprovado
<b>ASSOCIAÇÃO DE COMBATE AO CÂNCER EM GOIÁS/HOSPITAL ARAÚJO JORGE</b>		
<b>TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA</b>		
Protocolo de Antimicrobianos na Unidade de TMO		

**A Unidade de TMO do HAJ/ACCG deverá seguir um protocolo de antimicrobianos para seus pacientes, visando uniformização de condutas, facilidade de obtenção de dados para análise , aprimoramento do tratamento com melhoria dos resultados ,diminuição do desenvolvimento de microorganismos resistentes aos fármacos utilizados e colaborar na redução dos custos finais da unidade.**

**Por se tratar de um grupo de pacientes especial que apresentam comprometimento da imunidade tanto humoral como celular além de descontinuidade das barreiras naturais de proteção contra os microorganismos , existe a necessidade da adoção de medidas profiláticas e de ordem terapêutica, que devem ser empregadas por tempo indeterminado dependendo do paciente, patologia e tipo de transplante realizado.**

**Também é muito importante salientar que as medidas preventivas são de natureza multidisciplinar envolvendo condutas e rotinas médica, de enfermagem, nutrição, odontológica, e de estrutura física compatível com o grau de complexidade que estes pacientes exigem. Existe ainda a necessidade do apoio de estruturas laboratoriais no que tange à agilidade e precisão no isolamento e identificação de microorganismos agressores, seja de natureza viral, fúngica e bacteriana.**

**A adoção de condutas antimicrobianas de forma terapêutica ocorrerão quando as medidas profiláticas não forem suficientes para impedir a instalação de um processo infeccioso.**

**A elevação da temperatura corporal é um dos primeiros e principais sinais de instalação de um processo infeccioso. Um único pico de hipertermia de 38,5°C ou três episódios de temperatura**

acima de 37,5°C nas 24 horas nos permite a introdução de antibióticoterapia de largo espectro.

Antes da introdução do antibiótico e durante o pico febril , deverão ser colhidos amostras de sangue do cateter e veia periférica para culturas e antibiograma (fungigrama) para germes aeróbio, anaeróbio , gram positivo , negativo e fungo.Nesta ocasião o paciente deverá ser examinado com rigor para detecção de algum local de infecção , principalmente túnel e óstio do cateter, pele, mucosa oral (mucosites) trato gastrointestinal (diarréia) pulmões (dispnéia, tosse) , seios paranasais ,região inguinocrural.

Devemos solicitar exame de urina de rotina , além de urocultura, coprocultura e exame a fresco de fezes se necessário, RX tórax e seios da face , swabb de mucosa oral ou outra ferida que por ventura exista. Outros exames serão solicitados dependendo de cada caso como CT de tórax, ultrassonografia de abdome, etc.

O início da antibioticoterapia é empírico até que tenhamos isolado o agente infeccioso. Nos pacientes com neutropenia severa o percentual de hemoculturas negativas é significativo e nestes casos a manutenção de terapia empírica é feita até a recuperação do paciente.

A modificação da antibioticoterapia baseada no agente isolado depende da não melhoria do paciente ou persistência dos sintomas de infecção ou febre, além do perfil de sensibilidade do agente infeccioso frente aos diversos antibióticos testados .

Lembramos que o paciente já estará em uso de Fluconazol e Aciclovir profilático.

Iniciaremos com monoterapia com agente que tenha ação contra bactérias Gram positiva e Gram negativa . A escolha recairá sobre um dos dois antibióticos a seguir , dependendo do perfil de sensibilidade das cepas bacterianas isoladas no HAJ:

**CEFEPIMA:** é uma cefalosporina de 4ª geração bactericida , que age por inibição da síntese da parede celular bacteriana.É resistente à hidrólise pela Beta lactamase. Há uma boa penetração em todos os tecidos incluindo o SNC.Sua eliminação é feita principalmente por via renal e a dose deverá ser ajustada de acordo com clearance do paciente.Avia de eleição é a endovenosa e após a diluição é estável por 24 horas em temperatura ambiente ou até 7 dias à temperatura de 4 a 8 °C .Pode ser diluída em sol. glicosada a 5% ou salina 0,9% e o tempo de infusão deverá ser de 30 minutos.

