

**Plínio Trabasso**

***Estudo Clínico-Epidemiológico das  
Infecções Fúngicas em Receptores de  
Transplante de Medula Óssea no  
Hospital das Clínicas da Universidade  
Estadual de Campinas***

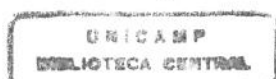
*Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação da  
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade  
Estadual de Campinas, para a obtenção do título de  
Doutor em Clínica Médica, na área de Clínica Médica.*

***Orientadora: Profa. Dra. Maria Luiza Moretti-Branchini***

*Campinas, 2001*

UNICAMP

BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE



026907020

UNIDADE BC  
 N.º CHAMADA: T/UNICAMP  
T672  
 V. Ex.  
 TOMBO BC/ 44296  
 PROC. 16-392101  
 C ☐ D ☒  
 PREÇO R\$ 11,00  
 DATA 09/05/01  
 M.º CPD

CM-00154028-7

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
 BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
 UNICAMP**

T65e  
 T672

Trabasso, Plínio

Estudo clínico-epidemiológico das infecções fúngicas em receptores de transplante de Medula Óssea no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas / Plínio Trabasso. Campinas, SP : [s.n.], 2001.

Orientador : Maria Luiza Moretti-Branchini

Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Epidemiologia. 2. Infecções oportunistas. 3. Transplante de órgãos, tecidos, etc. 4. Células da medula óssea. I. Maria Luiza Moretti-Branchini. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

---

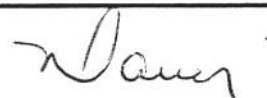
**Banca Examinadora da Defesa de Tese de Doutorado**

---

---

**Orientador(a):** *Profa. Dra. Maria Luiza Moretti Branchini*

---

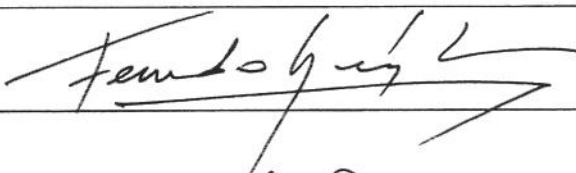


---

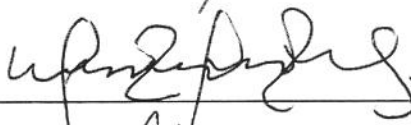
**Membros:**

---

1. Professor Doutor Fernando Góngora Rubio



2. Professor Doutor Márcio Luiz Moore Nucci



3. Professor Doutor Francisco Hideo Aoki



4. Professor Doutor Rogério de Jesus Pedro



---

**Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.**

---

**Data:** 30/02/04

---

Para Icidério e Zelina, meus pais  
exemplos de amor, carinho, respeito, luta e abnegação.

Para Mariângela  
amada companheira, luz dos meus dias, alegria do meu viver.



## AGRADECIMENTOS

Aos pacientes que fizeram parte deste estudo, meu mais profundo agradecimento. A todos, meu respeito.

À Profa. Dra. Maria Luiza Moretti-Branchini, pela orientação segura, valiosa, atuante, confiante, estimulante, crítica, verdadeira, exemplar.

Ao Prof. Dr. Cármino Antônio de Souza, pela acolhida sincera, estimulante e admirável.

Ao Prof. Dr. Afonso Celso Vigorito, pela confiança, estímulo e apoio sempre presentes.

À Profa. Dra. Antônio Teresinha Tresoldi, pelo apoio irrestrito que sempre me concedeu e pelas diretrizes de retidão, ética e profissionalismo que me norteiam.

Aos médicos do grupo de TMO do Hemocentro-Unicamp, Celso Garcia Jr., Francisco José Penteado Aranha, Gislaine Borba Oliveira e Kátia Aparecida Brito Eid, companheiros e amigos.

Aos profissionais da enfermagem, fisioterapia, nutrição, odontologia, psicologia, serviço social e terapia ocupacional da enfermaria de TMO e à Nicete Romano, pela ajuda constante e irrestrita.

Aos meus colegas de trabalho na Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital das Clínicas da Unicamp, Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza, Lisete da Costa, Mariana Carvalho Silva e Carvalho, Mirtes Loeschner Leichsenring, Renata Fagnani e Sônia Regina Perez Evangelista Dantas pelo apoio e compreensão incessantes, na tempestade e na bonança.

Aos meus sogros, Janeaut Resende (*in memoriam*) e Maria Anita Ribeiro Resende por terem me acolhido num ambiente de tamanha Sabedoria, minha reverência.

Aos meus irmãos de sangue e de coração, Maria da Penha, Regina Célia, José Luiz, Marilene, Mariluce, Márcio, Marilda, Marise, Marília e Marcos, pelas lições de desprendimento e amizade.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xvii
LISTA DE TABELAS E FIGURAS	xxiii
RESUMO	xxix
1. INTRODUÇÃO.....	31
1.1. Considerações Gerais sobre o Transplante de Medula Óssea .....	33
1.2. Patogênese das Infecções em Receptores de Transplante de Medula Óssea .....	33
1.3. Agentes de Infecção e Fases de Recuperação no TMO.....	37
1.4. Epidemiologia das Infecções Fúngicas em receptores de TMO .....	41
1.5. Diagnóstico das Infecções Fúngicas .....	47
1.6. Prevenção e Controle das Infecções em TMO.....	59
2. OBJETIVOS.....	69
3. PACIENTES E MÉTODOS .....	73
3.1. Local do Estudo .....	75
3.2. População de estudo.....	75
3.3. Desenho do estudo.....	75
3.4. Critérios de seleção para o estudo.....	77
3.4.1. Critérios de seleção para o estudo .....	77
3.4.2. Critérios de seleção de receptores para TMO .....	77
3.4.3. Critérios de seleção de doadores.....	77

3.5. Monitorização clínico-laboratorial de doadores e receptores.....	79
3.6. Plano de tratamento.....	79
- Condicionamento.....	81
- Profilaxia e tratamento da DECH.....	81
- Tratamento de suporte .....	83
1. Cateter Venoso Central de Longa Permanência.....	83
2. Cateter Venoso Central de Curta Permanência.....	85
3. Suporte Nutricional e Anti-sepsia Oral.....	85
4. Profilaxia e Tratamento das Complicações Hemorrágicas e Transfusão de Hemácias.....	85
3.7. Coleta e infusão da medula óssea.....	87
3.8. Mobilização, coleta e infusão das CPP.....	87
3.9. Utilização de fatores de crescimento hematopoiéticos pós-transplante .....	89
3.10. Culturas de vigilância.....	89
3.11. Profilaxia de infecções.....	91
3.12. Investigação e Tratamento das Infecções .....	93
3.12.1. Investigação Laboratorial .....	93
3.12.2. Tratamento das Infecções Bacterianas .....	95
3.12.3. Tratamento das Infecções Virais.....	97
3.12.4. Tratamento das Infecções Fúngicas.....	97
3.13. Coleta de Dados e Variáveis Analisadas.....	99
3.13.1. Dados demográficos.....	99

3.13.2. Doença de Base e Comorbidades.....	99
3.13.3. Infecções Prévias.....	99
3.13.4. Dados do TMO.....	101
3.13.5. Complicações do TMO.....	101
3.13.6. Procedimentos de risco para infecção.....	103
3.13.7. Episódios de Febre de Origem Indeterminada.....	105
3.13.8. Infecções Fúngicas.....	105
3.13.9. Colonização Bacteriana e Fúngica .....	105
3.13.10. Óbito.....	105
3.14. Análise estatística .....	111
4. RESULTADOS.....	115
4.1. População Estudada.....	117
4.2. Procedimentos de Risco.....	121
4.3. Complicações do TMO .....	125
4.4. Infecções Fúngicas .....	131
4.5. Análise dos Fatores de Risco para Infecção Fúngica.....	137
4.6. Colonização por Fungos.....	149
4.7. Mortalidade .....	161
5. DISCUSSÃO.....	173
6. CONCLUSÕES.....	213

7. SUMMARY.....	217
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	221
9. ANEXOS.....	271
Anexo 1 - Classificação da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro Aguda.....	273
Anexo 2 - Ficha de Coleta de Dados.....	277
Anexo 3 - Métodos Utilizados na Identificação dos Microorganismos.....	283
Anexo 4 - Relação dos Pacientes com Infecção Fúngica.....	287
Anexo 5 - Protocolo para Transplante Autólogo em Pacientes com L.M.C.....	295
Anexo 6 - Protocolo para Transplante em Pacientes com L.M.A.....	301
Anexo 7 - Protocolo para Transplante em Pacientes com L.L.A.....	305
Anexo 8 - Protocolo para Transplante em Pacientes com L.N.H.....	309
Anexo 9 - Protocolo para Transplante em Pacientes com A.A.S.....	313
Anexo 10 - Protocolo para Transplante em Pacientes com L.H.....	317
Anexo 11 - Protocolo para Transplante em Pacientes com M.M.....	319
Anexo 12 - Protocolo para Transplante em Pacientes com S.M.D.....	321

## *Lista de Siglas e Abreviaturas*

---

AAS	Anemia Aplástica Grave
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ALT	Alanina amino-transferase
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i> - Sociedade Americana de Oncologia Clínica
AST	Aspartato amino-transferase
BD	Bilirrubina direta
BEAM	Bussulfano + etoposida + aracitin + melfalan
BI	Bilirrubina indireta
BU	Bussulfano
CDC	<i>Centers For Disease Control and Prevention</i> - Centro para o Controle e Prevenção de Doenças
CMV	Citomegalovirus
Cr	Creatinina
CSP	Ciclosporina
CPP	Células Precursoras Periféricas
CVC	Cateter Venoso Central
CY	Ciclofosfamida
DECH	Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro
ECG	Eletrocardiograma
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i> - Ensaio imunoenzimático
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> - Organização Européia para Pesquisa e Tratamento do Câncer
FA	Fosfatase alcalina
FEC	Fatores Estimulantes de Crescimento de Colônias de Granulócitos ou de Granulócitos-monócitos.
FOI	Febre de Origem Indeterminada

GGT	Glutamil-transferase
G-CSF	Fator Estimulante de Colônias de Granulócitos
GM-CSF	Fator Estimulante de Colônias de Granulócitos-Monócitos
HC-UNICAMP	Hospital das Clínicas da UNICAMP
HEPA	<i>High Efficiency Air Particulate</i> - Filtro de Alta Eficiência para Partículas Aéreas
HLA	Antígenos de histocompatibilidade
HSV	Herpes Simples Virus
HTLV-1	Virus Trópico para Linfócitos-T Humanos tipo 1
ICT	Irradiação Corporal Total
IFI	Infecção fúngica invasiva
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IO	Infecções Oportunistas
IV	Intravenoso
K	Potássio
LBA	Lavado bronco-alveolar
LCR	Líquido céfalo-raquidiano
LH	Linfoma de Hodgkin
LLA	Leucemia Linfóide Aguda
LLC	Leucemia Linfóide Crônica
LMA	Leucemia Mielóide Aguda
LNH	Linfoma não Hodgkin
Na	Sódio
MD	Mediana
MM	Mieloma Múltiplo
MO	Medula Óssea

NIAID	<i>National Institute of Allergy and Infectious Disease</i> - Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas
NP	Nutrição Parenteral
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PMN	Polimorfonucleares
RAPD	Amplificação randômica de ADN polimórfico
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SMD	Síndrome Mielodisplásica
SNC	Sistema Nervoso Central
SUT	Sulfametoxazol-Trimetoprim
SVD	Sonda Vesical de Demora
TC	Tomografia Computadorizada
TGI	Trato gastrointestinal
TMO	Transplante de Medula Óssea
UFC	Unidades Formadoras de Colônias
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
U	Uréia
US	Ultrassonografia
VEB	Vírus de Epstein-Barr
VHA	Vírus da hepatite A
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
VIH	Vírus da imunodeficiência humana
VM	Ventilação Mecânica
VO	Via oral
VOD	Doença veno-oclusiva

---



## Lista de Tabelas e Figuras

	Página
<b>Figura 1.</b> Períodos de risco e etiologia das infecções oportunistas pós-TMO (adaptado de DEEG & BOWDEN,1998).	39
<b>Quadro 1.</b> Infecções Fúngicas Invasivas Comprovadas	107
<b>Quadro 2.</b> Infecções Fúngicas Invasivas Prováveis	107
<b>Quadro 3.</b> Infecções Fúngicas Invasivas Possíveis	107
<b>Quadro 4.</b> Critérios para Infecção Fúngica Provável e Possível	109
<b>Tabela 1.</b> Distribuição dos 115 receptores de TMO de acordo com as características demográficas e origem do enxerto - Unidade de TMO do Hospital das Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.	119
<b>Tabela 2.</b> Distribuição dos procedimentos de risco realizados em 115 pacientes de acordo com a origem do enxerto - Unidade de TMO do Hospital das Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.	123
<b>Tabela 3.</b> Distribuição de 115 receptores de TMO de acordo com o tipo de enxerto e duração da exposição a procedimento de risco para infecção - Unidade de TMO do Hospital das Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.	125
<b>Tabela 4.</b> Distribuição de 115 receptores de TMO de acordo com as complicações ocorridas pós-transplante e origem do enxerto - Unidade de TMO do Hospital das Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.	129
<b>Tabela 5.</b> Distribuição das infecções fúngicas detectadas em 115 receptores de TMO segundo classificação, localização topográfica, critério diagnóstico, microrganismo, origem do enxerto e óbito - Unidade de TMO do Hospital das Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.	133

continua...

...continuação

<b>Figura 2.</b> Distribuição das IFI detectadas em 115 receptores de TMO de acordo com origem do enxerto, patógeno e tempo entre o transplante e o diagnóstico - Unidade de TMO do Hospital das Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.	135
<b>Tabela 6.</b> Distribuição das IFI em 115 receptores de TMO de acordo com as características demográficas e clínicas - Unidade de TMO do Hospital das Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.	139
<b>Tabela 7.</b> Ocorrência de IFI em 91 receptores de TMO alogênico de acordo com fonte de células, número de células CD34+ transplantadas e complicação pós-transplante - Unidade de TMO do Hospital das Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.	143
<b>Tabela 8.</b> Distribuição de IFI entre 24 receptores de TMO autólogo de acordo com a fonte e o número de células CD34+ transplantadas, ocorrência de mucosite, uso de nutrição parenteral e duração da neutropenia - Unidade de TMO do Hospital das Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.	145
<b>Tabela 9.</b> Regressão logística multivariada dos fatores de risco para IFI entre 91 receptores de enxerto alogênico - Unidade de TMO do Hospital das Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.	147
<b>Tabela 10.</b> Distribuição dos fungos isolados em culturas de vigilância de 52 receptores de TMO - Unidade de TMO do Hospital das Clínicas da UNICAMP, 1997 a 1999.	149
<b>Tabela 11.</b> Distribuição de 115 receptores de TMO de acordo com características epidemiológicas e ocorrência de colonização por fungos - Unidade de TMO do Hospital das Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.	153
<b>Tabela 12.</b> Distribuição dos fatores de risco para colonização por fungos entre 91 receptores de TMO alogênico - Unidade de TMO do Hospital das Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.	155

continua...

...continuação

<b>Tabela 13.</b> Distribuição dos fatores de risco para colonização por fungos entre 24 receptores de TMO autólogo - Unidade de TMO do Hospital das Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.	157
<b>Tabela 14.</b> Regressão logística multivariada para colonização por fungos entre 91 receptores de enxerto alogênico - Unidade de TMO do Hospital das Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.	159
<b>Tabela 15.</b> Distribuição de 115 receptores de TMO de acordo com óbito e características demográficas - Unidade de TMO do Hospital das Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.	163
<b>Tabela 16.</b> Distribuição de 91 receptores de TMO alogênico de acordo com fatores de risco e ocorrência de óbito - Unidade de TMO do Hospital das Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.	165
<b>Tabela 17.</b> Distribuição de 24 receptores de TMO autólogo de acordo com fatores de risco e ocorrência de óbito - Unidade de TMO do Hospital das Clínicas da Unicamp. 1997 a 1999.	165
<b>Tabela 18.</b> Regressão logística multivariada dos fatores de risco para óbito por ocasião da saída da internação do transplante de 91 receptores de enxerto alogênico - Unidade de TMO do Hospital das Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.	167
<b>Tabela 19.</b> Pareamento entre receptores de TMO com IFI e controles - Unidade de TMO do Hospital das Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.	169
<b>Figura 3.</b> Distribuição de 115 receptores de TMO de acordo com ocorrência de infecção fúngica e sobrevida proporcional cumulativa – Unidade de TMO do Hospital das Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.	171

---

Receptores de transplante de medula óssea constituem uma população de alto risco para ocorrência de infecções fúngicas invasivas (IFI). O conhecimento das características epidemiológicas locais é fundamental para a definição das estratégias de prevenção. Foi feito um estudo retrospectivo que envolveu 115 pacientes, 91 receptores de enxerto alogênico e 24 receptores de enxerto autólogo, nos quais foram detectadas 15 (13,0%) IFI, 8 (53,3%) delas com identificação microbiológica do patógeno. As fungemias (n=8; 53,3%) e as sinusites (n=4; 26,7%) foram as localizações mais freqüentes. Cinco (62,5%) infecções foram causadas por espécies de *Candida* e 2 (25,0%) foram causadas por *Fusarium* sp. Dentre as espécies de *Candida*, 60,0% eram não-*albicans*. Cinquenta e dois (45,2%) pacientes apresentaram colonização fúngica; receptores de enxerto alogênico apresentaram maior proporção (52,7%) de colonização do que receptores de enxerto autólogo (16,7%) ( $p=0,003$ ). O fator de risco independente para ocorrência de IFI nos receptores de enxerto alogênico, identificado por regressão logística multivariada, foi neutropenia prolongada ( $p<0,001$ ; OR=1,17 [IC95%=1,04-1,24]), enquanto que a não realização de irradiação corporal total no condicionamento agiu como fator independente de proteção ao desenvolvimento de IFI ( $P=0,021$ ; OR=0,16 [IC95%=0,03-0,76]). Através de análise de regressão logística multivariada, encontramos que mucosite prolongada foi fator de risco independente para ocorrência de colonização fúngica entre os receptores de enxerto alogênico ( $P=0,014$ ; OR=1,11 [IC95%=1,02-1,21]). A mortalidade atribuível à IFI foi 20,0%. Não houve diferença na sobrevida entre pacientes com ou sem IFI ( $P=0,173$ ).

## *1. Introdução*

### **1.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE O TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA**

O transplante de medula óssea (TMO) está consolidado como terapia para um número cada vez maior de situações de falência da medula óssea conseqüentes a doenças hematológicas, oncológicas, hereditárias e imunológicas (MOONEY, REEVES, LARSON, 1993; WALTER & BOWDEN, 1995; WINGARD, 1999).

A doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e os processos infecciosos, entretanto, permanecem como as complicações mais freqüentes associadas a este procedimento, contribuindo significativamente para manutenção da morbidade e mortalidade relacionada ao TMO (WALSH, HIEMENZ, PIZZO, 1994; WINGARD, 1999).

### **1.2. PATOGÊNESE DAS INFECÇÕES EM RECEPTORES DE TMO**

A defesa contra microrganismos invasores é uma série complexa de interações cooperativas que envolvem: a barreira tegumentar, os componentes da imunidade humoral (imunoglobulinas séricas e sistema complemento), a imunidade celular (linfócitos e macrófagos) e os neutrófilos. Os receptores de TMO têm maior vulnerabilidade aos agentes infecciosos porque seus mecanismos de defesa são alterados por diferentes vias e em vários graus de gravidade e extensão. Essas alterações resultam em redução do número e funcionalidade dos neutrófilos, desarranjo e supressão da imunidade humoral e celular, empobrecimento do poder de opsonização e perda da função reticuloendotelial. Essas alterações podem ser influenciadas pela doença de base do indivíduo, mas ocorrem principalmente como conseqüência da ação mieloablativa e citotóxica da quimioterapia e irradiação corporal que recebem, do grau de histocompatibilidade entre o doador e o receptor, da ruptura da barreira tegumentar e por certas infecções virais intrinsecamente imunossupressoras (SERODY & SHEA, 1997; DEEG & BOWDEN, 1998; FISHMAN & RUBIN, 1998; WINGARD, 1999).