**Posologia recomendada :**

Acima de 40 kg de peso com função renal normal: 2 gramas de 12 /12 horas e nas infecções mais graves especialmente em casos de meningite 2 gramas de 8/8 horas.

Abaixo de 40 kg de peso com função renal normal: 50 mg/kg de 12/12 horas (100 mg/kg/dia) e nas infecções mais graves 50 mg/kg de 8/8 horas ( 150 mg/kg/dia ) .

**Com função renal alterada:**

**Clearance > 50 : não se modifica a dosagem utilizada.**

**Clearance entre 30 e 50 : a dose fracionada de 8/8 horas passa para de 12/12 horas e a dose fracionada de 12/ 12 horas passa para de 24 em 24 horas.**

**Clearance entre 11 e 29 : acima de 40 kg – 1 grama a 2 gramas a cada 24 horas.**

**abaixo de 40 kg – 50 a 75 mg a cada 24 horas.**

**Hemodiálise: acima de 40 kg- 500 mg a cada 24 horas**

**abaixo de 40 kg: 25 mg/kg a cada 24 horas.**

**Apresenta sinergismo com aminoglicosídeos para Pseudomonas aeruginosa**

**A utilização de CEFEPIMA NÃO ESTÁ RECOMENDADA para infecções por :**

**Enterococos sp ( E. faecalis)**

**Stenotrophomonas maltophilia (Pseudomonas maltophilia)**

**Acinetobacter sp**

**Anaeróbios ( Bacteróides sp , Clostridium sp , Fusobacterium sp)**

**Efeitos adversos : Náusea, vômitos,dor abdominal, diarreia, incluindo colite pseudomembranosa,flebite,urticária com rash cutâneo, febre, confusão mental e muito raramente convulsão.Não é nefrotóxica, ou hepatotóxica podendo raramente causar aumento de transaminases.**

**IMIPENEM : Deverá ser utilizado como monoterapia empírica ou como substituto da Cefepima quando esta estiver sendo utilizada sem resultado satisfatório por pelo menos 72 horas.**

**É um antibiótico pertencente aos CARBAMAPENENÊMICOS (subclasse dos betalactâmicos) e tem ação bactericida inibindo a síntese da parede celular bacteriana.**

**É metabolizado no rim por hidrólise do anel betalactâmico e na célula tubular ou filtrado glomerular.**

**Tem ação contra bactérias Anaeróbias, e Aeróbias Gram positiva e Gram negativas em particular :**

**Staphylococos áureus, Streptococos do grupo D , Streptococos pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli , Klebsiella sp, Proteus sp , Enterobacter, Haemophilus .**

**Posologia: Não será empregado abaixo dos 40 kg devido ao risco aumentado de crises convulsivas.Nestes casos daremos preferência ao MEROPENEM que apresenta menor risco deste efeito colateral**

**Adose para adultos acima de 40 kg será de 500 mg EV de 6 /6 horas podendo ser elevada nos casos de infecções severas e função renal preservada para até 1 grama de 6/ 6 horas ou 50 mg/kg/peso por dia com dose máxima diária de 4 gramas. Deve-se lembrar que doses**

acima de 2 gramas /dia aumentam muito o risco de crises convulsivas e nestes casos faremos profilaxia com fenilhidantoia 100 mg 2 x dia VO ou EV 2,5 mg/kg/dia se o paciente tiver dificuldade de ingesta oral .

Reações colaterais: Prurido, erupção cutânea, sibilância, náuseas e vômitos, câimbras , diarréia , cansaço e debilidade física, confusão mental, tontura e crise convulsiva.

**MEROPENEM:** também é um antibiótico da família dos **CARBAMAPENÊMICOS** tendo ação bactericida ,inibindo a síntese da parede celular bacteriana e estável às betalactamases e com notável afinidade pelas proteínas ligantes de penicilina.

É excretado por filtração glomerular e secreção tubular ativa sendo portanto necessário ajuste de dose diante de disfunção renal. Não é necessário ajuste diante de disfunção hepática.

Apresenta amplo espectro de ação para bactéria aeróbias Gram positivo e Gram negativo e anaeróbias

É mais ativo que o **IMIPENEM** para infecções por:

Enterobactérias, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae.

É menos ativo que o **IMIPENEM** para infecções por:

Staphylococos aureus e Enterococos.

A atividade sobre **ANAERÓBIOS** é semelhante ao **IMIPENEM**

Administração é feita endovenosa (EV). Existe apresentação em pó que deve ser reconstituída com diluente e diluída em soro fisiológico 0.9% (50 a 100 ml ) e injetada em 30 minutos. Dar preferência para a apresentação que já vem com o soro fisiológico 100 ml preparado para infusão. Após a reconstituição a estabilidade varia de 8 a 10 horas à temperatura de 15 a 25 °C até 48 horas quando em temperatura de 4 °C.

**Posologia:**

Crianças com menos de 50 kg -- 40 mg/kg a cada 8 horas.

Adultos acima de 50 kg – 2 gramas de 8 /8 horas.

**Posologia na disfunção renal:**

Crianças com clearance entre 26 e 50 ml/min : 5 mg/kg a cada 12 horas.

clearance entre 10 e 25 ml/min : 2,5 mg/kg a cada 12 horas

clearance < 10 ml/min : 2,5 mg/kg a cada 24 horas.

Adultos acima de 50 kg com clearance entre 26 e 50 ml/min: 500 mg a cada 12 horas

clearance entre 10 e 25 ml/min: 250 mg a cada 12 horas

clearance < 10 ml/min : 250 mg a cada 24 horas.

**Reações adversas : náuseas, vômitos,diarréia, erupção cutânea, prurido, cefaléia, formigamento, flebite,e mais raramente convulsões.**

**Se o paciente apresentar indicação de iniciar antibioticoterapia e associadamente evoluir com HIPOTENSÃO , ou quando a febre perdurar por mais de 72 horas do início da antibioticoterapia, associaremos ao esquema a VANCOMICINA.**

**VANCOMICINA: é um antibiótico bactericida que atua por inibição da biossíntese da parede celular , aumenta permeabilidade da membrana celular bacteriana e inibe a síntese de RNA . Não apresenta resistência cruzada com outros antibióticos.Sua MEIA VIDA é de 4 a 6 horas.Tem pouca penetração no SNC só atravessando as meninges quando esta está inflamada.A eliminação é por filtração glomerular e nos pacientes anéfricos a sua meia vida é de 7 e meio dias**

**Indicação: suspeita ou comprovação de infecção graves causadas por Stafilococos resistente à meticilina como septicemia , endocardite bacteriana infecções de pele e partes moles , infecções ósseas, e vias aéreas inferiores.**

**Está indicada na endocardite por Enterococos.**

**A forma parenteral pode ser usada por via oral na colite pseudomenbranosa.**

**Posologia com função renal normal :**

**Adulto: 2 gramas EV por dia sendo 500 mg de 12/12 horas**

**Crianças: 10 mg/kg cada 6 horas com dose máxima de 2 gramas dia.**

**A infusão deve ser feita no mínimo em 60 minutos.**

**Posologia na insuficiência renal e em alguns idosos:**

**A dose inicial é de 15 mg/kg /dia e a seguir mantem-se com 2,0 mg/kg/dia**

**Em caso de anúria a dose pode ser de 1000 mg (adulto) 20 mg /kg (criança) a cada 5 a 7 dias.**

**Reações adversas:**

**Reações alérgicas: prurido,urticária, sibilância, dispnéia, hipotensão.Vertigem, náusea, calafrios são mais raros. Flebite nos locais de aplicação , diminuindo com a diluição da droga e aumento do tempo de infusão.**

**Ototoxicidade geralmente em associação com outra droga ototóxica.**

**Nefrotoxicidade é muito rara mas pode acontecer se em associação com outras drogas nefrotóxicas como aminoglicosídeo , anfotericina B , polimixina B , cisplatina.**

**Nos casos em que a utilização da VANCOMICINA estiver contra indicada por reações alérgicas , substituiremos esta pelo TEICOPLANINA**

## **TEICOPLANINA:**

**Profilaxia para CMV: será feita através da utilização exclusiva de Hemocomponentes irradiados e deleucotizados e pelo emprego de Aciclovir .**

**Não será empregado de rotina o GANCICLOVIR , a não ser que haja antigenemia positiva com resultados crescentes e ausência de sintomas.**