A barreira tegumentar é um dos principais mecanismos de defesa do organismo humano; nos receptores de TMO, pode ser rompida através da ação citotóxica da quimioterapia ou por dispositivos protéticos. A ação citotóxica das drogas utilizadas no condicionamento provoca morte celular na pele, das superfícies gengivais, do tecido periodontal e de toda superfície mucosa do TGI, desde a boca até os intestinos. A troca das células normais por outras indiferenciadas e atípicas torna a mucosa repleta de células necróticas e degeneradas, o que fornece uma superfície colonizável por bactérias e fungos potencialmente patogênicos. A eventual proliferação microbiana neste ambiente proporciona dano subsequente à mucosa, com necrose, trombose vascular e ulceração. Na ausência de resposta neutrofílica, essas úlceras atuam como porta de entrada para a microbiota intestinal, habitualmente modificada em sua composição como decorrência do uso sucessivo e prolongado de antibacterianos e/ou antifúngicos. A destruição da superfície mucosa tem como efeito secundário a diminuição da secreção de IgA e a perda da capacidade de apresentação dos antígenos aos macrófagos, o que potencializa a imunossupressão (DEEG & BOWDEN, 1998).

Durante o período de aplasia pré-enxertia, os receptores de TMO necessitam sucessivas transfusões de hemácias e plaquetas, além de suporte nutricional e hidroeletrolítico garantidos. Para tal, são utilizados cateteres vasculares de silicone, que permanecem por longo período de tempo no paciente. A utilização rotineira desses dispositivos protéticos, entretanto, acarretou o aumento do número de infecções da corrente sanguínea por bactérias Gram positivos, em especial *Staphylococcus epidermidis* e *S. aureus* e, mais recentemente, por leveduras do gênero *Candida*, especialmente *Candida parapsilosis* (FRIDKIN & JARVIS, 1996; SERODY & SHEA, 1997; DEEG & BOWDEN, 1998).

A reação do enxerto contra o hospedeiro é uma situação peculiar do TMO. Ela ocorre porque os linfócitos T imunocompetentes do doador que foram infundidos no receptor podem reconhecer determinados aloantígenos do receptor como estranhos, desencadeando uma reação imunológica direta contra as células do receptor que, por sua vez, está incapacitado de produzir resposta imunológica efetiva contra as células do doador (DEEG & BOWDEN, 1998).



Duas formas de DECH são reconhecidas: a aguda, que pode instalar-se nos primeiros 100 dias de transplante e a crônica, que se inicia a partir do 100º dia pós-TMO. Em ambas formas de DECH o sistema imunológico do receptor se encontra em profundo desequilíbrio, com baixos níveis séricos de imunoglobinas e imunidade celular lentificada, tanto por diminuição na produção de citocinas quanto por prejuízo na migração de granulócitos, opsonização e resposta reticuloendotelial. Os receptores de TMO com DECH têm um risco aumentado de desenvolvimento de processos infecciosos por bactérias, fungos e protozoários porque a imunossupressão causada pela doença é reforçada pelo seu tratamento com imunossupressores. Os enxertos previamente tratados com anticorpos anti linfocitários reduzem a ocorrência de DECH e possibilitam a realização de transplantes entre doadores não compatíveis, mas, em contrapartida, estão associados a retardo na recuperação imunitária, o que favorece a ocorrência de infecções oportunistas (POWLES e cols., 1978; WINGARD, 1999).

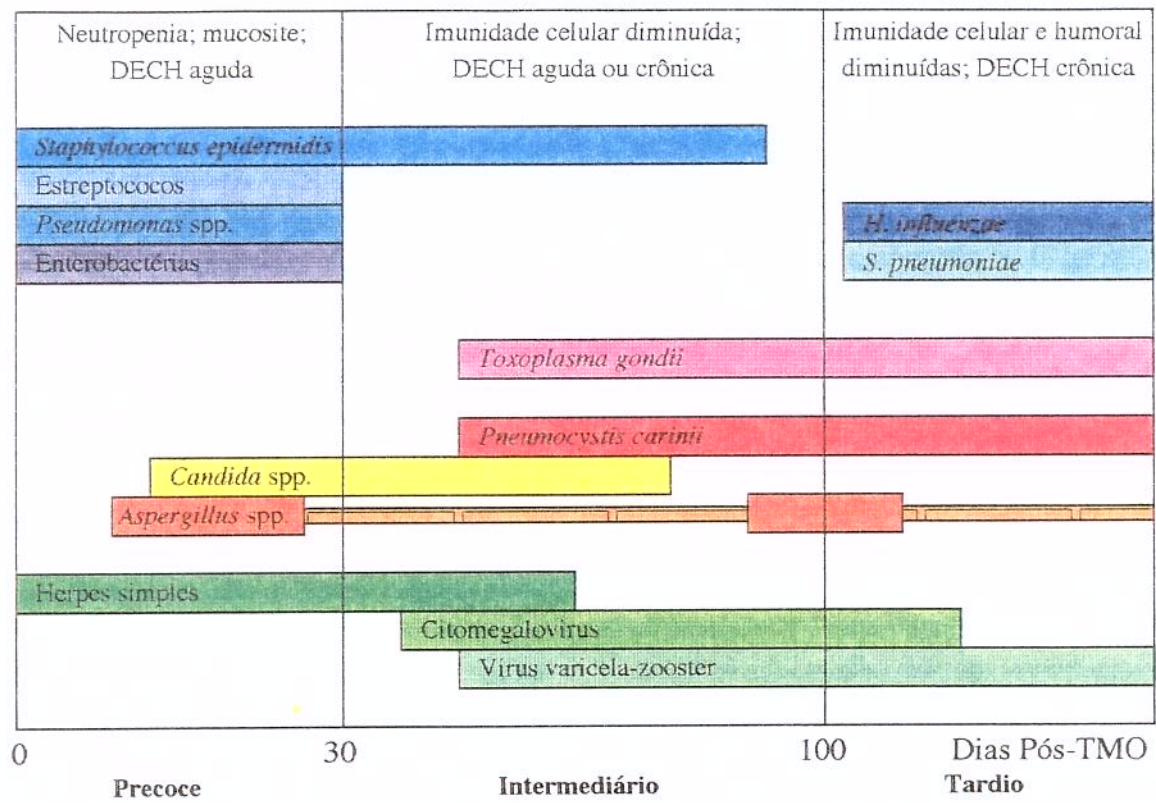
### **1.3. AGENTES DE INFECÇÃO E FASES DE RECUPERAÇÃO NO TMO**

As alterações na resposta imunológica entre os receptores de TMO são dinâmicas e variam no decorrer do período pós-transplante, determinando a etiologia dos processos infecciosos (Figura 1). A recuperação da hematopoiese e do sistema imunológico é dividida em três períodos: pré-enxertia, pós-enxertia precoce e pós-enxertia tardio (WINGARD, 1999).

A fase pré-enxertia, também conhecida como fase de aplasia ou pós-transplante imediato, ocorre durante o primeiro mês após a infusão do enxerto. Nesta fase, o grau e a duração da neutropenia são os determinantes de risco de infecção mais importantes. O dano às mucosas oral e gastrointestinal secundário ao condicionamento e a quebra da barreira cutânea causada pelos cateteres intravenosos semi-implantáveis expõem os pacientes aos microrganismos da flora hospitalar. As espécies de *Candida* são a causa mais freqüente de infecção fúngica nesta fase (DEEG & BOWDEN, 1998; WINGARD, 1999).



**Figura 1.** Períodos de risco e etiologia das infecções oportunistas pós-TMO (Adaptado de DEEG & BOWDEN, 1998).



O segundo período, chamado de pós-enxertia precoce ou intermediário, compreende o segundo e terceiro meses após o transplante. Ele é caracterizado por grave imunodeficiência humoral e celular, conseqüente à depleção dos linfócitos maduros do enxerto do doador sem que tenha ocorrido a recuperação completa da imunidade do receptor. O dano à barreira mucosa causado por DECH aguda gastrintestinal também pode estar presente nos receptores de enxerto alogênico. Espécies de *Aspergillus* e *Candida* são as causas mais freqüentes de infecção fúngica nesta fase (DEEG & BOWDEN, 1998). As complicações infecciosas e a mortalidade no período precoce dos TMO alogênicos são cerca de um terço daquelas que ocorrem nos TMO autólogos, tanto pela ausência de DECH quanto pela duração mais curta da neutropenia (WINGARD, 1999).

Após o terceiro mês pós-TMO inicia-se o período de pós-enxertia tardio. As drogas imunossupressoras são suspensas e ocorre uma recuperação gradual da imunidade humoral e celular; se o paciente apresentar DECH, a recuperação da imunidade pode demorar mais do que um ano. Nesta fase, as IO são causadas com maior frequência por vírus, protozoários, bactérias encapsuladas e micobactérias (DEEG & BOWDEN, 1998).

#### 1.4. EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES FÚNGICAS EM RECEPTORES DE TMO

As infecções fúngicas invasivas afetam uma alta proporção de indivíduos neutropênicos ou receptores de TMO, nos quais causam quadros clínicos graves, rapidamente progressivos e difíceis de diagnosticar e tratar (FRIDKIN & JARVIS, 1996; WEINBERGER, 1997; WEINSTEIN e cols., 1997). Sua ocorrência está relacionada a fatores que induzem imunossupressão (tipo e fase da doença de base, quimioterapia e regime de condicionamento realizados, emprego de enxertos depletados de células T, neutropenia prolongada, DECH, infecção pelo CMV) ou que fornecem uma via para a infecção (cateteres venosos, nutrição parenteral) ou uma combinação de ambos (mucosite, uso de antibacterianos de amplo espectro) (WARNOCK, 1998).

As infecções fúngicas podem permanecer como problema importante durante o primeiro ou segundo ano pós-TMO, mas quanto mais precoce a recuperação da medula, menor o risco de ocorrência de infecção fúngica fatal. Nos receptores de TMO, as IF mais frequentes são a candidíase e a aspergilose. As infecções por *Candida* spp. são relacionadas à colonização prévia pelo fungo e ao uso de cateteres venosos centrais, enquanto que a presença de *Aspergillus* spp. no ambiente hospitalar é fundamental para a ocorrência de infecção por este fungo (SANCHEZ e cols., 1992; HOLDEN, TANG, SMITH, 1994; OCHS e cols., 1995; FRIDKIN & JARVIS, 1996; SERODY & SHEA, 1997).

As leveduras do gênero *Candida* são ubíquas e usualmente confinadas a reservatórios humanos e animais, podendo ser recuperadas do solo, alimentos e ambiente hospitalar. São

habitantes normais do trato genital feminino e gastrointestinal. Atualmente as espécies de *Candida* representam o quarto microrganismo mais freqüente em hemoculturas de pacientes hospitalizados (WENZEL, 1995).

A mortalidade em pacientes com candidemia é de aproximadamente 80-85%; pacientes com fungemia são mais predispostos a morrer durante a hospitalização do que pacientes com infecções sangüíneas não fúngicas (FRIDKIN & JARVIS, 1996; WEINSTEIN e cols., 1996; WRIGHT & WENZEL, 1997; NUCCI e cols., 1998a; WARNOCK, 1998; WINGARD, 1999).

A colonização prévia do TGI, vagina ou pele é um fator de risco independente para o desenvolvimento de fungemia hospitalar (FRIDKIN & JARVIS, 1996). KARABINIS e cols. (1988), num estudo que envolveu 30 pacientes com câncer e candidemia e 58 controles demonstraram, em análise de regressão logística multivariada, que cultura positiva para *Candida* spp. obtida de sítios periféricos ( $P=0,02$ ), cateterização venosa central ( $P=0,03$ ) e neutropenia ( $P=0,04$ ) foram fatores de risco independentes para candidemia. REAGAN e cols. (1990), estudando 16 pacientes não neutropênicos com fungemia demonstraram, através de análise de ADN por técnica de RAPD, que a cepa obtida em culturas de vigilância a partir de sítios periféricos foi a mesma posteriormente isolada na corrente sangüínea de 15 (94%) pacientes. Estas evidências sustentam a teoria de aquisição endógena da infecção e têm implicações no que diz respeito ao papel das culturas de vigilância e profilaxia antifúngica neste tipo de pacientes (WRIGHT & WENZEL, 1997).

Além do aumento real do número de isolados de *Candida* em hemoculturas, tem ocorrido uma mudança na proporção relativa entre as espécies. A proporção de *C. parapsilosis* como causa de fungemias e infecções relacionadas a CVC, NP ou pós-cirurgia cardíaca vem aumentando, provavelmente pela sua capacidade de aderir a dispositivos inanimados e de proliferar em altas concentrações de glicose. Além disso, tem ocorrido também aumento do número de isolamentos de espécies resistentes ao fluconazol, especialmente *C. glabrata* e *C. krusei*. (FRIDKIN & JARVIS, 1996; GIRMENIA, MARTINO, CASSONE, 1996; MARR e cols., 1997; SERODY & SHEA, 1997; WEINSTEIN e cols., 1997).

No Brasil, NUCCI e cols. (1998b), analisando prospectivamente episódios de candidemia em pacientes com câncer em 3 hospitais da cidade do Rio de Janeiro, encontraram que 74,8% das 33 candidemias identificadas foram causadas por espécies não-*albicans*, sendo *C. tropicalis* (49%), *C. parapsilosis* (18%) e *C. guilliermondii* (12%) as mais freqüentes. De modo semelhante, COLOMBO e cols. (1999), num estudo prospectivo, multicêntrico, para avaliação de episódios de candidemia em 6 hospitais gerais das cidades de São Paulo e Rio de Janeiro, encontraram que 63% das 145 candidemias identificadas foram causadas por espécies não-*albicans*, sendo *C. parapsilosis* (25%) e *C. tropicalis* (24%) as mais freqüentes. Por outro lado, COSTA e cols. (2000), num estudo prospectivo para avaliação de candidemia em um hospital terciário na cidade de São Paulo encontraram que 50% das candidemias foram causadas por *C. albicans*, embora *C. parapsilosis* (17%) tenha sido a espécie não-*albicans* mais freqüente.

Embora a maioria das infecções no período de aplasia seja causada pela flora endógena, surtos de transmissão hospitalar de *Candida* têm sido relatados; nestes trabalhos, os modos de transmissão das cepas de *Candida* incluem transporte pelas mãos dos trabalhadores da saúde e contaminação de dispositivos ou produtos médicos (BRANCHINI e cols., 1995). SANCHEZ e cols. (1992) demonstraram, através de análise epidemiológica, disseminação de *C. lusitaniae* numa unidade de TMO, confirmada posteriormente através de análise de perfil genômico. DEMBRY, VAZQUEZ, ZERVOS (1994) demonstraram que 29% dos médicos apresentavam colonização da mão por *Candida* spp., 85% das quais eram espécies não-*albicans*. LEVIN e cols. (1998), analisando um surto de fungemia por *C. parapsilosis* encontraram, através de cariotipagem, que a cepa colonizante da mão de dois profissionais da saúde tinham o mesmo perfil genômico daquela que causou fungemia nos pacientes que esses trabalhadores haviam assistido. ZANCOPE-OLIVEIRA e cols. (2000) relatam um surto de candidemia hospitalar (N=8) causado por *C. parapsilosis* em um hospital terciário no Rio de Janeiro no qual demonstraram, através de tipagem de ADN por RAPD e cariotipagem, que 3 pacientes tinham no sangue o mesmo patógeno também isolado do frasco de alimentação parenteral. A diferenciação entre aquisição endógena e exógena é fundamental para a determinação de medidas de controle para a prevenção da transmissão hospitalar (WARNOCK, 1998)



Dentre os fungos filamentosos, espécies de *Aspergillus* são os agentes etiológicos mais comuns de IFI, com mortalidade superior a 95%. A doença ocorre com maior frequência no pulmão. Do mesmo modo que nas infecções por leveduras, o principal fator de risco para ocorrência de aspergilose é a neutropenia. A alta mortalidade relacionada à aspergilose está parcialmente associada à dificuldade diagnóstica nos estágios iniciais da doença. (RICHARDSON & KOKKI, 1998).

Fungos considerados como saprófitas têm sido isolados de IFI com frequência cada vez maior em indivíduos com neutropenia. Entre os fungos filamentosos destacam-se *Fusarium* spp., *Absidia corymbifera*, *Alternaria* spp., *Curvularia* spp., *Pseudallescheria boydii* e *Penicillium* spp. (exceto *P. marneffei*), habitualmente causando sinusites ou doenças invasivas rino-órbito-cerebrais de alta morbi-mortalidade. Entre as leveduras destacam-se *Trichosporon* spp., *Pichia farinosa*, *Rhodotorula rubra*, *Saccharomyces cerevisiae* e *Cunninghamella bertholletiae* (MORRISON & WEISDORF, 1993; ANAÏSSIE e cols., 1988; ANAÏSSIE e cols., 1989; NUCCI e cols., 2000b; PATTERSON e cols., 2000).

## 1.5. DIAGNÓSTICO DAS INFECÇÕES FÚNGICAS

O diagnóstico de infecção em neutropênicos é dificultado pela ausência de resposta inflamatória pelos neutrófilos. Assim, na maioria das situações clínicas, as infecções são representadas quase que exclusivamente por febre, embora em algumas delas possa ocorrer um quadro clínico característico, tais como nódulos cutâneos na candidíase disseminada crônica (DENNING e cols., 1997; YUEN e cols., 1997; RICHARDSON & KOKKI, 1998).

Os critérios diagnósticos de infecção hospitalar criados em 1988 pelo Centro para o Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos da América vêm sendo utilizado desde então no acompanhamento das complicações infecciosas dos pacientes hospitalizados (GARNER e cols., 1988). Apesar de extremamente útil para vigilância de infecções hospitalares em hospitais gerais, esses critérios não contemplam as peculiaridades das complicações infecciosas que ocorrem nos pacientes imunossuprimidos; nestes indivíduos, os processos infecciosos usualmente se caracterizam unicamente por febre, e em apenas um pequeno número deles pode ocorrer

brônquico, podem ser de difícil interpretação, e representam mais colonização do que infecção (DE MARIE, 2000; VERWEIJ & MEISS, 2000). Até o momento não existe metodologia validada para cultura para fungos de cateteres venosos, de modo que são consideradas apenas as infecções acompanhadas de fungemia, tendo o fungo sido recuperado de sangue obtido através de uma das vias do cateter e/ou punção periférica (LECCIONES e cols., 1992).

Tomografia computadorizada (TC) e ultrassonografia de abdome, demonstrando imagens correspondentes a microabscessos ("olho de boi") em fígado e baço são de grande utilidade para o diagnóstico de candidíase disseminada crônica (DENNING e cols., 1997; STEVENS e cols., 2000).

Os testes sorológicos para o diagnóstico de candidíase sistêmica têm valor limitado nos receptores de TMO, uma vez que esses indivíduos perdem a memória imunológica (REIMER, WILSON, WEINSTEIN, 1997; RICHARDSON & KOKKI, 1998). Portanto, na impossibilidade de detecção de anticorpos, e devido à baixa positividade das culturas, os marcadores de infecção profunda por *Candida* mais promissores são os baseados na detecção de antígenos de superfície, tais como D-arabitol, o (1→3)-β-D-glucan e a enolase.