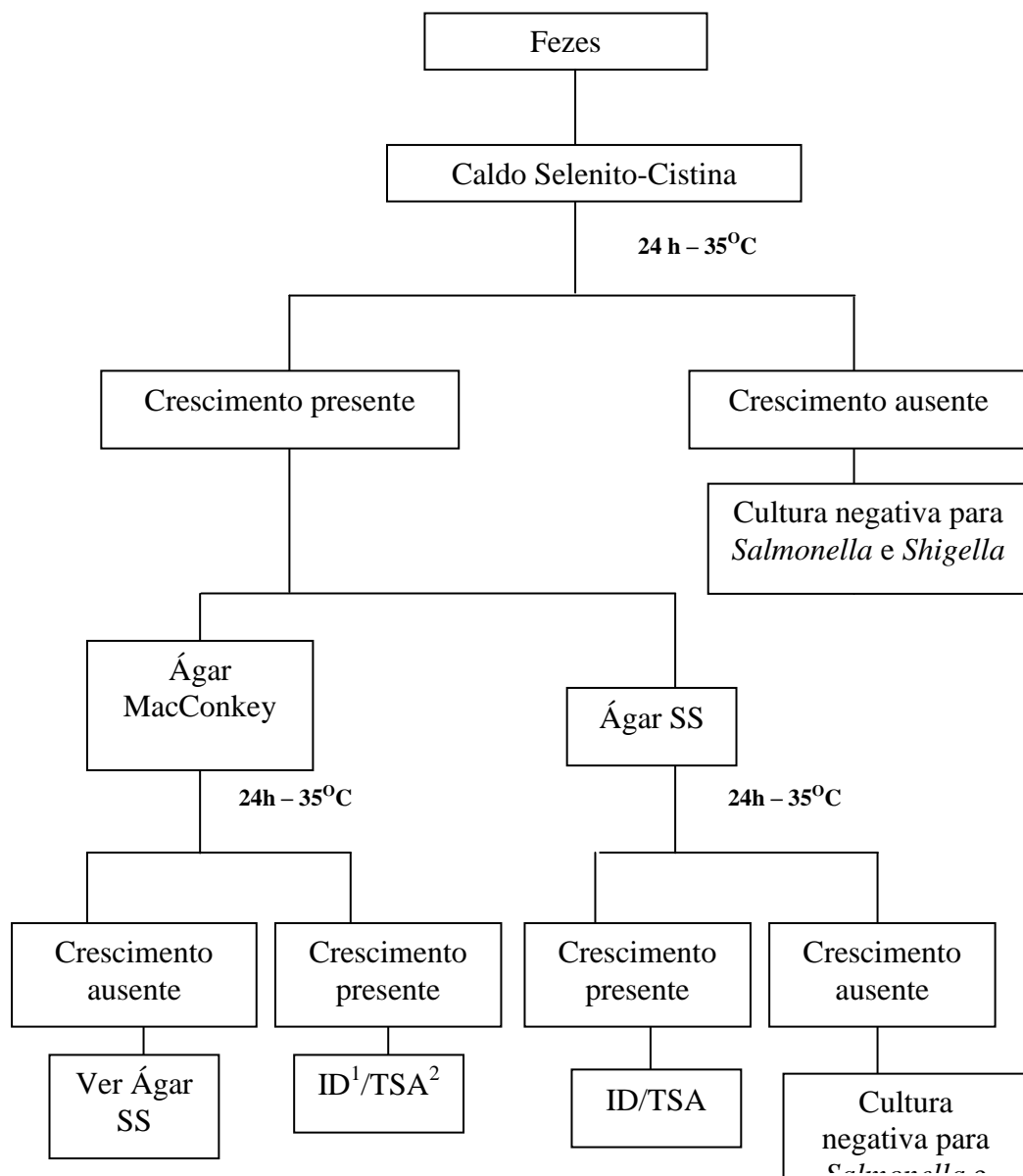
**A presença de manifestações clínicas sugestivas associada a antigenemia positiva acarretará o uso TERAPEUTICO de Ganciclovir.**