A enolase é uma enzima glicolítica capaz de desencadear resposta imunológica mediada por anticorpos; WALSH e cols. (1991) testaram 170 pacientes com câncer e neutropenia e encontraram, entre 24 pacientes com candidíase profunda provada, 54% de sensibilidade e 96% de especificidade da enolase na detecção de infecção invasiva. VAN DEVENTER e cols. (1994), analisando soros de indivíduos imunossuprimidos, encontraram 50% de sensibilidade e 78% de especificidade na detecção de infecção invasiva; por outro lado, KLINGSPOR, STINTZING, TOLLEMAR (1997), ao analisarem soros de 14 crianças com câncer e candidíase invasiva provada (N=8) ou provável (N=6), encontraram sensibilidade de 83% na detecção de enolase em infecções causadas por *C. albicans*, mas em nenhuma infecção causada por *C. parapsilosis*; MITSUTAKE e cols. (1994), analisando soros de 27 pacientes não imunossuprimidos, também encontraram diferenças de sensibilidade do teste da enolase para identificação de infecção invasiva entre diferentes espécies, com sensibilidade de 100% para *C. tropicalis* e *C. guilliermondii*, 86% para *C. albicans*, 78% para *C. parapsilosis* e 33% para *C. glabrata*. O

(1→3)-β-D-glucan, por sua vez, é um componente da parede celular de um grande número de fungos; no estudo de OBAYASHI e cols. (1992), a medida do seu nível sérico provou ser um bom indicador de fungemia, além de poder ser útil na monitorização da resposta ao tratamento. MITSUTAKE e cols. (1996) realizaram um estudo comparativo entre 4 métodos para diagnóstico de candidíase invasiva [detecção da enolase; detecção de mannan circulante por aglutinação policlonal em látex; detecção de mannan circulante por aglutinação monoclonal em látex; detecção de (1→3)-β-D-glucan] utilizando soro de 39 pacientes com candidemia e 40 controles (10 indivíduos com colonização superficial por *Candida* spp., 5 pacientes com aspergilose invasiva, 5 pacientes com criptococose e 20 indivíduos saudáveis); embora todos os testes tenham demonstrado especificidade variando de 88 a 100%, a sensibilidade dos testes não foi semelhante: a aglutinação de mannan policlonal apresentou sensibilidade que variou de 77 a 92%, a detecção de (1→3)-β-D-glucan teve sensibilidade de 84%, a detecção da enolase apresentou sensibilidade de 72% e a detecção de mannan monoclonal, 26%. Deste modo, embora tenham utilidade para o diagnóstico de infecção invasiva por *Candida*, todos os testes para detecção de antígenos circulantes apresentam limitações, de modo que uma combinação de dois testes pode aumentar a acurácia do diagnóstico de candidíase invasiva (MITSUTAKE e cols., 1996).

A detecção de fragmentos de ADN de *Candida* spp. através de técnica de PCR tem sido avaliada, demonstrando bom poder discriminatório, especificidade e rapidez, podendo antecipar o diagnóstico de candidíase invasiva. No presente momento, as diferentes sondas de hibridização utilizadas nos testes experimentais aguardam padronização e validação em ensaios clínicos prospectivos e multicêntricos (CHEN e cols., 2000; MARTIN e cols., 2000; WAHYUNINGSIH e cols., 2000)

O diagnóstico de aspergilose pulmonar é difícil porque os sintomas e sinais clínicos não são característicos, as evidências da doença são tardias e as manifestações radiológicas são inespecíficas, retardando o início do tratamento e piorando o resultado final quando se analisa a mortalidade (DENNING e cols., 1997).

Os métodos para diagnóstico precoce de aspergilose pulmonar incluem a radiografia convencional e a TC de tórax. Em indivíduos neutropênicos, consolidação focal ou multi-focal de início sub-agudo na radiografia convencional ou imagens de halo perilesional e bolsão de ar ("em crescente") em TC de tórax sugerem fortemente o diagnóstico de aspergilose pulmonar invasiva. A TC é mais sensível que a radiografia convencional e possibilita a visualização de imagens sugestivas de aspergilose com até 5 dias de antecedência, sendo particularmente útil quando a radiografia se encontra normal ou com alterações inespecíficas (DENNING e cols., 1997; WORTHY, FLINT, MULLER, 1997; BARNES e cols., 1999). CAILLOT e cols. (1997) analisaram retrospectivamente 37 pacientes com aspergilose pulmonar invasiva, 23 provadas e 14 prováveis; a sensibilidade da antigenemia foi 83% e a sensibilidade da tomografia de tórax foi 92%. KAMI e cols. (2000) estudaram prospectivamente 215 pacientes com aspergilose pulmonar provada ou provável e encontraram a tomografia de tórax de alta resolução como o exame mais precoce para diagnóstico desta doença, fornecendo resultados positivos no 8º dia após o início da febre quando se trata de casos prováveis e no 14º dia nos casos provados, enquanto antigenemia torna-se positiva no 20º dia nos casos provados e no 25º dia nos casos prováveis. Embora as lesões visualizadas em TC sejam úteis para direcionar procedimentos diagnósticos invasivos (biópsia por agulha fina, a céu aberto ou por broncoscopia), a plaquetopenia presente nos receptores de TMO antes da enxertia pode ser uma limitação a estes procedimentos (DENNING e cols., 1997; REICHENBERGER e cols., 1999), motivo pelo qual outros métodos diagnósticos vêm sendo desenvolvidos.

A pesquisa do nível sérico do antígeno galactomannan, componente da parede celular fúngica, pode ser realizada no plasma e no soro através da técnica de ELISA (REIMER, WILSON, WEINSTEIN, 1997; RICHARDSON & KOKKI, 1998; VERWEIJ & MEIS, 2000). Em um estudo prospectivo controlado por autópsia, MAERTENS e cols. (1999) avaliaram o valor diagnóstico da determinação sérica dos níveis de galactomannan para diagnóstico de aspergilose profunda em 186 pacientes consecutivos após quimioterapia mielossupressora para câncer hematológico e receptores de TMO autólogo ou alogênico, tendo encontrado 93% de sensibilidade e 95% de especificidade, sendo que em 66% dos casos a antigenemia havia sido positiva antes da suspeita clínica de aspergilose invasiva (Mediana = 6 dias). VERWEIJ &



MEISS (2000) encontraram sensibilidade de 67 a 100% e especificidade de 81 a 98% do galactomannan para diagnóstico de aspergilose pulmonar invasiva.

Estudos para detecção e identificação de espécies de *Aspergillus* têm sido realizados; EINSELE e cols. (1997), analisando 601 amostras de sangue de 65 pacientes neutropênicos com febre mas sem infecção fúngica, 21 pacientes neutropênicos com infecção fúngica provada e 35 controles, demonstraram 100% de sensibilidade e 100% de especificidade na detecção e identificação das espécies de *Aspergillus*, utilizando sondas específicas de ADN através de técnica de PCR. WILLIAMSOM e cols. (2000) avaliaram 175 amostras de soro de 37 receptores de TMO, 6 deles com aspergilose pulmonar provada, 7 com aspergilose pulmonar provável e 3 com aspergilose pulmonar possível, tendo encontrado 100% de sensibilidade, 79% de especificidade e um valor preditivo positivo = 80%; ainda neste estudo, o PCR foi positivo antes do início da terapia antifúngica em 11 (69%) pacientes. De modo semelhante, HEBART e cols. (2000) encontraram 100% de sensibilidade e 73% de especificidade na detecção de fragmentos de ADN de fungos em 92 episódios de neutropenia de pacientes pós quimioterapia mieloablativa seguida de TMO autólogo ou alogênico. Entretanto, uma vez que fungos filamentosos são altamente prevalentes no ambiente, e devido à capacidade de o PCR se positivar com um número tão pequeno quanto 4 cópias iniciais, uma eventual contaminação na manipulação do material poderia invalidar o uso desta técnica como método diagnóstico (EINSELE e cols., 1997). BRETAGNE e cols. (1998) compararam, num estudo retrospectivo, PCR e galactomannan de 281 soros de 41 pacientes com câncer hematológico e aspergilose pulmonar invasiva provada, provável ou possível, e encontraram maior sensibilidade para a detecção do nível sérico de galactomannan, sugerindo que esta técnica é, também, mais conveniente que o PCR para a realização de triagem de rotina nas unidades de internação hospitalares. BECKER e cols. (2000), num estudo experimental, compararam PCR e galactomannan num modelo animal de ratos neutropênicos com aspergilose pulmonar unilateral, tendo encontrado 41% de sensibilidade para PCR e 100% de sensibilidade para galactomannan, sendo que a concentração de galactomannan foi altamente preditiva para o tempo de sobrevida ( $P < 0,0001$ ); neste trabalho, os autores concluem que galactomannan não só é superior ao PCR para diagnóstico de aspergilose pulmonar invasiva como também para monitoramento da evolução da doença.

## 1.6. PREVENÇÃO E CONTROLE DAS INFECÇÕES EM TMO

Para a definição das melhores estratégias de prevenção das IFI é necessário conhecer os fatores de risco para sua ocorrência, os mecanismos de aquisição das infecções e a duração do risco (UZUM & ANAISSIE, 1995).

A prevenção das infecções invasivas causadas pelos fungos originários da flora endógena, especialmente *Candida* spp., baseia-se na redução da colonização de pele e mucosas antes do período de neutropenia e uso de quimioprofilaxia, enquanto que a prevenção das infecções invasivas causadas por fungos adquiridos de fontes exógenas, especialmente *Aspergillus* spp., fundamenta-se na proteção ambiental e quimioprofilaxia (UZUM & ANAISSIE, 1995; DYKEWICZ & KAPLAN, 2000).

Medidas gerais, tais como evitar alimentos crus e áreas de alta concentração de poeira são recomendadas, bem como o cuidado odontológico prévio ao transplante, que promove controle das manifestações infecciosas causadas pela flora normal da boca, que inclui cocos Gram positivos anaeróbios e HSV, mas também *Candida* spp. (DYKEWICZ & KAPLAN, 2000). Indivíduos portadores de sinusite crônica devem ser tratados previamente ao TMO, uma vez que esta condição propicia infecção bacteriana de vias aéreas superiores o que, por sua vez, favorece infecção fúngica nestes locais (DYKEWICZ & KAPLAN, 2000). Recomenda-se, ainda, vacinação dos doadores e receptores contra tétano, difteria, hepatite B e hemófilos antes do TMO (SERODY & SHEA, 1997; SINGHAL & MEHTA, 1999; WINGARD, 1999; DYKEWICZ & KAPLAN, 2000).

A lavagem freqüente das mãos é uma das medidas mais importantes para o controle da disseminação de patógenos nos hospitais e deve ser realizada em todas as ocasiões de contato entre o profissional da saúde e o paciente, antes e após o contato. Luvas estéreis devem ser utilizadas somente quando da realização de procedimentos assépticos, não sendo necessárias para a assistência de rotina (DYKEWICZ & KAPLAN, 2000).

A redução da colonização do TGI por leveduras, realizada com fluconazol, reduz a incidência de IFI, a incidência de infecções fúngicas superficiais e o uso empírico de anfotericina B na fase de aplasia pré-enxertia, além de reduzir a mortalidade (GUIOT & VAN FURTH, 1976; WALSH & LEE, 1993; OZUM & ANAÏSSIE, 1995; SLAVIN e cols., 1995; MALIK e cols., 1998; ROTSTEIN e cols., 1999). Em um estudo prospectivo, MARR e cols. (2000a) verificaram que indivíduos que utilizaram fluconazol profilático durante 75 dias no pós-TMO imediato tiveram redução da mortalidade após 8 anos e da ocorrência de DECH crônica de TGI, provavelmente por diminuição do estímulo antigênico no período precoce. O uso do fluconazol em larga escala, entretanto, tem sido apontado como o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de espécies de *Candida* resistentes à droga e para o aumento da frequência de isolamento de outras espécies de *Candida*, especialmente *C. krusei* e *C. glabrata* (LOPEZ-JIMENEZ e cols., 1997; MARR e cols., 2000b).

Uma limitação do uso profilático do fluconazol é a ausência de ação contra fungos filamentosos. Anfotericina B intravenosa em baixas doses (0,1-0,5mg/kg/d) ou aerossolizada e itraconazol têm sido, por isso, utilizados para profilaxia de infecções fúngicas. Com relação à anfotericina B em forma de aerossol, ainda não existe conclusão definitiva sobre sua eficácia como profilaxia da aspergilose pulmonar (TSOUROUNIS & GUGLIELMO, 1996). SCHWARTZ e cols. (1999) realizaram um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, para avaliar a efetividade da anfotericina B aerossolizada na diminuição da incidência de aspergilose invasiva provadas, prováveis ou possíveis em 382 pacientes neutropênicos após quimioterapia ou TMO autólogo, não tendo observado diferença estatisticamente significativa na incidência de aspergilose invasiva entre pacientes que receberam ou não profilaxia com anfotericina B aerossolizada o que, associado à toxicidade da anfotericina B, limita o uso desta droga como profilaxia de IFI entre receptores de TMO (DUBOIS e cols., 1995; MORGENSTERN, 1999; STRAHILEVITZ, SUGAR, ENGELHARD, 2000).

Embora MENICHETTI e cols. (1999), num estudo prospectivo, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, que avaliou 405 pacientes neutropênicos que receberam itraconazol solução oral (N=201) ou placebo (N=204), tenham observado candidemia

em 0,5% dos pacientes do grupo itraconazol e em 4% dos pacientes do grupo placebo ( $P=0,01$ ) e aspergilose invasiva em 4 pacientes do grupo itraconazol e em 1 paciente do grupo placebo, MORGENSTERN e cols. (1999) demonstraram, num estudo prospectivo envolvendo pacientes neutropênicos que usaram fluconazol ( $N=227$ ) ou itraconazol solução oral ( $N=218$ ) para profilaxia de infecção fúngica invasiva, que itraconazol solução oral foi superior a fluconazol cápsulas para profilaxia de aspergilose pulmonar ( $P=0,03$ ), além de reduzir o uso empírico de anfotericina B ( $P=0,04$ ). Numa revisão dos ensaios clínicos comparando itraconazole com fluconazol ou placebo para profilaxia de infecção fúngica invasiva realizados na Europa, KIBBLER (1999) mostra que itraconazol solução oral foi melhor que fluconazol ( $P=0,024$ ) e placebo ( $P=0,035$ ) para prevenção de aspergilose pulmonar. Do mesmo modo, NUCCI e cols. (2000a), num estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, avaliaram 210 pacientes com neutropenia prolongada consequente a quimioterapia para câncer hematológico ou pós-TMO autólogo e demonstraram que a incidência de infecção fúngica foi maior no grupo placebo ( $P=0,03$ ); além disso, entre indivíduos com neutropenia profunda e prolongada, o grupo que usou itraconazol fez uso de anfotericina B empírica em menor quantidade ( $P=0,001$ ) e desenvolveu um número menor de infecção fúngica sistêmica ( $P=0,04$ ). HAROUSSEAU e cols. (2000), num estudo randomizado, duplo-cego, duplo-placebo, multicêntrico, comparando anfotericina B oral com itraconazol solução oral para profilaxia primária de infecção fúngica em pacientes com câncer hematológico e neutropenia profunda, encontraram 8 (3%) casos de aspergilose pulmonar no grupo itraconazol e 13 (5%) casos no grupo anfotericina B oral ( $P=0,248$ )

A hospitalização dos pacientes em quartos equipados com filtros de alta eficiência para partículas aéreas (HEPA) deve ser realizada como medida de proteção para a ocorrência de pneumonia por *Aspergillus* sp. entre os receptores de TMO alogênico. PETERSEN, BOWDEN, THORNQUIST (1987) compararam indivíduos neutropênicos hospitalizados em quartos com fluxo laminar e filtro HEPA ou quartos comuns. Dos 50 pacientes hospitalizados em quartos comuns, onze (22,0%) apresentaram hemocultura positiva para levedura ( $n=5$ ), *Staphylococcus* coagulase negativa ( $n=4$ ) ou bactérias Gram negativas ( $n=4$ ), comparado com somente um paciente no grupo hospitalizado em quartos equipados com sistema de filtros HEPA e fluxo laminar. SHERERTZ e cols. (1987) compararam receptores de TMO alogênico hospitalizados em

quartos com filtros HEPA e em quartos comuns; a incidência de aspergilose invasiva foi 18,9% (14 de 74) nos pacientes hospitalizados em quartos comuns comparada com 0 dentre os 39 pacientes hospitalizados em quartos com filtros HEPA; o tratamento do ar utilizando-se filtros HEPA reduziu o número de esporos no ar de mais do que 0,03 para 0,009 unidades formadoras de colônia (UFC) por metro cúbico. PETERSEN e cols. (1988) acompanharam receptores de enxerto alogênico que receberam antibacterianos sistêmicos como esquema profilático para infecções bacterianas e compararam com receptores de enxerto alogênico hospitalizados em quartos com filtros HEPA e fluxo laminar. Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de bacteriemia e fungemia entre o grupo que utilizou antibacteriano profilático e aquele hospitalizado em quartos com filtros HEPA, mas houve benefício da associação de antibacteriano sistêmico com fluxo laminar comparado com cada uma das medidas isoladamente.

Embora recomendável, os receptores de enxerto autólogo podem prescindir de quartos equipados com filtros HEPA (DYKEWICZ & KAPLAN, 2000). O uso de máscaras para a prevenção da transmissão aérea de *Aspergillus* spp. não é recomendado como rotina, mas pode ser necessário na vigência de surtos; nestas situações devem ser utilizadas máscaras com classificação N95 (DYKEWICZ & KAPLAN, 2000).

Os sistemas de ar equipados com filtros HEPA reduzem a contaminação ambiental com *Aspergillus*, porém não excluem a possibilidade de ocorrência de doença por este fungo, especialmente surtos (RICHARDSON & KOKKI, 1998). Além disso, ANAISSIE e cols. (2000a) analisaram a contagem de UFC de *Aspergillus* presentes em quartos e banheiros equipados com filtros HEPA de uma unidade de TMO e verificaram que a quantidade de UFC de *Aspergillus* era significativamente maior nos banheiros dos pacientes, o que sugere que a água possa ter algum papel na transmissão intra-hospitalar deste patógeno.

Os fatores de crescimento de colônias de granulócitos ou de granulócitos-monócitos podem ser utilizados para reduzir o período de neutropenia. O alto custo dessas medicações, aliado ao fato de que a antecipação da enxertia nos receptores TMO alogênico que fazem uso de fatores de crescimento é de 48 a 72 horas, motivou a Associação Americana de Oncologia Clínica a não indicar sua utilização como rotina, mas somente em pacientes que se mantêm febris



mesmo com uso de antibioticoterapia eficaz e que não apresentam sinais de enxertia (ASCO GUIDELINES, 1994; WINGARD, 1999). Em recente publicação, o Centro para Prevenção e Controle de Doenças, nos Estados Unidos, reafirma esta recomendação (DYKEWICZ & KAPLAN, 2000). O uso de fatores de crescimento está também recomendado em receptores de enxerto autólogo, na mobilização de células precursoras periféricas (ASCO GUIDELINES, 1994) e como adjuvante ao tratamento com antibióticos nos pacientes com infecção e alto risco de choque séptico (ASCO GUIDELINES, 1994). NEMUNAITIS (1998), num estudo prospectivo envolvendo 24 pacientes, 18 dos quais receptores de enxerto alogênico (N=14) ou autólogo (N=4), demonstrou maior sobrevida entre pacientes com índice de desempenho >20% e candidíase sistêmica (P=0,004) que fizeram uso de fatores de crescimento de monócitos, mas sem influência nos pacientes com índice de desempenho >20% e aspergilose invasiva (P=0,675).

Com o controle das infecções bacterianas e da infecção pelo CMV, as IFI surgem como uma das causas mais importantes de morbidade relacionada a infecções em receptores de TMO. O surgimento de novas drogas antifúngicas levou ao declínio das infecções por *C. albicans*, mas favoreceu a emergência de outros fungos menos susceptíveis. Técnicas de biologia molecular contribuíram para identificação de transmissão nosocomial como um meio inesperado de disseminação de infecções fúngicas nas unidades de TMO. Essas mudanças comprovam a necessidade de se conhecer o perfil epidemiológico específico das IFI em TMO, o que inclui sua incidência, os fatores de risco para sua ocorrência, as etiologias e a mortalidade atribuível a IFI.

Entretanto, a despeito de o Brasil contar com 65 leitos, distribuídos em 17 hospitais, para realização de TMO e ter capacidade instalada para realizar 500 TMO por ano (WEBER, 2000); a despeito das diferenças entre os agentes etiológicos de fungemias relatados entre países desenvolvidos e o Brasil (PFALLER e cols., 1998) e a despeito da importância de conhecer a epidemiologia local das IFI em pacientes imunossuprimidos com vistas a sua prevenção e controle, não existem dados publicados em literatura internacional sobre a incidência de IFI, a frequência relativa dos patógenos causadores dessas IFI, os fatores de risco para sua ocorrência e a mortalidade atribuível à IFI nos receptores de TMO alogênico ou autólogo no Brasil. Portanto, acreditamos ser fundamental a realização de trabalhos que, utilizando critérios diagnósticos específicos e validados para indivíduos imunossuprimidos, forneçam essas informações.

## *2. Objetivos*

- 2.1. Identificar a frequência de infecção fúngica profunda entre os receptores de transplante de medula óssea alogênico e autólogo na Unidade de TMO do Hospital das Clínicas da Unicamp no período pós transplante imediato, de 1997 a 1999;
- 2.2. Identificar os fatores de risco para infecção fúngica profunda entre os receptores de transplante de medula óssea alogênico e autólogo na Unidade de TMO do Hospital das Clínicas da Unicamp no período pós transplante imediato, de 1997 a 1999;
- 2.3. Identificar a frequência relativa dos agentes etiológicos das infecções fúngicas profundas entre os receptores de transplante de medula óssea alogênico e autólogo na Unidade de TMO do Hospital das Clínicas da Unicamp no período pós transplante imediato, de 1997 a 1999.
- 2.4. Identificar a mortalidade atribuível à infecção fúngica profunda entre os receptores de transplante de medula óssea alogênico e autólogo na Unidade de TMO do Hospital das Clínicas da Unicamp no período pós transplante imediato, de 1997 a 1999;
- 2.5. Identificar a frequência relativa de colonização por fungos entre os receptores de transplante de medula óssea alogênico e autólogo na unidade de TMO do Hospital das Clínicas da Unicamp nos períodos pré e pós transplante imediato, de 1997 a 1999.



### *3. Pacientes e Métodos*

### **3.1. LOCAL DO ESTUDO**

A unidade de TMO do Hospital das Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP) possui 8 leitos e está localizada no 4º andar do Hospital. Trata-se de um serviço de referência para o sudeste do estado de São Paulo e sul de Minas Gerais, embora também atenda pacientes de outros estados. Está em funcionamento desde 1993, sob a coordenação da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

### **3.2. POPULAÇÃO DO ESTUDO**

Receptores de transplante de células-precursoras hematopoiéticas, admitidos para transplante de medula óssea (MO) ou de células-precursoras periféricas (CPP) na Unidade de TMO do HC-UNICAMP entre janeiro de 1997 a dezembro de 1999, desde sua admissão até a saída, por alta ou óbito.

### **3.3. DESENHO DO ESTUDO**

Os indicadores populacionais, incluindo frequência de IFI, frequência relativa dos patógenos das IFI e frequência de colonização por fungos foram obtidos através de um estudo retrospectivo, descritivo, longitudinal, envolvendo todos os pacientes da população descrita no item 3.2.

Para a determinação dos fatores de risco para infecção fúngica, os pacientes da população acima descrita e com IFI foram comparados a pacientes desta mesma população e sem IFI, através de um estudo caso-controle não pareado.

Para avaliar a mortalidade atribuível à infecção fúngica, foi realizado um estudo caso-controle pareado, no qual os pacientes da população descrita no item 3.2 e com infecção fúngica (casos) foram pareados com pacientes desta mesma população e sem infecção fúngica (controles). As variáveis utilizadas para pareamento foram: sexo, idade ( $\pm 5$  anos), doença de base, origem do

enxerto e proximidade temporal do transplante ( $\pm$  6 meses). O óbito foi considerado conforme a situação do paciente na saída e no dia +100, e o pareamento foi realizado sem o conhecimento desta informação. A diferença entre a mortalidade dos casos e a mortalidade dos controles foi considerada como atribuível à IFI (PANUTTI e cols, 1992; RAMALHO, 1998).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, tendo sido dispensado o termo de consentimento informado devido às características do estudo.

### **3.4. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO PARA O ESTUDO**

- **3.4.1 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO PARA O ESTUDO:**
  - Todos os pacientes descritos no item 3.2, selecionados previamente para receberem transplante de células-precursoras hematopoiéticas foram incluídos no estudo;
  - Nenhum paciente foi excluído
  
- **3.4.2 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO PARA RECEPTORES DE TMO:**
  - Os receptores de TMO na Unidade de TMO do HC-UNICAMP fizeram parte de diversos protocolos de estudo, cada um deles com seus critérios de inclusão e exclusão, descritos detalhadamente em outros locais: LMC (Anexo 5); LMA (Anexo 6); LLA (Anexo 7); LNH (Anexo 8); AAS (Anexo 9); LH (Anexo 10); MM (Anexo 11) e SMD (Anexo 12)
  
- **3.4.3 CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO DE DOADORES DE ENXERTO ALOGÊNICO:**
  - Os critérios de inclusão e exclusão permaneceram inalterados durante o estudo.
  - Critérios para inclusão de doadores:
    - Irmão HLA-idêntico nos locus A, B, DR e cultura mista de linfócitos negativa;
    - Disponibilidade para colheita de MO caso não ocorresse a enxertia da medula com CPP ou vice-versa;
  - Acesso venoso periférico adequado para a realização da aférese.

- Foram excluídos como doadores indivíduos com:
  - Incapacidade de tolerar a colheita de CPP ou de MO, por motivos psicológicos, fisiológicos ou por razões médicas.
  - Sorologia positiva para VHA, VHB ou VHC, HTLV-1, VIH, doença de Chagas e sífilis.
  - Teste de gravidez positivo.
  - Peso corporal <40 kg.
  - Acesso venoso periférico inadequado.
  - Antecedente de doença hematológica ou problemas orgânicos que contraindicassem a realização de aférese.

### **3.5. MONITORIZAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DE DOADORES E RECEPTORES**

A observação clínica realizada em todos os pacientes foi constituída por anamnese, exame físico e exames subsidiários: ECG e ecocardiograma; espirometria; sumário de urina; dosagem sérica de U, Cr, Na, K, BD, BI, FA, AST, ALT, GGT; US abdominal; sorologias para sífilis, doença de Chagas, toxoplasmose, VEB, CMV, HTLV-1, VIH, VHA, VHB e VHC.

A observação clínica realizada em todos os doadores foi constituída por anamnese, exame físico e exames subsidiários: sumário de urina, dosagem sérica de U, Cr, Na, K, AST, ALT, BI, BD, FA, GGT; sorologias para sífilis; doença de Chagas; toxoplasmose; VEB; CMV; HTLV-1, VIH, VHA, VHB e VHC.

### **3.6. PLANO DE TRATAMENTO**

Os pacientes deste estudo foram tratados de acordo com os protocolos ativos do serviço de TMO da disciplina de Hematologia e Hemoterapia da FCM-UNICAMP com relação ao condicionamento, profilaxia para DECH, profilaxia para infecções, tratamento de suporte e cuidados gerais. Os receptores internam uma semana antes da data prevista para o transplante a fim de receberem quimioterapia de condicionamento, enquanto que os doadores são hospitalizados no dia anterior ao do transplante.

## - **CONDICIONAMENTO**

O regime de condicionamento para o TMO tem como objetivo a erradicação total das células neoplásicas. A maioria dos pacientes recebeu condicionamento com ciclofosfamida (CY) e bussulfano (BU), de acordo com o protocolo descrito por TUTSCKA e cols. (1987); em casos de neoplasias de origem linfóide associou-se etoposida (VP-16) 20mg/kg nos dias -3 e -2. Os regimes de condicionamento estão descritos detalhadamente nos anexos 5 (LMC), 6 (LMA), 7 (LLA), 8 (LNH), 9 (AAS), 10 (LH), 11 (MM) e 12 (SMD).

Nos pacientes com LLA e altura até 175cm foi utilizada irradiação corporal total (ICT) hiperfracionada (13,2 Gy) associada à ciclofosfamida na dose total de 120 mg/kg. Nos indivíduos acima de 175cm de altura, foi utilizado somente BU/CY + VP-16. Os pacientes com LLA receberam, ainda, 2 doses de metotrexato intratecal antes do transplante e, a partir do dia +32, uma dose a cada 2 semanas, até completar um total de 6 doses para a profilaxia de acometimento do sistema nervoso central pela doença.

Pacientes com LNH ou LH que receberam enxerto autólogo fizeram condicionamento com BEAM e pacientes com MM que receberam enxerto autólogo receberam melfalan.

A fim de minorar a toxicidade do regime de condicionamento, os pacientes receberam: metoclopramida (< de 12 anos de idade utilizou-se dimenidrato), cloridrato de difenidramina e hiperhidratação (3 litros/m<sup>2</sup> de solução fisiológica a 0,9% e solução de glicose a 5% em proporções equivalentes IV). Os pacientes que receberam bussulfano durante o condicionamento também receberam difenil hidantoína 10 mg/kg/dia VO, para prevenir crises convulsivas.

## - **PROFILAXIA E TRATAMENTO DA DECH**

A DECH aguda foi classificada e estadiada de acordo com os critérios propostos por GLUCKSBERG e cols. (1974) (Anexo 1). Todos os receptores de enxerto alogênico receberam profilaxia da DECH com ciclosporina (CSP) na dose de 3 mg/kg/dia intravenoso (IV) a partir do dia -1, associada ao metotrexato na dose de 15 mg/m<sup>2</sup> IV no dia +1 e 10 mg/m<sup>2</sup> IV nos dias +3, +6 e +11; o resgate foi realizado com ácido folínico. A administração da CSP foi feita por via oral (VO) na dose de 12,5 mg/kg/dia tão logo os pacientes fossem capazes de tolerar a medicação oral. No dia +50 era iniciada a redução a equivalente a 5% por semana, estendida até o dia + 180 (SULLIVAN,

1994). Pacientes com aumento dos níveis séricos de U e Cr tiveram redução de pelo menos 25% na dose de CSP e pacientes em uso de anfotericina B tiveram redução de 50% da dose de CSP.

Nos pacientes com neoplasias linfóides a profilaxia utilizada foi CSP associada à metilprednisolona. A dose de CSP era de 5 mg/kg/d IV contínuo em 24 hs, do dia -1 ao +3; 3 mg/kg/d IV em 6 hs, do dia +4 ao +14; 12,5 mg/kg/d VO dividida em duas tomadas a partir do dia +15, se fosse possível a utilização de medicação oral. A redução era iniciada no dia +50 e estendida até o dia +180. A dose de metilprednisolona era de 0,5 mg/kg/d IV do dia +7 ao +13; 1 mg/kg/d IV do dia +14 ao +28, após o que iniciava-se a redução até o dia +72 (SULLIVAN, 1994).

Os pacientes que necessitaram de tratamento para a DECH aguda receberam inicialmente metilprednisolona de acordo com o protocolo do serviço. A dose inicial era de 2 mg/kg/d IV até o controle do quadro. Após este período, a medicação era reduzida para 1mg/kg/d e mantida por 1 mês. A partir de então era reduzido 5% por semana. A CSP começava a ser reduzida quando o corticoesteróide se encontrava em 20% da dose inicial. Os pacientes que não responderam ao tratamento receberam globulina antitumoral (SULLIVAN, 1994).

## - TRATAMENTO DE SUPORTE

### 1. CATETER VENOSO CENTRAL DE LONGA PERMANÊNCIA

Um cateter intravenoso central de longa permanência foi inserido, com técnica cirúrgica, na veia cefálica antes do início do condicionamento em todos os receptores de enxerto alogênico. Todos os pacientes receberam curativo diário com solução antisséptica tópica a base de clorhexidina a 2% no orifício de saída do cateter na pele, com técnica asséptica. Os cateteres venosos centrais de longa permanência foram retirados na vigência de:

- ruptura ou obstrução de qualquer uma das vias do cateter;
- persistência por 72h de febre em paciente recebendo antibioticoterapia sistêmica de amplo espectro e pelo menos uma das ocorrências abaixo:
  - dor, hiperemia e abaulamento do túnel ou secreção no orifício de saída do cateter;
  - persistência de hemocultura positiva
  - ausência de foco infeccioso ou patógeno identificados;
- isolamento de *Candida* spp. em hemocultura colhida pelo cateter ou por punção periférica;
- no 100º dia pós-TMO.

## **2. CATETER VENOSO CENTRAL DE CURTA PERMANÊNCIA**

Um cateter intravenoso central de curta permanência de único lúmen foi inserido por punção da veia subclávia, sob técnica asséptica, antes do início do condicionamento em todos os receptores de enxerto autólogo. Os curativos eram diários, com solução antisséptica tópica a base de clorhexidina a 2% no orifício de saída do cateter na pele, com técnica asséptica.

Os cateteres venosos centrais de curta permanência foram retirados na vigência de:

- ruptura ou obstrução do cateter;
- dor, hiperemia e abaulamento ou saída de secreção pelo orifício de saída do cateter;
- isolamento de *Candida* spp. em hemocultura colhida pelo cateter ou por punção periférica;
- na alta do paciente.

## **3. SUPORTE NUTRICIONAL E ANTI-SEPSIA ORAL**

A monitorização nutricional foi realizada por nutricionista especializada. Utilizaram-se formas de alimentação pobre em bactérias (alimentos cozidos, água previamente fervida), complementos alimentares industrializados estéreis para uso oral ou NP com aminoácidos, carboidratos, eletrólitos, polivitamínicos e lípidos, sempre que a ingestão de alimentos diminuísse abaixo das necessidades diárias.

A anti-sepsia oral foi realizada com bochechos de solução de bicarbonato de Na 3%.

## **4. PROFILAXIA E TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES HEMORRÁGICAS E TRANSFUSÃO DE HEMÁCIAS**

Os pacientes receberam transfusões profiláticas de plaquetas quando o número de plaquetas era inferior a  $20 \times 10^9/L$ , e/ou apresentaram hemorragias evidentes, ou se necessitaram de procedimentos invasivos.

Os concentrados de hemácias eram transfundidos sempre que os níveis de hemoglobina fossem menores que 8 g/dl.



### 3.7. COLETA E INFUSÃO DA MEDULA ÓSSEA

Os doadores receberam anestesia geral para a realização de múltiplas aspirações de MO das cristas ilíacas posteriores e/ou anteriores, quando necessárias. A MO aspirada era misturada a uma solução contendo heparina e um meio nutriente para cultura de células. O volume aproximado coletado era estimado em 10 a 15 ml/kg de peso do receptor (ARMITAGE, 1994). Posteriormente, era submetida a uma filtração mecânica por meio de malha metálica, para a retirada de partículas ósseas, coágulos e tecido adiposo e transferida para uma ou mais bolsas plásticas de transfusão.

A infusão da MO no receptor foi realizada imediatamente após a colheita, sem modificação, através do cateter venoso central previamente inserido. O número de células nucleadas alvo para infusão deveria estar entre  $1,0$  e  $3,0 \times 10^8$  células/kg de peso do receptor.

Nos casos de incompatibilidade maior ou menor de grupos sanguíneos A, B, O, e Rh entre o paciente e o doador, foram realizados os procedimentos indicados para evitar-se o risco de reação transfusional (depleção de plasma ou de hemácias no produto, e/ou plasmaferese no receptor).

Os receptores receberam, como rotina, pré-medicação com difenilhidramina na dose de 50 mg/TV antes da infusão. A infusão da medula óssea foi realizada com equipos sem filtros, em um período de uma a duas horas, sob supervisão médica e com os cuidados universalmente utilizados nas transfusões.

### 3.8. MOBILIZAÇÃO, COLETA E INFUSÃO DAS CPP

Todos os doadores receberam cinco doses de G-CSF  $10 \mu\text{g/kg/dia}$ , em dias consecutivos, no início da manhã do dia -4 até o dia 0, dia da primeira sessão de aférese. O acetaminofen, na dose de 500 mg para uso até de 6/6 h, foi utilizado em todos os doadores em casos de cefaléia, mialgia, dores ósseas ou outros sintomas constitucionais.

A execução do procedimento de aférese foi realizada por biólogos, assessorados por médicos do Serviço de Hemoterapia do Hemocentro/UNICAMP, e seguiu as recomendações de operação do fabricante do equipamento para este tipo de procedimento.

Foi estabelecida apenas uma sessão de aférese, tentando-se colher um número mínimo de células mononucleares de  $2,0 \times 10^8/\text{kg}$  peso do receptor, considerada a dose mínima de segurança nos transplantes autólogos (CIAVARELLA, 1991; BENDER e cols., 1992).

Os pacientes receberam as CPP não-modificadas, logo após a coleta, por intermédio de cateter venoso central de longa permanência. Se o doador tivesse anticorpos contra os antígenos eritrocitários ABO ou Rh do receptor com títulos >1:128, o produto da aférese tinha o plasma depletado imediatamente antes da infusão.

A infusão de CPP foi sempre realizada sob supervisão médica, durando de uma a duas horas e com os cuidados preconizados para os procedimentos de transfusão.

### **3.9. UTILIZAÇÃO DE FATORES DE CRESCIMENTO HEMATOPOIÉTICOS PÓS-TRANSPLANTE**

Os pacientes incluídos neste estudo não foram qualificados para receber fatores de crescimento hematopoiético como rotina. Entretanto, os receptores de CPP autólogo transplantados de janeiro a dezembro de 1999 fizeram parte de um estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado, que comparou uso de 5µg/Kg/d de G-CSF iniciando no dia +1 ou no dia +5 até que a contagem de neutrófilos periféricos atingisse 1500/µL; este estudo não demonstrou diferença na incidência (P=0,20) e duração da febre (P=0,42), uso de anfotericina B (P=0,34) ou incidência de infecções da corrente sangüínea (P=0,25) (AZEVEDO e cols., 2000).

Para os outros pacientes, fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) ou de monócitos e granulócitos (GM-CSF) foram utilizado somente se caracterizado retardo ou falência da enxertia, nas doses 5µg/kg/d e 250µg/m<sup>2</sup>/d, respectivamente, de acordo com o protocolo da ASCO (1994).

### **3.10. CULTURAS DE VIGILÂNCIA**

Todos os exames de microscopia e cultura foram realizados pela área de Microbiologia do Laboratório de Patologia Clínica do HC-UNICAMP.

Foram realizadas culturas de vigilância para bactérias e fungos de todos os pacientes, a partir da admissão e depois uma vez por semana, dos seguintes materiais:

- fezes
- *swab* da região anal
- *swab* da cavidade oral
- *swab* da região vaginal
- escarro

Na admissão e semanalmente enquanto o paciente permanecesse afebril eram colhidas hemoculturas de sangue periférico e de cada via do cateter; eram colhidas 2 amostras de cada local, sendo que uma era semeada para cultivo de bactérias e outra para cultivo de fungos. Todas as amostras foram colhidas em frasco para hemocultura da marca Vitek®. As culturas para fungo foram processadas conforme o protocolo do serviço de Micologia do HC-UNICAMP (Anexo 3). Testes de susceptibilidade aos antifúngicos não foram realizados de rotina.

### **3.11. PROFILAXIA DE INFECÇÕES (VERHOEF, 1993; WALH & LEE, 1993; UZUM & ANAÏSSIE, 1995; PHILPOTT-HOWARD, 1997; SERODY & SHEA, 1997; DYKEWICZ & KAPLAN, 2000)**

- Todos os pacientes foram tratados em quartos individuais com pressão positiva equipados com filtros de 99,99% de eficiência para partículas aéreas (HEPA);
- Todos os pacientes receberam somente alimentos cozidos e água previamente fervida ou alimentos industrializados estéreis para administração VO;
- Todos os pacientes receberam fluconazol 400 mg/dia VO (cápsulas) como profilaxia para infecções fúngicas. Se o paciente apresentasse mucosite grau 3 ou 4 o fluconazol passava a ser administrado IV. A medicação era administrada a partir do dia -7. A droga foi suspensa:
  - após a enxertia nos indivíduos que não apresentaram infecção fúngica e
  - não apresentaram DECH e
  - não apresentaram lesões erosivas da mucosa gastrointestinal ou
  - nos indivíduos que apresentaram IFI, quando a dose cumulativa de anfotericina B atingisse 200 mg.
- Todos os pacientes fizeram bochechos com nistatina solução oral 5mL 2 vezes por dia; os pacientes não deglutiam a medicação após os bochechos;
- Todos os pacientes receberam tratamento anti parasitário com albendazole 400mg/d VO nos três primeiros dias do condicionamento, a despeito de exame protoparasitológico negativo;
  - Todos os pacientes receberam acyclovir 200mg VO 3 vezes por dia desde o dia -7 até a enxertia, como profilaxia de herpes simples. Se o paciente apresentasse mucosite grau 3 ou 4 o acyclovir era administrado IV na dose de 250mg/m<sup>2</sup> 2 vezes por dia.