**Posologia: TERAPIA: infusão EV na dose de 5 mg /kg 2 x dia por um período de 14 a 21 dias em 60 minutos.**

**PROFILAXIA: infusão EV na dose de 2,5 mg / kg em 60 minutos 1 x dia ou 5mg/kg EV 3 x semana , ou ainda 20 mg/kg VO / diariamente. A profilaxia se encerrará dependendo da antigenemia decrescente ou negatificação associado com a ausência de determinadas condições como GVHD agudo.**

## Anexo 5 Laboratório de Microbiologia

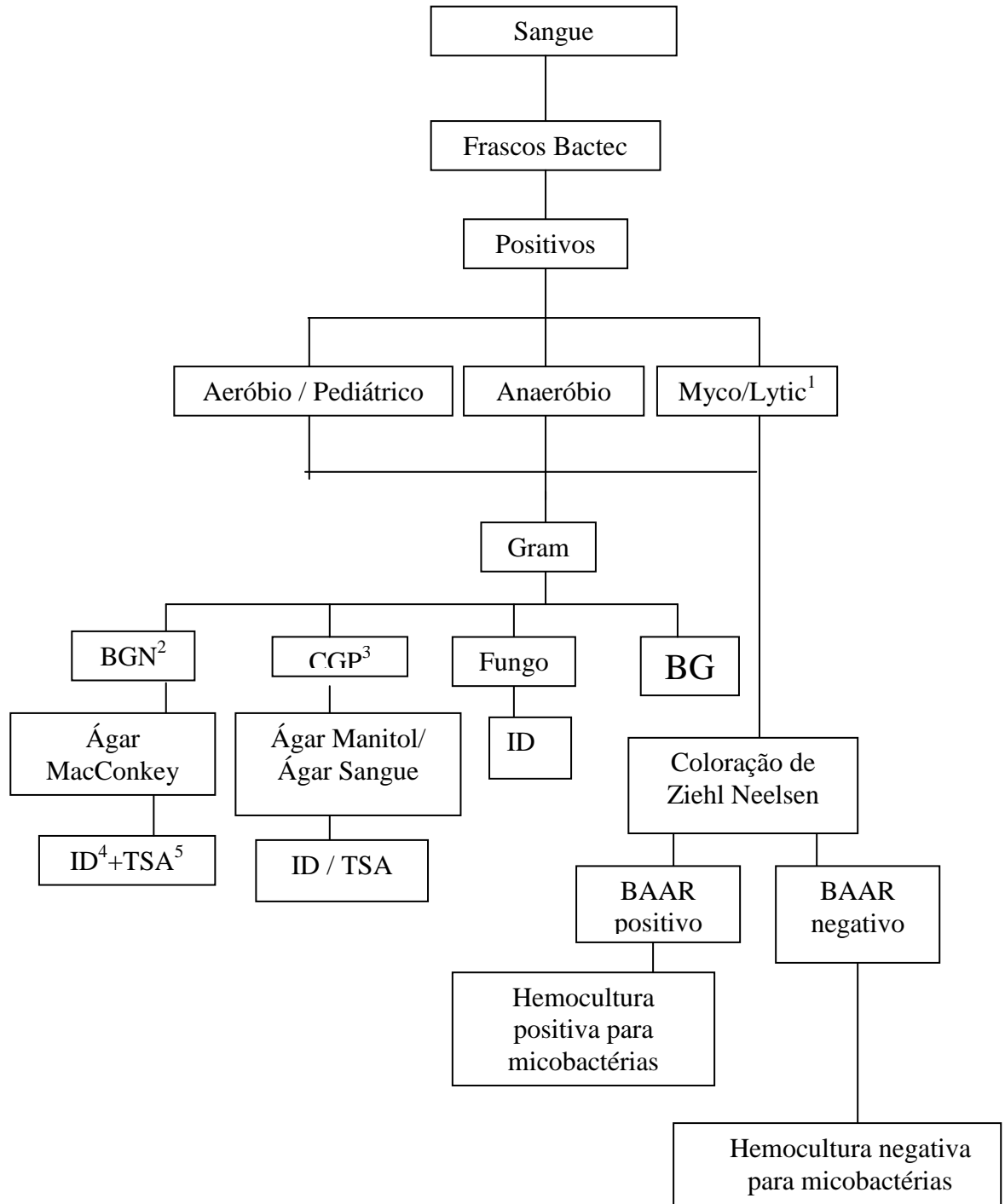
Os espécimes clínicos colhidos dos pacientes foram enviados ao Laboratório de Patologia Clínica do próprio Hospital e o processamento técnico das amostras se realizou conforme as orientações padronizadas pela CLSI (*Clinical and Laboratorial Standard Institute*), como demonstrado nos fluxogramas das Figuras 5, 6, 7 e 8.