- Profilaxia para doença por citomegalovírus foi realizada com ganciclovir, administrado a partir do dia +35 na dose de 5mg/kg/d três vezes por semana até o dia +75.
- Até maio de 1998, sempre que o número de granulócitos caísse abaixo de 500/mm<sup>3</sup> os pacientes recebiam ceftazidima 6000mg/dia IV como profilaxia de infecções bacterianas. A partir de junho de 1998 os pacientes passaram a receber ciprofloxacina 1000mg/d VO (ou 800mg/d IV na vigência de mucosite grau 3 ou 4) durante o período afebril de neutropenia. A antibioticoprofilaxia foi mantida até a primeira febre do período de neutropenia pós-condicionamento, quando era substituída por antibioticoterapia.
- Todos os pacientes receberam sulfametoxazol/trimetoprim, na dose de 800 mg/160 mg respectivamente, como profilaxia de pneumonia por *Pneumocystis carinii*, até o dia -2. A medicação era reiniciada na mesma dosagem após a alta, 2 vezes/semana.
- Não foram utilizados antibacterianos inabsorvíveis pelo trato gastrointestinal.

### 3.12. INVESTIGAÇÃO E TRATAMENTO DAS INFECÇÕES

#### 3.12.1 INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL

Todos os exames de microscopia e cultura foram realizados pela área de Microbiologia do Laboratório de Patologia Clínica do HC-UNICAMP.

Nos pacientes com febre ou outras evidências clínicas de infecção foi realizado:

- Coleta de hemocultura de sangue periférico e de cada via do CVC a partir do aparecimento da febre e até sua defervescência.
- No primeiro dia de febre eram coletadas amostras de sangue periférico em 3 locais diferentes, mais amostras de cada via do CVC; nos dias subseqüentes, até o desaparecimento da febre, eram coletadas amostra de sangue periférico em 1 local, mais amostras de cada via do CVC.

Obs: cada colheita foi feita em duplicata, de modo que uma amostra era enviada para cultivo de bactérias e outra para cultivo de fungos. Todas as amostras foram colhidas em frasco para hemocultura da marca Vitek®. As culturas para fungo foram processadas conforme o protocolo do serviço de Micologia do HC-UNICAMP (Anexo 3). Testes de susceptibilidade aos antifúngicos não foram realizados de rotina.

- Coleta de urina para cultura de bactérias e fungos;

- Coleta dirigida de espécimens de acordo com a apresentação da infecção (lavado bronco-alveolar, líquido pleural, líquido ascítico e outros)
- Exame citológico para pesquisa de corpúsculos de inclusão de herpes simples nos pacientes com lesões sugestivas da doença.

### **3.12.2 TRATAMENTO DAS INFECÇÕES BACTERIANAS**

#### **A. Tratamento Empírico**

Tratamento empírico para infecções bacterianas foi introduzido a partir do aparecimento do primeiro episódio febril (temperatura axilar  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) ou do segundo episódio consecutivo de temperatura corporal  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  (temperatura axilar). Até junho de 1998 era utilizada a associação de ceftazidima 6000mg/dia IV, amicacina 2000mg/dia e vancomicina 2000mg/dia. A partir de julho de 1998 passou a ser utilizado cefepima (dose=4000mg/dia) como monoterapia. Vancomicina era associada ao esquema se o paciente mantivesse febre após 48 h da introdução da cefepima ou se houvesse evidência clínica de infecção relacionada a cateter ou se houvesse cultura positiva para patógeno Gram positivo no pré-TMO (1 semana antes). Nos casos em que ocorreu defervescência da febre, o tratamento era mantido até a enxertia.

Obs: as doses das medicações foram ajustadas para os pacientes abaixo de 14 anos:

- amicacina: 30mg/kg/d
- ceftazidima: 200mg/kg/d
- cefepima: 150mg/kg/d
- vancomicina: 50mg/kg/d

#### **B. Tratamento Dirigido**

Tratamento dirigido foi introduzido nas situações de:

- hemocultura ou cultura de local estéril positiva para microorganismo resistente ao esquema em uso; estes pacientes foram tratados com imipenem 2000mg/d ou meropenem 3000mg/d.
- crianças: imipenem era administrado na dose de 25mg/kg/d e meropenem 120mg/kg/d
- infecção envolvendo pele ou tecido celular subcutâneo, especialmente se relacionada a acesso venoso, quando era introduzido vancomicina; o tratamento foi mantido no mínimo por 10 dias, exceto em casos de toxicidade grave (renal ou alergia); pacientes alérgicos à vancomicina receberam teicoplanina na dose de 400mg/d (dose pediátrica = 200mg/d)

- sinais clínico-laboratoriais ou documentação de infecção causada por bactéria anaeróbia, especialmente os abscessos perianais ou dentários, quando era associado metronidazol na dose de 1500mg/d IV(crianças=30mg/kg/d)

### 3.12.3 TRATAMENTO DAS INFECÇÕES VIRAIS

#### A. Herpes simples

Nos casos com suspeita clínica ou diagnóstico clínico/laboratorial de infecção pelo vírus do herpes simples, especialmente a estomatite ou glossite na primeira semana após condicionamento foi introduzido acyclovir (250mg/m<sup>2</sup> IV 3 vezes por dia). Nos casos em que o exame citológico não confirmou o diagnóstico a medicação foi suspensa; naqueles cujo exame demonstrou inclusões citomegálicas, a droga foi mantida por 7 a 10 dias.

#### B. Citomegalovírus

O tratamento da infecção ativa por CMV foi realizado com ganciclovir na dose de 10 mg/kg/dia por 7 dias seguido por tratamento de manutenção de 5 mg/kg 3 vezes por semana até 12 doses por mês. O tratamento da doença por CMV foi realizado na mesma dose descrita acima para infecção, entretanto a duração foi 21 dias, seguida por esquema de manutenção semelhante.

### 3.12.4 TRATAMENTO DAS INFECÇÕES FÚNGICAS

Anfotericina B foi associada ao esquema empírico descrito no item 3.12.2.A nos casos em que não houve defervescência da febre após 96h de tratamento com antibacterianos. Nos casos sem identificação clínica, radiológica ou microbiológica de IFI invasiva e nos casos de candidíase superficial empregou-se a dose de 0,5mg/kg/dia. Nos casos de IFI profunda utilizou-se 1 mg/kg/dia.

A dose cumulativa atingida conforme a situação foi:

- **Tratamento empírico**, sem evidências da presença de fungos – suspensão após a enxertia
- **Infecção não invasiva** (mucosas, pele): 500 mg
- **Candidíase invasiva**: 1500 a 2000mg (BOWDEN, 1998)
- **Aspergilose invasiva**: 3000 a 4000mg (BOWDEN, 1998)

A anfotericina B foi administrada diluída em 200 ml de solução glicosada. Como pré-medicação foi realizado ringer simples ou soro fisiológico 0,9% 500mL. Nos casos com reação adversa foi ministrado prometazina associada a meperidina nas infusões subseqüentes.



O tratamento das reações adversas à anfotericina B foi feito com:

- Meperidina: adultos >40 kg: 50 mg IV; crianças e adultos <40 kg: 1mg/kg IV
- Hidrocortisona: adultos > 40 kg: 250mg IV; adultos e crianças < 40 kg: 100mg IV
- Dipirona: adultos >40 kg: 500 mg IV; crianças e adultos <40 kg: 10 mg/kg IV

### **3.13 COLETA DE DADOS E VARIÁVEIS ANALISADAS**

Com a intenção de facilitar a coleta, o gerenciamento e a manipulação estatística dos dados obtidos, elaborou-se uma ficha de seguimento (Anexo 2). Nela foram anotadas as informações de identificação, observação clínica, exames laboratoriais e tratamento estabelecido.

As variáveis avaliadas neste estudo são descritas abaixo, bem como a classificação das mesmas e critérios utilizados.

#### **3.13.1. DADOS DEMOGRÁFICOS**

- Idade em anos
- Sexo: masculino e feminino
- Etnia: caucasóide, negróide, asiático

#### **3.13.2. DOENÇA DE BASE E COMORBIDADES**

As doenças de base que motivaram o TMO foram: leucemia mielóide crônica (LMC), leucemia mielóide aguda (LMA), leucemia linfóide aguda (LLA), linfoma não Hodgkin (LNH), doença de Hodgkin (LH), mieloma múltiplo (MM), anemia aplástica grave (AAS), síndrome mielodisplásica (SMD).

Foi avaliada a presença de outras doenças associadas: pulmonares, cardiovasculares, metabólicas e renais.

#### **3.13.3. INFECÇÕES PRÉVIAS**

Com relação às infecções bacterianas, foi pesquisada sua ocorrência até uma semana antes do condicionamento. Para infecções fúngicas, foi pesquisada sua ocorrência até um mês antes do condicionamento. As infecções foram caracterizadas por local da infecção, microorganismo identificado e evolução.



### 3.13.4. DADOS DO TMO

- Origem do enxerto: autólogo, singênico, alogênico aparentado HLA idêntico, alogênico aparentado HLA compatível.
- Intervalo entre o diagnóstico da doença de base e realização do transplante.
- Ocorrência de retransplante.
- Fonte das células: MO, CPP, sangue de cordão umbilical
- Número de células transplantadas: células nucleadas e CD34+.
- Tempo de permanência durante a internação do transplante.
- Enxertia: foi definida como o 1º dia, de dois consecutivos, com um número absoluto de neutrófilos maior ou igual a  $0,5 \times 10^9/L$ . Enxertia de plaquetas foi definida como o 1º dia com um número maior ou igual a  $20 \times 10^9/L$  e mantido por uma semana sem transfusões.
- Uso de fatores estimulantes de colônias (FEC): G-CSF e/ou GM-CSF.

### 3.13.5. COMPLICAÇÕES DO TMO

#### A. Neutropenia (HUGHES e cols., 1997):

- **Moderada:** contagem de granulócitos entre  $100$  e  $500/mm^3$  ou entre  $500$  e  $1000/mm^3$  com declínio previsto para abaixo de  $500/mm^3$ ;
- Obs: no presente trabalho, quando não indicado ao contrário, "neutropenia" refere-se a neutropenia moderada
- **Grave ou profunda:** contagem de granulócitos abaixo de  $100/mm^3$ .

#### B. Mucosite:

Trata-se de uma descamação dolorosa da cavidade oral e faríngea conseqüente à quimioterapia. Os pacientes apresentam disfagia, dor oral, edema, fissuras e ulcerações na mucosa.

Foi considerada a duração e o grau de mucosite. A mucosite foi classificada pelo mesmo médico assistente durante a semana e pelo médico plantonista, que pertence à mesma equipe, durante os finais de semana.

Conforme sua extensão, a mucosite foi classificada em graus (MILLER e cols., 1981):

**Grau 1:** eritema discreto da mucosa oral sem dor ao se alimentar.

**Grau 2:** reação pseudomembranosa com placas geralmente  $\leq 1,5\text{cm}$  de diâmetro, não contíguas.

**Grau 3:** reação pseudomembranosa confluyente, placas contíguas geralmente  $\geq 1,5\text{cm}$  de diâmetro, necessitando tratamento analgésico. O paciente só consegue alimentar-se com líquidos.

**Grau 4:** necrose ou úlcera profunda, pode incluir sangramento não induzido por trauma ou abrasão; necessidade de analgesia e incapacidade de se alimentar.

#### **C. Falência do enxerto (NEMUNAITIS e cols., 1990):**

Falência do enxerto foi definida como um número de neutrófilos inferior a  $0,5 \times 10^9/\text{l}$  no dia + 28;  $0,1 \times 10^9/\text{l}$  no dia + 21, quando acompanhado de infecção com risco de vida, ou se ocorresse queda do número de células abaixo de  $0,5 \times 10^9/\text{l}$ , mantido por, pelo menos, 1 semana após ter havido critério de enxertia previamente.

#### **D. Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro Aguda:**

A DECH aguda foi classificada e estadiada de acordo com os critérios propostos por GLUCKSBERG e cols. (1974) (Anexo 1). Foi avaliada a duração, o uso de corticóide para tratamento da DECH e o grau (I, II, III, IV)

#### **E. Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro Crônica:**

Os dados relativos à ocorrência de DECH crônica não foram considerados, neste estudo.

#### **3.13.6. PROCEDIMENTOS DE RISCO PARA INFECÇÃO**

- Irradiação corporal total
- Cateter venoso central: tipo e duração do uso
- Nutrição Parenteral: duração de uso
- Sonda vesical de demora: duração de uso
- Ventilação mecânica: duração do tratamento

- Uso de corticoesteróides em dose imunossupressora ( $>1\text{mg/kg/dia}$  de prednisona ou equivalente em metilprednisolona)
- Uso de antibióticos, antibiótico utilizado e período de uso.

### **3.13.7. EPISÓDIOS DE FEBRE DE ORIGEM INDETERMINADA (IMMUNOCOMPROMISED HOST SOCIETY, 1990):**

Novo quadro febril (1 medida de temperatura axilar  $>38^{\circ}\text{C}$  ou dois episódios de temperatura axilar  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ) que não é acompanhado por evidências clínicas ou microbiológicas de infecção.

### **3.13.8. INFECÇÕES FÚNGICAS:**

#### **A. Diagnóstico:**

Foi utilizado o critério da EORTC/NIAID (ASCIUGLU e cols., 1999) (Quadros 1, 2, 3, e 4).

#### **B. Dados microbiológicos:**

Foram analisados os resultados dos exames microbiológicos (hemoculturas, urocultura, cultura de outros espécimens) realizados pela seção de Microbiologia do laboratório de Patologia Clínica do HC-UNICAMP. Os espécimens cultivados para fungos seguiram técnica padronizada por LACAZ e cols, 1991 (Anexo 3).

#### **C. Tratamento da infecção fúngica**

Foi avaliado o uso de antifúngicos conforme o protocolo apresentado no item 3.12.4 para tratamento das infecções fúngicas, com relação à dose, período de uso e critério para introdução.

#### **D. Controle por necrópsia**

Necrópsia não foi realizada em todos os pacientes que faleceram, o que pode ter possibilitado a inclusão de pacientes com infecção fúngica não diagnosticada *in vivo* no grupo de pacientes classificados como livres desta complicação.

### **3.13.9. COLONIZAÇÃO BACTERIANA E FÚNGICA**

O paciente foi considerado colonizado se pelo menos uma das culturas de vigilância descritas no item 3.10 fosse positiva. Foram considerados o patógeno e sua relação com ocorrência de IFI.

### **3.13.10. ÓBITO**

A evolução dos pacientes com relação ao óbito foi avaliada na saída e no dia +100.

## Quadro 1. INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS COMPROVADAS

Infecções Profundas	
Filamentosos*	Leveduras*
Histo/citopatologia mostrando hifas ou esférulas (fungos filamentosos sem formação de esporos) obtida através de aspiração por agulha ou biópsia com evidência de dano tecidual associado (inequivocadamente, tanto por imagem quanto microscopicamente);	Histo/citopatologia mostrando leveduras e/ou pseudohifas obtida através de aspiração por agulha ou biópsia, excluindo membranas mucosas;
OU	OU
Cultura positiva obtida através de procedimento estéril de um local normalmente estéril e alterações clinicamente ou radiologicamente consistentes com infecção.	Cultura positiva obtida através de procedimento estéril de um local normalmente estéril e alterações clinicamente ou radiologicamente consistentes com infecção, excluindo urina, seios paranasais e membranas mucosas;
	OU
	Microscopia (tinta da China, mucicarmina) ou positividade na pesquisa de antígenos para <i>Cryptococcus</i> no LCR.
Fungemia	
Filamentosos*	Leveduras*
Hemocultura positiva para o fungo, excluindo <i>Aspergillus</i> spp. e <i>Penicillium</i> spp. que não <i>P. marneffei</i> , acompanhada por sinais e sintomas clínicos relacionados temporalmente e compatíveis com o microrganismo encontrado.	Hemocultura positiva para <i>Candida</i> e outras leveduras em pacientes com sinais e sintomas clínicos relacionados temporalmente e compatíveis com o microrganismo encontrado.
*Pode ser realizado acréscimo da identificação ao nível de gênero ou espécie	
<b>Infecções Fúngicas Endêmicas</b> (histoplasmoze, blastomicose, coccidioidomicose e paracoccidioidomicose)	
Tanto sistêmica quanto confinadas aos pulmões, devem ser comprovadas por cultura do local afetado, num organismo com sintomas atribuíveis à infecção fúngica. Se as culturas forem negativas ou não puderem ser obtidas, demonstração histopatológica deve ser combinada com evidência sorológica.	

## Quadro 2. INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS PROVÁVEIS

Definida como pelo menos um critério da seção do hospedeiro
E
um critério microbiológico
E
um critério clínico maior (ou dois menores) de um local com anormalidade consistente com infecção

## Quadro 3. INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS POSSÍVEIS\*\*

Definida como pelo menos um critério da seção do hospedeiro
E
um critério microbiológico OU um critério clínico maior (ou dois menores) de um local com anormalidade consistente com infecção.

\*\*Esta categoria NÃO é recomendada para uso em ensaios clínicos de agentes antifúngicos, mas pode ser utilizada em estudos de tratamento empírico, epidemiológicos e econômicos.

#### Quadro 4. CRITÉRIOS PARA INFECÇÃO FÚNGICA PROVÁVEL E POSSÍVEL

Fatores do Hospedeiro	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neutropenia: contagem de granulócitos <math>&lt;500/\text{mm}^3</math> por mais que 10 dias</li> <li>- Febre persistente por <math>&lt;96\text{h}</math>, refratária a tratamento antibacteriano de amplo espectro apropriado</li> <li>- Temperatura corporal acima de <math>&gt;38^\circ\text{C}</math> ou <math>&lt;36^\circ\text{C}</math> E qualquer uma das condições predisponentes:</li> <li>- Neutropenia prolongada (<math>&gt;10</math> dias) nos 60 dias anteriores,               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Uso recente ou atual de agentes imunossupressores nos 30 dias anteriores,</li> <li>- Infecção fúngica invasiva num episódio prévio,</li> <li>- Co-existência de síndrome de imunodeficiência adquirida</li> </ul> </li> <li>- Sinais e sintomas indicando DECH</li> <li>- Uso de corticoesteróides <math>&gt;3</math> semanas</li> </ul>	
Critério Microbiológico	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cultura positiva de um fungo filamentosos (incluindo <i>Aspergillus</i> spp., <i>Fusarium</i> spp., zigomicetos, <i>Scedosporium</i> spp.) ou <i>C. neoformans</i> de escarro, LBA;</li> <li>- Cultura positiva ou citologia/microscopia direta positiva para fungos filamentosos de aspirado de seios paranasais.</li> <li>- Citologia ou microscopia direta positiva para fungo filamentosos ou <i>Cryptococcus</i> obtida de escarro, LBA.</li> <li>- Antígeno positivo para aspergillus em LBA, LCR ou pelo menos duas amostras de sangue</li> <li>- Antígeno criptocócico positivo no sangue</li> <li>- Citologia ou microscopia direta positiva para elementos fúngicos outros que não <i>Cryptococcus</i> em fluidos corporais estéreis</li> <li>- Duas uroculturas positivas para leveduras, na ausência de cateter urinário</li> <li>- Observação de <i>Candida</i> na microscopia de urina na ausência de cateter urinário</li> <li>- Hemocultura positiva para <i>Candida</i> spp.</li> <li>- Anormalidade pulmonar e culturas negativas para qualquer possível bactéria de qualquer espécime relacionado ao trato respiratório inferior, incluindo sangue, escarro, LBA, etc.</li> </ul>	
Critério Clínico	
Deve ser relacionado ao local do critério microbiológico e relacionado temporalmente ao episódio atual	
Maior	Menor
Infecção do Trato Respiratório Inferior	
Qualquer um seguintes dos novos infiltrados encontrados em TC: sinal do halo, sinal da crescente de ar ou cavidade numa área de consolidação	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sintomas de infecção respiratória baixa (tosse, dor torácica, hemoptise, dispnéia)</li> <li>- Atrito pleural ao exame físico</li> <li>- Qualquer novo infiltrado que não preencha critério maior</li> </ul>
Infecções dos seios paranasais	
Evidência radiológica sugestiva de infecção invasiva nos seios paranasais (i.e., erosão das paredes dos seios paranasais, ou extensão da infecção para estruturas adjacentes, destruição extensa da base do crânio)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sintomas de infecção respiratória alta (descarga nasal, obstrução nasal, etc.)</li> <li>- Ulcerações no nariz ou escara da mucosa nasal ou epistaxe</li> <li>- Edema periorbital</li> <li>- Inchaço e hipersensibilidade maxilar</li> <li>- Lesões necróticas negras ou perfuração do palato duro</li> </ul>

continua

**Quadro 4.** (continuação)

<b>Infeções do Sistema Nervoso Central</b>	
Evidência radiológica sugestiva de infecção em SNC (i.e., meningite como extensão de processos perinatal, auricular ou vertebral; abscessos ou infartos intracerebrais)	(LCR deve ser negativo para outros patógenos através de cultura, microscopia e células malignas) - Sintomas e sinais neurológicos focais (incluindo convulsões focais, hemiparesia e paralisia de nervos cranianos) - Alterações mentais - Achados de irritação meníngea - Anormalidades na bioquímica e citologia do LCR
<b>Infecção Fúngica Disseminada</b>	
3. Lesões papulares ou nodulares de pele sem outra explicação 4. Achados intra oculares sugestivos de coriorretinite ou endoftalmite fúngica hematogênica	
<b>Candidíase Disseminada Crônica</b>	
Abscessos pequenos, periféricos, em aspecto de alvo (olho de boi) no fígado e/ou baço demonstrados por TC, RNM ou US	
<b>Candidemia Provável</b>	
Paciente com cultura positiva para <i>Candida</i> sem sinais ou sintomas de infecção proeminentes	

### 3.14 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi elaborado um banco de dados em Epi-Info versão 6.04b (DEAN e cols., 1997), a partir do qual realizaram-se as análises estatísticas univariadas.

As variáveis que na análise univariada mostraram significância estatística, as que apresentaram valor de  $P < 0,1$  e aquelas com relevância biológica foram selecionadas para compor um modelo de regressão logística múltipla passo-a-passo, realizado através do programa SPSS® versão 10.0 (para Windows98®).

Para as análises estatísticas, os dados relativos aos receptores de enxerto singênico foram agrupados aos dos receptores de enxerto autólogo, uma vez que ambos grupos têm risco semelhante de desenvolver IFI (DEEG & BOWDEN, 1998).

As variáveis categóricas foram consideradas presentes se ocorreram antes do diagnóstico de IFI. Para as variáveis contínuas foram considerados os valores referentes a exposição até a ocorrência de IFI.

Para descrição do perfil do grupo estudado, foram construídas tabelas de frequência das variáveis categóricas e estatísticas descritivas das variáveis contínuas.

A relação entre variáveis categóricas foi avaliada através do teste do **Qui-Quadrado** ou do teste exato de **Fisher**. Em todas as tabelas compostas por variáveis categóricas, o valor de  $P$  apresentado é o bi-caudal. Obs: nas tabelas  $2 \times N$  foi utilizado o valor de  $P$  não corrigido.

Em todas as análises das variáveis contínuas foram utilizados os valores da Mediana. As relações entre as variáveis contínuas e os eventos foram comparadas pelo teste de *Wilcoxon de 2-amostras*, cujo valor de P é apresentado em todas as tabelas compostas por variáveis contínuas.

A análise dos fatores de risco foi feita com base nos valores de P e do *Odds Ratio*

As curvas de sobrevida foram estimadas de acordo com o método de *Kaplan-Meier*. Os grupos foram comparados pelo *log-rank-test*, usando o programa SPSS® versão 10.0 (para Windows98®).

O nível de significância adotado em todas as análises foi 5%, ou seja  $P < 0,05$ .



## *4. Resultados*

#### 4.1 POPULAÇÃO ESTUDADA

A Tabela 1 mostra as características da população estudada. Foram incluídos 115 pacientes, 79 (68,7%) homens e 36 (31,3%) mulheres; a mediana de idade foi 27 anos (Mín=1; Máx=59). Oitenta e sete (75,7%) pacientes eram caucasóides, 26 (22,6%) negróides e 2 (1,7%) asiáticos. As doenças oncológicas (LMC=47; LMA=14; LNH=13; LLA=7; LH=6; MM=6) foram responsáveis por 80,9% das indicações de transplante. Vinte (17,4%) pacientes tinham comorbidades, sendo mais freqüentes as doenças do sistema cardiovascular (33,3%) e pulmonares (28,6%).

Noventa e um (79,1%) pacientes receberam enxertos de origem alogênica, 22 (19,1%) de origem autóloga e 2 (1,7%) singênicos. Cento e nove (86,5%) pacientes receberam o primeiro transplante e 6 (4,8%) receberam um segundo transplante durante o período estudado. Todos retransplantes ocorreram em pacientes que haviam sido transplantados antes de 1997 e nenhum paciente transplantado pela primeira vez entre 1997 e 1999 necessitou retransplante durante o período do estudo. Os retransplantes foram devidos a recidiva de tumor em 4 (66,6%) pacientes, rejeição do transplante anterior em 1 (16,7%) caso e perda do enxerto em 1 paciente (16,7%).

O transplante foi realizado por infusão de medula óssea em 68 (59,1%) procedimentos, células-precursoras periféricas em 45 (39,1%) ocasiões e sangue de cordão umbilical em 2 (1,7%) vezes. O tempo entre o diagnóstico e a realização do transplante variou de 29 a 2943 dias (Md=419). O número de células transplantadas variou de 0,9 a  $9,8 \times 10^8$ , sem diferença estatisticamente significativa entre pacientes dos grupos alogênico ou autólogo ( $P=0,433$ ). A mediana de células CD34+ transplantadas foi 4,3 (Mín=0,8; Máx=19,2) no grupo alogênico e 5,9 (Mín=1,1; Máx=11,7) no grupo autólogo ( $P=0,009$ ) (Tabela 1). Irradiação corporal total foi realizada em 13 (11,3%) pacientes, dentre eles os dois receptores de enxerto singênico (Tabela 2).

O tempo médio de permanência foi 35 dias (Mín=15; Máx=95) entre receptores de enxerto alogênico e 23 dias (Mín=9; Máx=55) entre receptores de enxerto autólogo ( $P<0,001$ )

A enxertia ocorreu no dia 11 pós-TMO (Mín=9; Máx=26) autólogo e no dia 19 pós-TMO alogênico (Mín=9; Máx=34), diferença estatisticamente significativa ( $P<0,001$ ).

**Tabela 1:** Distribuição de 115 receptores de TMO de acordo com características demográficas e origem do enxerto - Unidade de TMO do Hospital de Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.

Característica*	Origem do Enxerto			Valor de P
	Alogênico (n=91)	Autólogo (n=24)**	Total (n=115)	
<b>Sexo</b>				
Masculino	64 (70,3)	15 (62,5)	79 (68,7)	0,468
Feminino	27 (29,7)	9 (37,5)	36 (31,3)	
<b>Mediana da idade<sup>§</sup> (Mín-Máx)</b>	27 (3-59)	26 (1-57)	27 (1-59)	0,893
<b>Etnia</b>				
Caucasóide	65 (71,4)	22 (91,7)	87 (75,7)	0,117
Negróide	24 (26,4)	2 (8,3)	26 (22,6)	
Asiática	2 (2,2)	0 (0,0)	2 (1,7)	
<b>Doença de base***</b>				
LMC	45 (49,5)	2 (8,3)	47 (40,9)	<0,001
AAS	15 (16,5)	1 (4,2)	16 (13,9)	
LMA	14 (15,4)	0 (0,0)	14 (12,2)	
LNH	1 (1,0)	12 (50,0)	13 (11,3)	
LLA	7 (7,7)	0 (0,0)	7 (6,1)	
LH	0 (0,0)	6 (25,0)	6 (5,2)	
MM	3 (3,3)	3 (12,5)	6 (5,3)	
SMD	6 (6,6)	0 (0,0)	6 (5,2)	
<b>Comorbidade</b>				
Ausente	74 (81,3)	21 (87,5)	95 (82,6)	0,562
Presente	17 (18,7)	3 (12,5)	20 (17,4)	
<b>Mediana de dias entre diagnóstico e TMO (Mín-Máx)</b>	402 (29-2943)	476 (142-1728)	419 (29-2943)	0,441
<b>Fonte</b>				
Medula Óssea	65 (71,4)	3 (12,5)	68 (59,1)	<0,001
Sangue periférico	26 (28,6)	19 (79,2)	45 (39,1)	
Sangue de cordão	0 (0,0)	2 (8,3)	2 (1,8)	
<b>Mediana de células infundidas (Mín-Máx)</b>				
Nucleadas	2,8 (1,0-7,9)	2,7 (0,9-9,8)	2,8 (0,9-9,8)	0,433
CD34+	4,3 (0,8-19,2)	5,9 (1,1-11,7)	4,6 (0,8-19,2)	0,009

\*Se não estiver indicado o contrário, os dados representam n (%) de pacientes

\*\*Inclui 2 receptores de enxerto singênico

\*\*\*LMC=leucemia mielóide crônica; AAS=anemia aplástica grave; LMA=leucemia mielóide crônica; LNH=linfoma não-Hodgkin; LLA=leucemia linfóide aguda; LH=linfoma de Hodgkin; MM=mieloma múltiplo; SMD=síndrome mielodisplásica

<sup>§</sup>Idade em anos

Em 3 pacientes foram diagnosticadas 3 IFI possíveis até 30 dias antes do transplante, sendo 2 sinusites e 1 pneumonia. Esses pacientes foram tratados com anfotericina B e estavam em uso desta medicação no dia do transplante. Além destes, houve 13 (11,3%) pacientes com hemocultura positiva para bactérias e 6 (5,2%) pacientes com infecção urinária bacteriana até uma semana antes do transplante.

#### 4.2 PROCEDIMENTOS DE RISCO

Os procedimentos considerados para análise de fatores de risco para infecção fúngica estão representados na Tabela 2 de acordo com o número de ocorrências e na Tabela 3 de acordo com a sua duração.

Todos os pacientes fizeram uso de CVC. Oitenta e nove (97,8%) pacientes do grupo alogênico e 8 (33,3%) do grupo autólogo fizeram uso de CVC de longa permanência, enquanto que 16 (66,7%) pacientes do grupo autólogo e 2 (2,2%) do grupo alogênico fizeram uso de cateteres de curta permanência ( $P<0,001$ ). Os CVC foram utilizados numa mediana de 40 dias (Mín=11; Máx=127) nos receptores de enxerto alogênico e 20 dias (Mín=10; Máx=42) nos receptores de enxerto autólogo ( $P<0,001$ ) (Tabela 3).

Sessenta e quatro (70,3%) receptores de enxerto alogênico e 9 (37,5%) receptores de enxerto autólogo receberam NP ( $P=0,004$ ) (Tabela 2). A duração da NP, entretanto, foi semelhante entre os dois grupos ( $P=0,820$ ), os receptores de enxerto alogênico tendo recebido NP por 11 dias (Mín=2; Máx=39) e receptores de enxerto autólogo por 9 dias (Mín=7; Máx=33) (Tabela 3).

**Tabela 2.** Distribuição dos procedimentos de risco realizados em 115 pacientes de acordo com a origem do enxerto - Unidade de TMO do Hospital de Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.

Procedimento	Origem do enxerto		Total	Valor
de Risco*§	Alogênico	Autólogo**		de
	(n=91)	(n=24)	(n=115)	P
Irradiação Corporal Total				
realizada	11 (12,1)	2 (8,3)	13 (11,3)	1,000
não realizada	80 (87,9)	22 (91,7)	102 (88,7)	
Nutrição parenteral				
recebeu	64 (70,3)	9 (37,5)	73 (63,5)	0,004
não recebeu	27 (29,7)	15 (62,5)	42 (36,5)	
Sondagem vesical				
Sim	48 (52,7)	7 (29,2)	55 (47,8)	0,065
Não	43 (47,3)	17 (70,8)	60 (52,2)	
Ventilação Mecânica				
Sim	9 (9,9)	4 (16,7)	13 (11,3)	0,466
Não	82 (90,1)	20 (83,3)	102 (88,7)	
Hemodiálise				
Sim	3 (3,3)	0 (0,0)	3 (2,5)	1,000
Não	88 (96,7)	24 (100,0)	112 (97,4)	
CE				
Sim	18 (19,8)	0 (0,0)	18 (15,7)	0,013
Não	73 (80,2)	24 (100,0)	97 (84,3)	
Terapia antibacteriana				
Sim	87 (95,6)	21 (87,5)	108 (93,9)	0,157
Não	4 (4,4)	3 (12,5)	7 (6,1)	

§Os valores representam n (%) de pacientes

\*CE=corticoesteróide em dose imunossupressora; FEC=fator estimulante de colônias de granulócitos ou de monócitos-granulócitos;

\*\*Inclui 2 receptores de enxerto singênico

A SVD foi utilizada em 48 (52,7%) receptores de enxerto alogênico e em 7 (29,2%) pacientes do grupo autólogo (P=0,065) (Tabela 2). A mediana de uso de SVD foi 3 dias (Mín=2; Máx=17) entre receptores de enxerto alogênico e 4 dias (Mín=2; Máx=5) entre receptores de enxerto autólogo (P=0,514) (Tabela 3).

**Tabela 3.** Distribuição de 115 receptores de TMO de acordo com tipo de enxerto e duração da exposição a procedimentos de risco para infecção - Unidade de TMO do Hospital de Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.

Procedimento de Risco*	Enxerto alogênico (n=91)		Enxerto autólogo (n=24)**		Geral (n=115)		valor de P
	MD <sup>§</sup>	(Mín-Máx)	MD	(Mín-Máx)	MD	(Mín-Máx)	
Dias de uso de CVC	40	(11-127)	20	(10-42)	36	(10-127)	<0,001
Dias de uso de NP	11	(2-39)	9	(7-33)	11	(2-39)	0,820
Dias de uso de SVD	3	(2-17)	4	(2-5)	3	(2-17)	0,514
Dias de VM	6	(1-15)	4	(1-23)	5	(1-23)	0,757

§MD=Mediana

\*CVC=cateter venoso central; NP=nutrição parenteral; SVD=sondagem vesical de demora; VM=ventilação mecânica

\*\*Inclui 2 receptores de enxerto singênico

Os fatores estimuladores de colônias de granulócitos (G-CSF) ou de granulócitos-monócitos (GM-CSF) foram utilizados em 31 (34,1%) receptores de enxerto alogênico e em 21 (87,5%) receptores de enxerto autólogo (P<0,001). A mediana de tempo de uso de fatores estimuladores de colônias foi 3 dias (Mín=1; Máx=19) entre receptores de enxerto alogênico e 9 dias (Mín=3; Máx=15) entre receptores de enxerto autólogo (P<0,001)

#### 4.3 COMPLICAÇÕES DO TMO

Os dados relativos às complicações pós-TMO estão representados na Tabela 4. Mucosite ocorreu em 81 (89,0%) receptores de enxerto alogênico e em 18 (75,0%) receptores de enxerto autólogo (P=0,098). Cinquenta e cinco (67,9%) pacientes do grupo alogênico e 12 (66,7%) do grupo autólogo tiveram mucosite grau 1 ou 2, enquanto que mucosite grau 3 ou 4 foi diagnosticada em 26 (32,1%) receptores de enxerto alogênico e 6 (33,3%) receptores de enxerto autólogo

( $P=1,000$ ). A mediana da duração da mucosite foi 9 dias (Mín=3; Máx=38) para os pacientes do grupo alogênico e 6 dias (Mín=3; Máx=30) para os do grupo autólogo ( $P=0,069$ ).

A mediana da duração da neutropenia foi 17 dias (Mín=7; Máx=72) para receptores de enxerto alogênico e 9 dias (Mín=4; Máx=47) para receptores de enxerto autólogo ( $P<0,001$ ).

Houve falência do transplante em 9 (9,9%) receptores de enxerto alogênico. Recaída da doença primária ocorreu em 14 (15,4%) receptores de enxerto alogênico e em 3 (12,5%) receptores de enxerto autólogo ( $P=1,000$ ). Ocorreram 6 (6,6%) casos de doença veno-oclusiva, todos entre receptores de enxerto alogênico.

A mediana do número de células transplantadas entre os pacientes que apresentaram falência de enxertia foi 0,96 (Mín=0,58; Máx=1,71), enquanto que a mediana de células transplantadas entre os pacientes sem falência foi 1,34 (Mín=0,34; Máx=5,51), diferença estatisticamente significativa ( $P=0,030$ ).

Dentre os receptores de enxerto alogênico, 18 (19,8%) tiveram DECH aguda; a ocorrência de DECH aguda foi considerada como ignorada em 8 (8,8%) pacientes porque estes faleceram antes de 30 dias pós-TMO. Dentre os casos de DECH aguda, 11 (61,1%) foram classificados como grau III a IV e 7 (38,9%) foram classificadas como grau I a II. Todos os 18 pacientes com DECH aguda fizeram uso de corticoesteróides em dose imunossupressora.

Vinte (17,4%) pacientes faleceram durante a internação do transplante, 15 (75,0%) deles receptores de enxerto alogênico. Não houve diferença na proporção de óbitos entre receptores de enxerto alogênico (16,5%) e autólogo (20,8%) ( $P=0,762$ ). Quando considerada a situação do paciente no dia +100, 25 (21,7%) pacientes haviam falecido, 19 (76,0%) deles receptores de enxerto alogênico, porém sem diferença na proporção de óbitos entre pacientes do grupo alogênico (20,9%) e autólogo (25,0%) ( $P=0,781$ ).



**Tabela 4:** Distribuição de 115 receptores de TMO de acordo com as complicações ocorridas pós transplante e origem do enxerto - Unidade de TMO do Hospital de Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.

Característica <sup>§</sup>	Origem do Enxerto		Total (n=115)	Valor de P
	Alogênico (n=91)	Autólogo** (n=24)		
<b>Mucosite</b>				
Sim	81 (89,0)	18 (75,0)	99 (86,1)	0,098
Ausente	10 (11,0)	6 (25,0)	16 (13,9)	
<b>Mucosite</b>				
Grau 1 ou 2	55 (67,9)	12 (66,7)	67 (67,6)	1,000
Grau 3 ou 4	26 (32,1)	6 (33,3)	32 (32,4)	
<b>Mediana da duração em dias da mucosite (Mín-Máx)</b>	9 (3-38)	6 (3-30)	8 (3-38)	0,069
<b>Mediana da duração em dias da neutropenia (Mín-Máx)</b>	17 (7-72)	9 (4-47)	15 (4-72)	<0,001
<b>Recaída</b>				
Não	73 (80,2)	18 (75,0)	91 (79,1)	1,000 <sup>§§</sup>
Sim	14 (15,4)	3 (12,5)	17 (14,8)	
Ignorado	4 (4,4)	3 (12,5)	7 (6,1)	
<b>Falência</b>				
Não	78 (85,7)	21 (87,5)	99 (86,1)	0,201 <sup>§§</sup>
Sim	9 (9,9)	0 (0,0)	9 (7,8)	
Ignorado	4 (4,4)	3 (12,5)	7 (6,1)	
<b>Doença veno-oclusiva</b>				
Não	84 (92,3)	23 (95,8)	107 (93,1)	0,344 <sup>§§</sup>
Sim	6 (6,6)	0 (0,0)	6 (5,2)	
Ignorado	1 (1,1)	1 (4,2)	2 (1,7)	

\*Inclui 2 receptores de enxerto singênico

<sup>§</sup>Se não estiver indicado ao contrário, valores representam n (%) de pacientes

<sup>§§</sup>Valor de P excetuando casos ignorados.