1- ID – Identificação do patógeno.

2- TSA – Teste de susceptibilidade aos antimicrobianos.

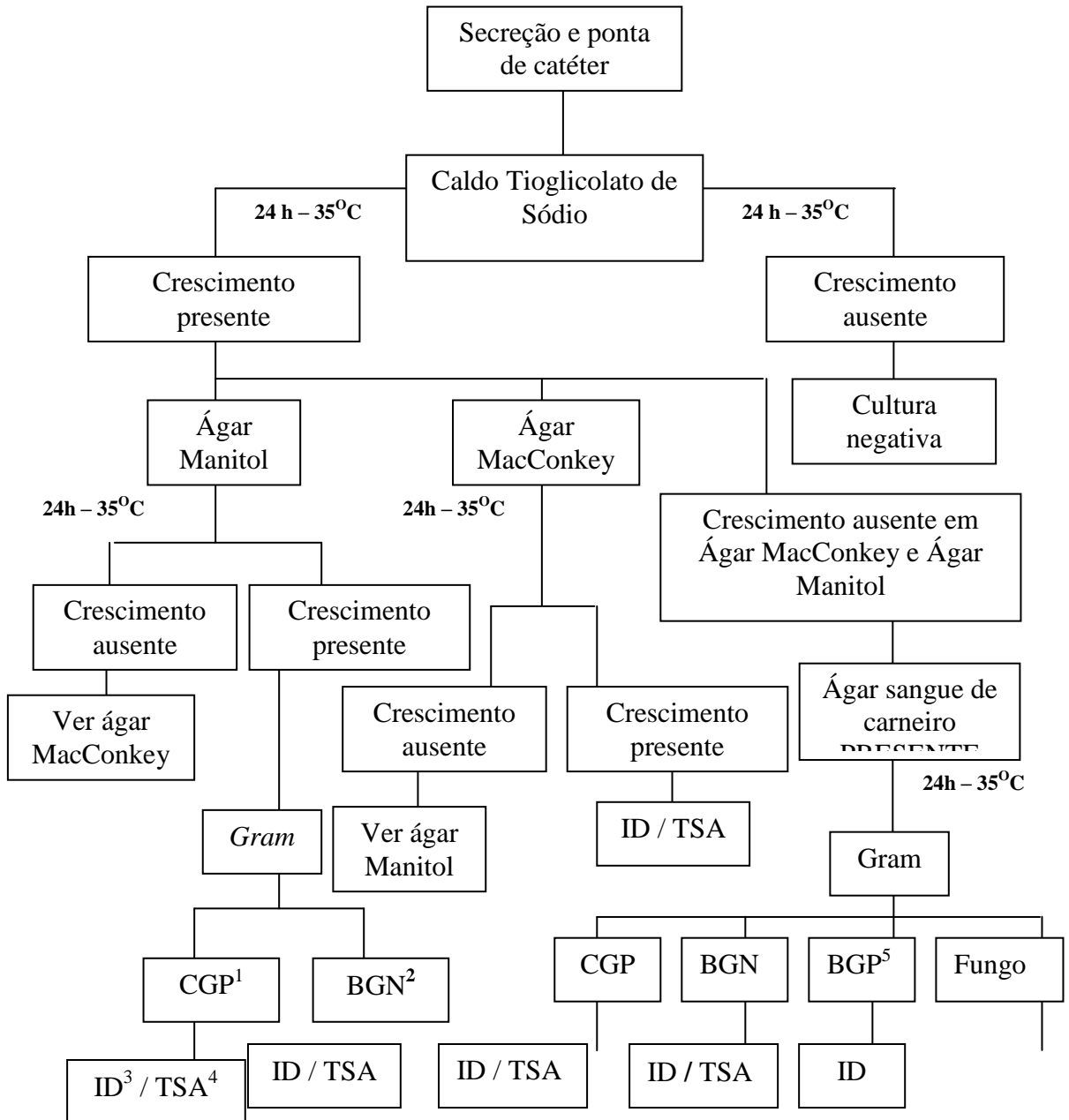
Procedimento em coprocultura.