#### 4.4 INFECÇÕES FÚNGICAS

Foram diagnosticadas 15 infecções fúngicas profundas, 12 (80,0%) em receptores de enxerto alogênico e 3 (20,0%) em receptores de enxerto autólogo (Tabela 5 e Figura 2), sem diferença estatisticamente significativa na proporção de casos entre os dois grupos ( $P=1,000$ ). O Anexo 4 contém informações detalhadas de todos os pacientes com infecção fúngica profunda. Também foram diagnosticadas 3 infecções fúngicas prováveis (*Candida parapsilosis*=2; *Candida krusei*=1) em orifício de saída do cateter de longa permanência em 3 receptores de enxerto alogênico. Além destes, ainda foi diagnosticado um caso de paracoccidioidomicose. Os 3 casos de IFI superficial e o caso de micose profunda endêmica foram descartados para a análise dos fatores de risco.

O critério utilizado para diagnóstico de IFI foi cultura em 8 (53,3%) casos, clínico-radiológico em 6 (sinusite=4; pneumonia=2) (40,0%) casos e clínico em 1 (6,7%) caso (Tabela 5)

Foram isolados 8 (53,3%) microrganismos nas 15 IFI, todos em sangue (fungemia). *Candida parapsilosis* foi isolada em 3 (37,5%) ocasiões, tendo sido o patógeno que causou o maior número de fungemias isoladamente. Duas (25,0%) fungemias foram causadas por *Fusarium* sp., 1 (12,5%) por *C. albicans*, 1 (12,5%) por *C. lusitaniae* e 1 (12,5%) por *Trichosporon inkin*. Assim, as espécies de *Candida* representaram 62,5% das etiologias das fungemias, sendo que *C. parapsilosis* foi responsável por 60,0% das candidemias diagnosticadas (Tabela 5 e Figura 2)

Cinco pacientes com IFI faleceram, o que representa uma mortalidade geral relacionada a IFI igual a 33,3%. Houve diferença na mortalidade entre pacientes com (50,0%) e sem (14,3%) fungemia ( $P=0,282$ ), embora sem significância estatística. A letalidade relacionada à fungemia foi 80,0%.

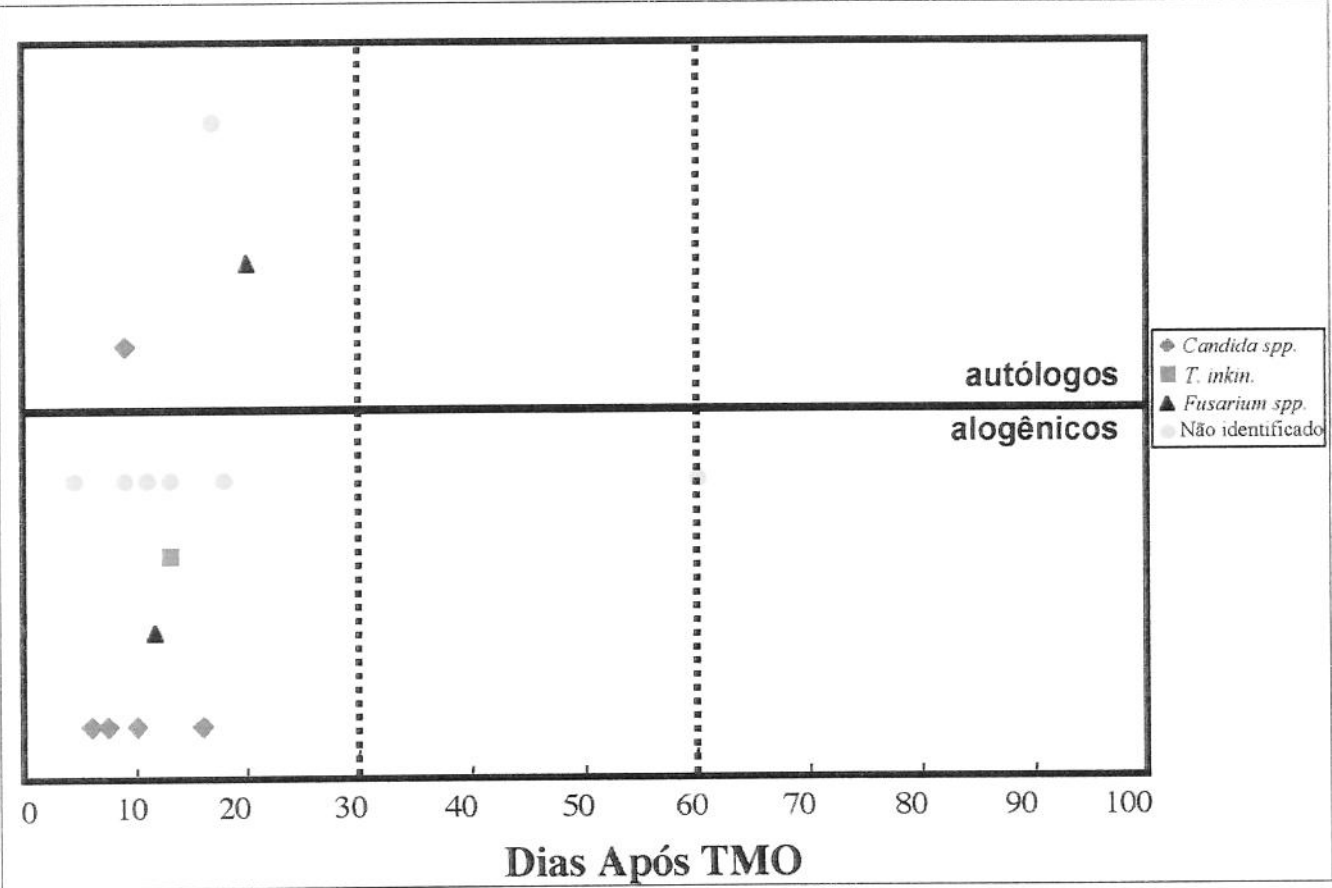
Em nove (60,0%) casos as IFI foram diagnosticadas no 2º ou 3º episódio febril, podendo ser consideradas superinfecções. A mediana de dias para diagnóstico de IFI no 2º ou 3º episódio de febre foi 12 dias. A mediana do aparecimento de IFI como primeira complicação infecciosa foi 10,5 dias.

**Tabela 5.** Distribuição das infecções fúngicas detectadas em 115 receptores de TMO, segundo classificação, localização topográfica, critério diagnóstico, microorganismo, origem do enxerto e óbito - Unidade de TMO do Hospital de Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.

UPN*	Classificação	Critério	Microorganismo	Enxerto	Óbito
<b>Provada</b>					
11	Fungemia	Hemocultura +	<i>Fusarium sp.</i>	alogênico	Não
103	Fungemia	Hemocultura +	<i>Candida parapsilosis</i>	alogênico	Sim
116	Fungemia	Hemocultura +	<i>Trichosporon inkin</i>	alogênico	Não
121	Fungemia	Hemocultura +	<i>Fusarium sp.</i>	singênico	Sim
135	Fungemia	Hemocultura +	<i>Candida parapsilosis</i>	alogênico	Sim
171	Fungemia	Hemocultura +	<i>Candida parapsilosis</i>	alogênico	Sim
172	Fungemia	Hemocultura +	<i>Candida albicans</i>	autólogo	Não
204	Fungemia	Hemocultura +	<i>Candida lusitanae</i>	alogênico	Não
<b>Possível</b>					
94	Sinusite	Clínico (1 maior e 1 menor)	-	alogênico	Não
133	Sinusite	Clínico (1 maior e 1 menor)	-	alogênico	Não
134	Disseminada	Clínico (1 maior)	-	alogênico	Não
137	Pneumonia	Clínico (1 maior e 1 menor)	-	alogênico	Não
150	Sinusite	Clínico (1 maior e 2 menores)	-	alogênico	Não
155	Sinusite	Clínico (1 maior e 1 menor)	-	singênico	Não
186	Pneumonia	Clínico (1 maior e 1 clínico)	-	alogênico	Sim

\*UPN=Número de registro do paciente

**Figura 2.** Distribuição das IFI detectadas em 115 receptores de TMO de acordo com origem do enxerto, patógeno e tempo entre o transplante e o diagnóstico - Unidade de TMO do Hospital de Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.



#### 4.5 ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO FÚNGICA

Os dados relativos à ocorrência de IFI de acordo com sexo, idade, etnia, doença de base, comorbidade, tempo entre diagnóstico e TMO, ICT no condicionamento, tipo de enxerto, número de células nucleadas transplantadas, recaída da doença primária, doença veno-oclusiva, uso de SVD, duração da SVD, uso de VM, duração da VM e hemodiálise, fatores de risco de distribuição homogênea entre receptores de enxerto alogênico ou autólogo, estão apresentados na Tabela 6.

Dentre as 15 IFI, 13 (86,7%) ocorreram em pacientes que receberam o primeiro transplante; de modo semelhante, 96 (96,0%) pacientes que receberam o primeiro transplante não apresentaram IFI ( $P=0,175$ ;  $OR=0,27$  [IC95%=0,04-2,39])

Pacientes que realizaram ICT no condicionamento tiveram mais IFI que aqueles sem ICT ( $P=0,013$ ;  $OR=5,75$  [IC95%=1,32-25,02]). Apesar de não estatisticamente significativa, a duração da NP foi maior entre os pacientes que desenvolveram IFI do que naqueles que cursaram sem esta complicação ( $P=0,090$ ). Do mesmo modo, a diferença entre o uso de SVD entre pacientes que apresentaram e aqueles sem IFI foi muito próxima da significância estatística ( $P=0,051$ ); também o uso de VM apresentou comportamento semelhante ( $P=0,066$ ). A duração do uso de SVD, entretanto, não foi maior entre os que desenvolveram IFI quando comparada com aqueles que cursaram sem esta complicação ( $P=0,328$ ). Por outro lado, a ocorrência de IFI não foi relacionada ao sexo do paciente ( $P=1,000$ ), idade ( $P=0,166$ ), etnia ( $P=0,803$ ), doença de base ( $P=0,284$ ), tempo entre o diagnóstico e a realização do transplante ( $P=0,146$ ), presença de comorbidade ( $P=0,135$ ), número de células nucleadas transplantadas ( $P=0,192$ ), recaída de doença primária ( $P=0,460$ ), doença veno-oclusiva ( $P=0,583$ ), hemodiálise ( $P=1,000$ ), colonização bacteriana ( $P=0,496$ ) e uso de antibióticos ( $P=0,592$ ) (Tabela 6).

Dentre os receptores de enxerto alogênico, 11 (12,1%) fizeram receberam ICT no condicionamento. Destes, 4 (36,4%) desenvolveram IFI, enquanto que dos 80 pacientes que não receberam ICT, 8 (10,0%) desenvolveram IFI ( $P=0,035$ ;  $OR=5,14$  [IC95%=0,98-26,84]).

**Tabela 6:** Distribuição das IFI em 115 receptores de TMO de acordo com características demográficas e clínicas - Unidade de TMO do Hospital de Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.

Característica* <sup>†</sup>	Infecção Fúngica		Valor de P	OR [IC95%]
	Presente (n=15)	Ausente (n=100)		
<b>Sexo masculino</b>	10 (66,7)	69 (69,0)	1,000	0,90 [0,25-3,33]
<b>Mediana da idade<sup>§</sup> (Mín-Máx)</b>	22 (10-43)	29 (1-59)	0,166	
<b>Etnia caucasóide</b>	11 (73,3)	76 (76,0)	0,803 <sup>¶</sup>	
<b>Doença onco-hematológica</b>	10 (66,7)	83 (83,0)	0,284 <sup>¶</sup>	
<b>Comorbidade presente</b>	5 (33,3)	15 (15,0)	0,135	2,83 [0,72-10,86]
<b>Mediana do tempo em dias entre diagnóstico e TMO (Mín-Máx)</b>	287 (48-2347)	445 (29-2943)	0,146	
<b>Enxerto alogênico</b>	12 (80,0)	79 (79,0)	1,000	1,06 [0,24-5,25]
<b>Mediana de células nucleadas infundidas (Mín-Máx)</b>	2,4 (1,4-5,2)	2,8 (0,91-9,8)	0,192	
<b>ICT realizada</b>	5 (33,3)	8 (8,0)	0,013	5,75 [1,32-25,02]
<b>Recaída ausente</b>	11 (73,3)	80 (80,0)	0,460 <sup>†</sup>	0,64 [0,14-3,33]
<b>VOD ausente</b>	14 (93,3)	93 (93,0)	0,583 <sup>†</sup>	0,75 [0,07-18,30]
<b>SVD realizada</b>	11 (73,3)	44 (44,0)	0,051	3,50 [0,94-14,12]
<b>Mediana de dias de uso de SVD (Mín-Máx)</b>	2 (2-17)	3 (3-11)	0,328	
<b>VM realizada</b>	4 (26,7)	9 (9,0)	0,066	3,68 [0,79-16,43]
<b>Mediana de dias de VM (Mín-Máx)</b>	3,5 (1-7)	5 (2-23)	0,216	
<b>Hemodiálise realizada</b>	0 (0,0)	3 (3,0)	1,000	0,00 [0,00-16,24]

\*Se não estiver indicado ao contrário, os valores representam n (%) de pacientes

<sup>†</sup>ICT=irradiação corporal total; VOD=doença veno-oclusiva; SVD=sondagem vesical de demora; VM=ventilação mecânica

<sup>§</sup>Idade em anos

<sup>¶</sup>Valor de P calculado entre cada conjunto de variáveis; o menor valor é o apresentado

<sup>†</sup>Valor de P calculado desconsiderando os casos ignorados

Na Tabela 7 estão relacionados os dados relativos à ocorrência de IFI de acordo com número de células CD34+ transplantadas, fonte de células, mucosite (ocorrência, grau e duração), dias de uso de CVC, uso de NPT, duração da neutropenia, infecção pelo CMV, colonização por fungos, uso de FEC e DECH aguda (ocorrência e grau) entre receptores de enxerto alogênico.

Dentre os receptores de enxerto alogênico que desenvolveram IFI, 6 (50,0%) haviam feito uso de FEC antes do diagnóstico de IFI e dentre aqueles que não apresentaram IFI, 25 (31,6%) também haviam feito uso desta medicação ( $P=0,326$ ;  $OR=2,16$  [ $IC95\%=0,54-8,60$ ]).

Para receptores de enxerto alogênico a ocorrência de IFI esteve relacionada à duração da neutropenia ( $P=0,035$ ). A duração da mucosite foi maior entre pacientes que desenvolveram IFI; esta diferença, entretanto, não apresentou significância estatística ( $P=0,0643$ ). Por outro lado, a duração do uso de CVC ( $P=0,792$ ) e a necessidade de uso de NP ( $P=0,499$ ) não foram relacionadas com ocorrência de IFI. A ocorrência de DECH aguda foi semelhante entre indivíduos que apresentaram IFI e naqueles sem esta complicação ( $P=0,242$ ), independente do grau ( $P=0,623$ ). O uso de corticoesteróides foi semelhante entre os dois grupos ( $P=0,245$ ). A infecção pelo CMV, que ocorreu somente em receptores de enxerto alogênico, não foi relacionada a ocorrência de IFI ( $P=0,690$ ) (Tabela 7).

Entre os receptores de enxerto autólogo (Tabela 8) a ocorrência de IFI esteve relacionada com a fonte de células ( $P<0,001$ ). Mucosite ( $P=0,546$ ), independente do grau ( $P=0,515$ ) ou duração ( $P=0,763$ ), a duração do uso de CVC ( $P=0,188$ ) e o uso de NP ( $P=1,000$ ) não estiveram relacionados com a ocorrência de IFI, bem como a duração da neutropenia ( $P=0,251$ ).

Todos os receptores de enxerto autólogo que desenvolveram IFI haviam recebido FEC previamente, porém dos 21 pacientes do grupo autólogo que não desenvolveram IFI, 18 (85,7%) também tinham recebido FEC ( $P=1,000$ ). A mediana de uso de FEC entre receptores de enxerto autólogo que desenvolveram IFI foi 10 dias (Mín=8; Máx=15) e dos que não tiveram esta complicação foi 9 dias (Mín=3; Máx=12) ( $P=0,187$ ).



**Tabela 7.** Ocorrência de IFI em 91 receptores de TMO alogênico de acordo com fonte de células, número de células CD34+ transplantadas e complicações pós transplante - Unidade de TMO do Hospital de Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.

Característica* <sup>1</sup>	Infecção Fúngica		Valor de P	OR [IC95%]
	Presente (n=12)	Ausente (n=79)		
Fonte de células medula óssea	9 (75,0)	56 (70,9)	1,000	1,23 [0,27-6,36]
Mediana de células CD34+ infundidas (Mín-Máx)	3,6 (1,4-17,5)	4,7 (0,8-19,2)	0,746	
Mediana da duração em dias da neutropenia (Mín-Máx)	23,5 (11-72)	16 (7-63)	0,035	
Mucosite presente	10 (83,3)	71 (89,9)	0,616	0,56 [0,09-4,47]
Mucosite grau 1 ou 2	6 (60,0)	49 (69,0)	0,719	0,67 [0,15-3,21]
Mediana da duração em dias da mucosite (Mín-Máx)	12,5 (8-22)	8 (3-38)	0,064	
Mediana da duração em dias do uso de CVC (Mín-Máx)	45,5 (16-112)	40 (11-127)	0,792	
NP utilizada	10 (83,3)	54 (68,4)	0,499	2,31 [0,42-16,58]
Mediana da duração em dias da NP (Mín-Máx)	11,5 (8-25)	10 (2-39)	0,188	
Falência de enxertia presente	1 (8,3)	8 (10,1)	1,000	0,85 [inválido]
Mediana da duração em dias do uso de FEC (Mín-Máx)	6 (2-19)	2 (1-18)	0,027	
Infecção por CMV presente	3 (25,0)	14 (17,7)	0,690	1,55 [0,29-7,50]
Colonização fúngica presente	7 (58,3)	41 (57,9)	0,763	1,30 [0,33-5,23]
DECH aguda presente	4 (33,3)	14 (17,7)	0,242 <sup>†</sup>	2,37 [0,50-10,93]
DECH aguda grau 1+2	2 (50,0)	5 (35,7)	0,623	1,80 [0,12-28,11]
CE +	4 (33,3)	14 (17,7)	0,245	2,32 [0,50-10,31]

\*Se não estiver indicado ao contrário, os valores representam n (%) de pacientes

<sup>1</sup>CVC=cateter venoso central; NP=nutrição parenteral; FEC=fator estimulante de colônias; CMV=citomegalovirus; DECH=doença do enxerto contra o hospedeiro; CD=uso de corticoesteróide em dose imunossupressora

<sup>†</sup>Valor de P calculado desconsiderando os casos ignorados

**Tabela 8.** Distribuição de IFI entre 24 receptores de TMO autólogo de acordo com a fonte e número de células CD34+ transplantadas e ocorrência de mucosite, uso de nutrição parenteral e duração da neutropenia - Unidade de TMO do Hospital de Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.