1. Frasco BACTEC para cultura de micobactéria e fungo.  
 3. CGP – Cocos Gram positivos.  
 5. TSA – Teste de susceptibilidade aos antimicrobianos.

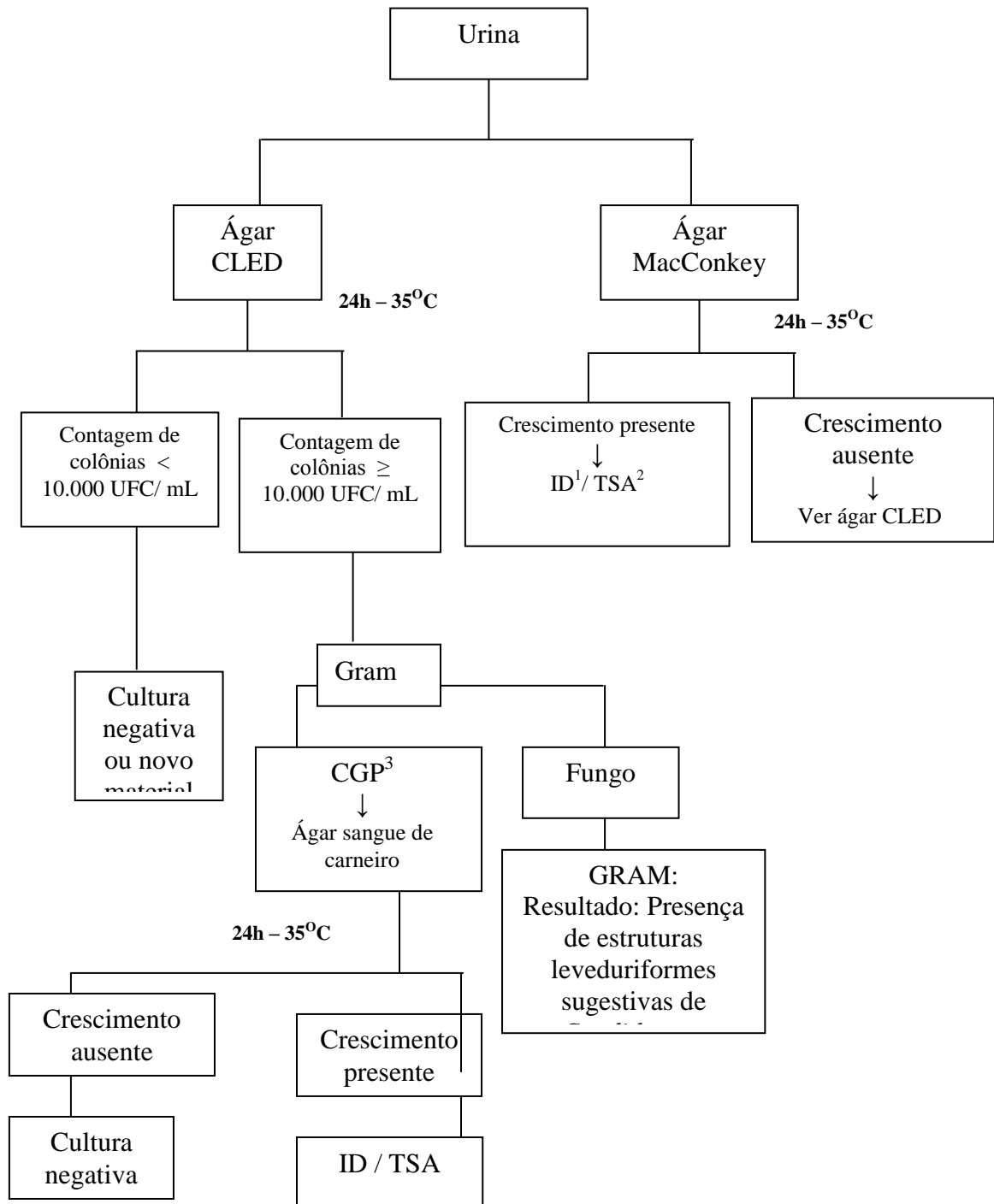
2. BGN – Bacilo Gram negativo.  
 4. ID – Identificação do patógeno.  
 6. BGP – Bacilo Gram positivo.

Procedimento em hemocultura.



- 1. CGP – Cocos Gram positivos.
- 2 BGN – Bacilos Gram negativos.
- 3. ID – Identificação do patógeno.
- 4. TSA – Teste de susceptibilidade aos antimicrobianos.
- 5. BGP – Bacilos Gram positivos.

Procedimento em cultura de secreções e pontas de cateteres.



- 1- ID – Identificação do patógeno.
- 2- TSA – Teste de susceptibilidade aos antimicrobianos.
- 3- CGP – Cocos Gram positivos.

## Procedimento em urocultura

A identificação e determinação do perfil de susceptibilidade dos microrganismos foram realizadas de forma automatizada no sistema *Microscan Autoscan-4*<sup>®</sup> (DADE BEHRING). As recomendações do fabricante foram rigorosamente seguidas. Os painéis utilizados foram seguintes:

- *Positive Combo Panel Type 13 e 21*: crescimento em baixas concentrações de cristal violeta (CV) e bacitracina (MS), redução de nitrato, resistência a novobiocina, produção de glicosidase, hidrólise de indoxil fosfato, produção de acetilmetilcarbinol a partir da glicose, susceptibilidade a optoquina, produção de fosfatase alcalina, capacidade de crescimento em presença de bile a 40%, hidrólise de esculina, produção de pirrolinodase, dehidrólise de arginina, degradação da uréia, fermentação de carboidratos, tolerância à cloreto de sódio a 6,5%, susceptibilidade a bacitracina, utilização do piruvato, presença de beta-lactamase.
- *Negative Combo Panel Type 20 e 32, Urine Combo Panel Type 6 e 33*: fermentação de carboidratos, degradação da uréia e produção de ácido sulfídrico, formação de indol a partir do triptofano, descarboxilação de aminoácidos, produção de triptofano desaminase, hidrólise de esculina, produção de acetoína, hidrólise de o-nitrofenil- $\beta$ -D-galactopiranosídeo,

utilização de substratos fonte de carbono, oxidação da glicose formando ácido, redução de nitrato, tolerância ao ceftriaxone.

- *Rapid Yeast Panel*: hidrólise de  $\beta$ -naftilamida, utilização de carboidratos, produção de o-paranitrofenol, hidrólise de idoxil fosfato, degradação da uréia.

Para as hemoculturas, usou-se o sistema *Bactec* (BECTON DICKINSON), em frascos contendo meios de cultura: *Plus Aerobic* (volume = 10,0mL), *Plus Anaerobic* (volume = 10,0mL), *Peds Plus* (volume = 3,0mL) e *Myco/F-Lytic* (volume = 5,0mL). A coleta para hemocultura foi realizada usando escalpe (*Vacutainer Blood Collection Set 21G 3/4*), de maneira que o sangue escoasse diretamente para o interior dos frascos, reduzindo assim, o risco de contaminantes externos. Antes da flebotomia com o escalpe, foi realizada rigorosa assepsia obedecendo as seguintes etapas:

- 1ª) Algodão ou gaze embebido em álcool a 70% - 30 segundos;
- 2ª) Algodão ou gaze embebido em povidine – 60 segundos;
- 3ª) Algodão ou gaze embebido em álcool a 70% - 30 segundos.

Estas soluções foram aplicadas sobre a pele do paciente (na área da punção), fazendo movimentos concêntricos, de dentro para fora.

Nas uroculturas, a contagem de colônias  $\geq$  a 10 000 UFC/mL foram selecionadas para dar prosseguimento à identificação do patógeno e ao teste de susceptibilidade antimicrobiana, desde que as colônias presentes no ágar CLED fossem morfológicamente similares. Caso contrário,

desconsideradas por se tratarem de provável contaminação pela microbiota normal do trato genito-urinário, solicitando-se nova amostra ou deixando a critério médico decidir o procedimento mais adequado.

Mesmo quando não solicitada, fez-se a bacterioscopia pelo Gram em todas as secreções enviadas ao laboratório para realização de cultura e antibiograma, antes do cultivo.