Fator de Risco*	Infecção Fúngica		Valor De P	OR [IC 95%]
	Presente (n=3)	Ausente (n=21)		
Origem das células				
Medula Óssea	1 (33,3)	2 (9,5)	<0,001	
CPP	0 (0,0)	19 (90,5)		
Sangue de cordão	2 (66,7)	0 (0,0)		
Mediana de células CD34+ infundidas (Mín-Máx)	4,5 (3,7-5,2)	6,0 (1,1-11,7)	0,110	
Mucosite presente	3 (100,0)	15 (71,4)	0,546	não definido
Mucosite grau 1 ou 2	3 (100,0)	9 (60,0)	0,515	não definido
Mediana da duração em dias da mucosite (Mín-Máx)	5 (5-19)	7 (3-30)	0,763	
Mediana da duração em dias da neutropenia (Mín-Máx)	29 (7-31)	8,5 (4-47)	0,251	
Mediana da duração em dias do uso de CVC (Mín-Máx)	39 (17-42)	20 (10-42)	0,188	
Mediana da duração em dias da NP (Mín-Máx)	25 (25-25)	8,5 (7-33)	0,431	
NP presente	1 (33,3)	8 (38,1)	1,000	0,81 [0,02-15,08]
Colonização por fungos +	2 (66,7)	2 (9,5)	0,061	19,00 [0,75-1006,26]

\*Se não estiver indicado ao contrário, os valores representam n (%) de pacientes

CPP=células precursoras periféricas; CVC=cateter venoso central; NP=nutrição parenteral;

As variáveis da análise univariada dos fatores de risco para IFI nos receptores de enxerto alogênico selecionadas para o modelo de regressão logística passo-a-passo foram: duração da neutropenia e ICT no condicionamento ( $P<0,05$ ), duração da mucosite e uso de SVD ( $P<0,1$ ) e DECH aguda e duração da NP (significância biológica).

A análise multivariada dos fatores de risco demonstrou que duração da neutropenia ( $P<0,001$ ;  $OR=1,17$  [ $IC95\%=1,04-1,24$ ]) foi fator de risco independente para ocorrência de IFI, enquanto que a não realização de ICT no condicionamento ( $P=0,021$ ;  $OR=0,16$  [ $IC95\%=0,03-0,76$ ]) agiu como fator protetor para ocorrência de IFI (Tabela 9).

**Tabela 9.** Regressão logística multivariada dos fatores de risco para IFI entre 91 receptores de enxerto alogênico - Unidade de TMO do Hospital de Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.

Variável*	P	OR	IC95%
Duração da neutropenia	<0,001	1,17	1,04-1,24
ICT no condicionamento	0,021	0,16	0,03-0,76
Uso de SVD	0,231		
Ocorrência de DECH aguda	0,246		
Duração da NP	0,377		
Duração da mucosite	0,856		

\*ICT=irradiação coropral total; SVD=sondagem vesical de demora; DECH=doença do enxerto contra o hospedeiro; NP=nutrição parenteral

#### 4.6. COLONIZAÇÃO POR FUNGOS

Colonização por fungos esteve presente em 52 (45,2%) pacientes (Tabela 10), 9 (17,3%) dos quais desenvolveram IFI no decorrer da internação ( $P=0,271$ ). Trinta e cinco (67,3%) pacientes tiveram colonização em oro- ou nasofaringe e 7 (32,7%) em região perianal ou uretral.

**Tabela 10.** Distribuição dos fungos isolados em culturas de vigilância de 52 receptores de TMO - Unidade de TMO do Hospital das Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.

Microorganismo	n (%)	n (%)
<i>Candida</i> spp.	16 (30,8)	
<i>Candida albicans</i>		9 (17,3)
<i>Candida parapsilosis</i>		2 (3,8)
<i>Candida glabrata</i>		1 (1,9)
<i>Candida guilliermondii</i>		1 (1,9)
<i>Candida krusei</i>		1 (1,9)
<i>Candida rugosa</i>		1 (1,9)
<i>Candida</i> sp.		1 (1,9)
<i>Aspergillus</i> spp.	10 (19,2)	
<i>Aspergillus</i> sp.		9 (17,3)
<i>Aspergillus niger</i>		1 (1,9)
Outros fungos filamentosos	20 (38,5)	
<i>Penicillium</i> sp.		10 (19,2)
<i>Cladosporium</i> sp.		7 (13,5)
<i>Acremonium</i> sp.		2 (3,8)
<i>Fusarium</i> sp.		1 (1,9)
Outras leveduras	6 (11,5)	
<i>Paecilomyces</i> sp.		3 (5,8)
<i>Trichosporon</i> sp.		2 (3,8)
<i>Rhodotorula glutinis</i>		1 (1,9)
<b>TOTAL</b>	<b>52 (100,0)</b>	<b>52 (100,0)</b>

A proporção de indivíduos com colonização por fungos foi maior ( $P=0,002$ ) entre receptores de enxerto alogênico (52,7%) do que entre receptores de enxerto autólogo (16,7%) (Tabela 11). Doença de base ( $P=0,303$ ), tempo entre diagnóstico e transplante ( $P=0,891$ ), comorbidades ( $P=0,805$ ), ICT no condicionamento ( $P=1,000$ ) e recaída da doença primária ( $P=1,000$ ) não agiram como facilitadores de colonização por fungos, enquanto que a duração da NP ( $P=0,009$ ), o uso de SVD ( $P=0,003$ ) e o uso de antibacterianos ( $P=0,016$ ) foram maiores entre os indivíduos que apresentaram colonização por fungos (Tabela 11)

A ocorrência de colonização por fungos entre os receptores de enxerto alogênico está discriminada na Tabela 12. Mucosite ocorreu de modo semelhante entre indivíduos que desenvolveram ou não colonização por fungos ( $P=0,095$ ). Por outro lado, a duração da mucosite esteve relacionada a maior ocorrência de colonização por fungos ( $P=0,018$ ). A neutropenia foi mais prolongada entre indivíduos que apresentaram colonização por fungos, porém esta diferença não apresentou significância estatística ( $P=0,061$ ); porém, se considerarmos a duração da neutropenia grave, existe diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem colonização por fungos ( $P=0,029$ ). A duração da NP foi maior entre indivíduos com colonização por fungos ( $P=0,018$ ). Dentre os dezoito pacientes com DECH aguda, 10 (55,6%) apresentaram colonização por fungos, evento presente em 34 (52,3%) indivíduos sem DECH aguda ( $P=1,000$ ).

Dentre os 12 receptores de enxerto alogênico que desenvolveram IFI, 7 (58,3%) tinham colonização anterior e 5 (41,7%) não tinham colonização, sem diferença estatisticamente significativa quando comparados com a proporção de indivíduos com colonização por fungos que não apresentaram IFI ( $P=0,763$ ; OR=1,30 [IC95%=0,33-5,23]).

**Tabela 11.** Distribuição de 115 receptores de TMO de acordo com características epidemiológicas e ocorrência de colonização por fungos - Unidade de TMO do Hospital de Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.

Característica Epidemiológica* <sup>§</sup>	Colonização por Fungos		Valor	
	Presente (n=52)	Ausente (n=63)	de P	OR [IC95%]
<b>Sexo masculino</b>	35 (67,3)	44 (69,8)	0,841	0,89 [0,37-2,11]
<b>Mediana da idade<sup>!</sup> (Mín-Máx)</b>	27 (7-54)	28 (1-59)	0,475	
<b>D. onco-hematológica</b>	39 (75,0)	54 (85,7)	0,303 <sup>¶</sup>	
<b>Mediana do tempo em dias entre diagnóstico e TMO (Mín-Máx)</b>	373 (83-2299)	466 (29-2943)	0,891	
<b>Comorbidade presente</b>	10 (19,2)	10 (15,9)	0,805	1,26 [0,43-3,67]
<b>ICT realizada</b>	6 (11,5)	7 (11,1)	1,000	1,04 [0,29-3,78]
<b>Enxerto alogênico</b>	48 (92,3)	43 (68,2)	0,002	5,58 [1,60-21,31]
<b>Recaída +</b>	8 (15,4)	9 (14,3)	1,000	1,01 [0,32-3,19]
<b>VOD +</b>	2 (3,9)	4 (6,3)	0,685	1,75 [0,26-14,49]
<b>SVD presente</b>	33 (63,5)	22 (34,9)	0,003	3,24 [1,41-7,51]
<b>Mediana da duração em dias do uso de SVD (Mín-Máx)</b>	3 (2-8)	3 (2-17)	0,793	
<b>VM +</b>	8 (15,4)	5 (7,9)	0,246	2,11 [0,57-8,06]

\*Se não estiver indicado ao contrário, os valores representam n (%) de pacientes

<sup>§</sup>ICT=irradiação corporal total; VOD=doença veno-oclusiva; SVD=sondagem vesical de demora; VM=ventilação mecânica

<sup>!</sup>Idade em anos

<sup>¶</sup>Valor de P calculado entre todas as categorias; o valor apresentado é o menor

**Tabela 12.** Distribuição dos fatores de risco para colonização por fungos entre 91 receptores de TMO alogênico - Unidade de TMO do Hospital de Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.

Fator de Risco*.§	Colonização por Fungos		Valor	
	Presente (n=48)	Ausente (n=43)	de P	OR [IC95%]
<b>Mucosite presente</b>	40 (83,3)	41 (95,3)	0,095	0,24 [0,03-1,38]
<b>Mucosite grau 1 ou 2</b>	29 (60,4)	26 (60,5)	0,477	1,52 [0,54-4,34]
<b>Mediana da duração em dias da mucosite (Mín-Máx)</b>	11 (3-38)	8 (3-20)	0,018	
<b>Falência de enxertia presente</b>	4 (8,3)	5 (11,6)	1,000	0,89 [0,19-4,11]
<b>NP utilizada</b>	36 (75,0)	28 (65,1)	0,361	1,61 [0,59-4,39]
<b>Mediana da duração em dias da NP (Mín-Máx)</b>	12 (3-39)	9 (2-20)	0,018	
<b>Mediana da duração em dias da neutropenia (Mín-Máx)</b>	18 (9-72)	15 (7-34)	0,061	
<b>Uso de antibacterianos</b>	48 (100,0)	39 (90,7)	0,046	inválido
<b>DECH aguda presente</b>	10 (20,8)	8 (18,6)	1,000	1,44 [0,36-3,69]
<b>DECH aguda grau 1 ou 2</b>	5 (50,0)	2 (25,0)	0,367	3,00 [0,28-37,80]

\*Se não estiver indicado ao contrário, os valores representam *n* (%) de pacientes

§NP=Nutrição Parenteral; DECH=doença do enxerto contra o hospedeiro



Dentre os receptores de enxerto autólogo com colonização por fungos (Tabela 13), 3 (75,0%) fizeram uso de SVD, enquanto que entre aqueles sem colonização, 4 (20,0%) haviam feito uso de SVD ( $P=0,059$ ). A ocorrência de mucosite não foi maior entre os pacientes que desenvolveram colonização por fungos ( $P=1,000$ ) e, embora sua duração tenha sido maior nos pacientes com colonização por fungos, esta diferença não apresentou significância estatística ( $P=0,117$ ). A duração do uso de cateteres venosos centrais de curta permanência entre os receptores de enxerto autólogo que apresentaram colonização por fungos foi maior do que entre os pacientes sem colonização ( $P=0,014$ ). Do mesmo modo, pacientes com neutropenia mais prolongada tiveram maior proporção de colonização por fungos ( $P=0,005$ ). Dois (75,0%) receptores de enxerto autólogo com colonização prévia por fungos apresentaram IFI, enquanto que 1 (25,0%) indivíduo sem colonização desenvolveu IFI, sem diferença estatisticamente significativa ( $P=0,061$ ;  $OR=19,00$  [ $IC95\%=0,75-1006,26$ ]).

**Tabela 13.** Distribuição dos fatores de risco para colonização por fungos entre 24 receptores de TMO autólogo - Unidade de TMO do Hospital de Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.

Fator de Risco*§	Colonização por fungos		Valor	
	Presente (n=4)	Ausente (n=20)	de P	OR [IC95%]
Mucosite presente	3 (75,0)	15 (75,0)	1,000	1,00 [0,06-31,87]
Mucosite grau 1 ou 2	2 (66,7)	10 (66,7)	1,000	1,00 [0,05-36,10]
Mediana da duração em dias da mucosite (Mín-Máx)	19 (5-30)	5 (3-21)	0,117	
Mediana da duração em dias do uso de CVC (Mín-Máx)	41 (20-42)	20 (10-34)	0,014	
Mediana da duração em dias da neutropenia (Mín-Máx)	30 (11-47)	8 (4-24)	0,005	
NP utilizada	3 (75,0)	6 (30,0)	0,130	7,0 [0,46-218,67]
SVD +	3 (75,0)	4 (20,0)	0,059	12,00 [0,71-415,40]
Mediana da duração em dias da NP (Mín-Máx)	25 (8-29)	8 (7-33)	0,294	

\*Se não estiver indicado ao contrário, os valores representam n (%) de pacientes

§NP=Nutrição Parenteral; CVC=cateter venoso central; SVD=sondagem vesical de demora

As variáveis selecionadas para análise multivariada dos fatores de risco para colonização por fungos foram uso de SVD, ocorrência e duração da mucosite, ocorrência de DECH aguda, uso de antibióticos e duração da neutropenia. A regressão logística demonstrou que a colonização fúngica foi relacionada à duração da mucosite ( $P=0,014$ ;  $OR=1,11$  [ $IC95\%=1,02-1,21$ ]), do mesmo modo que a não ocorrência de mucosite protegeu de colonização fúngica ( $P=0,034$ ;  $OR=0,13$  [ $0,19-0,86$ ]) (Tabela 14).

**Tabela 14.** Regressão logística multivariada dos fatores de risco para colonização por entre 91 receptores de enxerto alogênico - Unidade de TMO do Hospital de Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.

Variável*	P	OR	IC95%
Duração da mucosite	0,014	1,11	1,02-1,21
Não ter mucosite	0,034	0,13	0,19-0,86
SVD	0,083		
Duração da neutropenia	0,121		
Uso de antibióticos	0,327		
DECH aguda	0,640		

\*SVD=sondagem vesical de demora; DECH=doença do enxerto contra o hospedeiro

#### 4.7. MORTALIDADE

Dentre os 115 pacientes, 20 (17,4%) faleceram durante a internação do transplante. Na avaliação do dia +100, 25 (21,7%) pacientes haviam falecido.

Quando se analisa os fatores de risco para ocorrência do óbito na saída do paciente da internação do transplante, encontramos que foram significativos a doença veno-oclusiva, que ocorreu em 25,0% dos pacientes que faleceram e em 1,1% dos pacientes que não faleceram ( $P=0,003$ ;  $OR=36,15$  [ $IC95\%=3,57-887,31$ ]) (Tabela 15). Entre os receptores de enxerto alogênico, DECH aguda ocorreu em 33,3% dos pacientes que faleceram e em 17,1% dos que não faleceram ( $P=0,005$ ;  $OR=12,12$  [ $IC95\%=1,77-103,07$ ]), independente do grau ( $P=0,596$ ) (Tabela 16); além disso, nutrição parenteral foi utilizada em maior proporção entre indivíduos que faleceram do que entre pacientes que sobreviveram, tanto entre os receptores de enxerto alogênico ( $P=0,034$ ) quanto autólogo ( $P=0,047$ ) (Tabelas 16 e 17).

Na avaliação do dia +100, os fatores relacionados ao óbito foram irradiação corporal total ( $P=0,007$ ;  $OR=5,44$  [ $IC95\%=1,40-21,54$ ]) e doença veno-oclusiva ( $P=0,001$ ;  $OR=24,72$  [ $IC95\%=2,52-594,33$ ]); para os receptores de enxerto alogênico, DECH aguda ( $P=0,011$ ;  $OR=6,00$  [ $IC95\%=1,33-28,08$ ]) e infecção fúngica ( $P=0,016$ ;  $OR=5,08$  [ $IC95\%=1,19-22,12$ ]) também foram relacionadas ao óbito, enquanto que para os receptores de enxerto autólogo somente NP ocorreu em maior proporção entre indivíduos que faleceram ( $P=0,015$ ;  $OR=17,50$  [ $IC95\%=1,20-553,88$ ]). Falência de enxertia ( $P=0,643$ ) e recaída de doença primária ( $P=0,295$ ) não foram relacionadas ao óbito avaliado no dia +100.

**Tabela 15:** Distribuição de 115 receptores de TMO de acordo com óbito e características demográficas - Unidade de TMO do Hospital de Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.

Característica <sup>§,*</sup>	Óbito		Valor de P	OR [IC95%]
	Sim (n=20)	Não (n=95)		
<b>Sexo masculino</b>	14 (70,0)	65 (68,4)	1,000	0,93 [0,28-2,96]
<b>Mediana da Idade<sup>†</sup> (Mín-Máx)</b>	28,5 (1-51)	27 (3-59)	0,516	
<b>Raça caucasóide</b>	16 (80,0)	71 (74,7)	0,758	
<b>Diagnóstico</b>				
LMC	4 (20,0)	43 (45,3)	0,179	
AAS	2 (10,0)	14 (14,7)		
LMA	4 (20,0)	10 (10,5)		
LNH	4 (20,0)	9 (9,5)		
LLA	1 (5,0)	6 (6,3)		
LH	1 (5,0)	5 (5,3)		
MM	1 (5,0)	5 (5,3)		
SMD	3 (15,0)	3 (3,1)		
<b>Comorbidade presente</b>	5 (25,0)	15 (15,8)	0,338	1,78 [0,47-6,41]
<b>Retransplante</b>	0 (0,0)	6 (6,3)	0,588	0,00 [0,00-4,60]
<b>ICT presente</b>	4 (20,0)	9 (9,5)	0,237	2,39 [0,53-10,16]
<b>Recaída presente</b>	0 (0,0)	17 (15,8)	0,215 <sup>§§</sup>	0,00 [0,00-2,01]
<b>Falência de enxertia presente</b>	1 (5,0)	8 (8,4)	1,000 <sup>§§</sup>	0,91 [inválido]
<b>Doença veno-oclusiva presente</b>	5 (25,0)	1 (1,1)	0,003 <sup>§§</sup>	36,15 [3,57-887,31]
<b>Mediana da duração em dias de NP (Mín-Máx)</b>	9,5 (3-33)	11 (2-39)	0,529	
<b>Ventilação mecânica presente</b>	11 (55,0)	2 (2,1)	<0,001	56,83 [9,32-452,84]
<b>Hemodiálise realizada</b>	2 (10,0)	1 (1,1)	0,078	10,14 [0,67-314,21]
<b>Infecção fúngica</b>	5 (25,0)	10 (10,5)	0,135	2,83 [0,71-10,99]

<sup>§</sup>Quando não indicado ao contrário, valores representam n (%) de pacientes

<sup>\*</sup>LMC=leucemia mielóide crônica; AAS=anemia aplástica grave; LMA=leucemia mielóide aguda; LNH=linfoma não-Hodgkin; LLA=leucemia linfóide aguda; LH=linfoma de Hodgkin; MM=mieloma múltiplo; SMD=síndrome mielodisplásica; ICT=irradiação corporal total; NP=nutrição parenteral

<sup>†</sup>Idade em anos

<sup>§§</sup>Valor de P excetuando casos ignorados.

**Tabela 16:** Distribuição de 91 receptores de TMO alogênico de acordo com fatores de risco e ocorrência de óbito - Unidade de TMO do Hospital de Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.

Característica <sup>§,*</sup>	Óbito		Valor de P	OR [IC95%]
	Sim (n=15)	Não (n=76)		
Mucosite presente	13 (86,7)	68 (89,5)	0,667	0,76 [0,12-5,98]
Mucosite graus 3 ou 4	7 (46,7)	19 (25,0)	0,103	3,01 [0,77-11,90]
Mediana da duração em dias da mucosite (Mín-Máx)	11 (3-22)	9 (3-38)	0,949	
Mediana da duração em dias da neutropenia (Mín-Máx)	13 (7-27)	17 (7-72)	0,027	
NP utilizada	14 (93,3)	50 (65,8)	0,034	7,20 [0,89-159,10]
Infecção pelo CMV	4 (26,7)	13 (17,1)	0,468	1,76 [0,39-7,49]
DECH aguda presente	5 (33,3)	13 (17,1)	0,005	12,12 [1,77-103,07]
DECH aguda graus 3 ou 4	4 (26,7)	7 (9,2)	0,596	3,43 [0,22-106,37]

<sup>§</sup>Quando não indicado ao contrário, os valores representam n (%) de pacientes

\*NP=nutrição parenteral; CMV=citomegalovírus; DECH=doença do enxerto contra o hospedeiro

**Tabela 17:** Distribuição de 24 receptores de TMO autólogo de acordo com fatores de risco e ocorrência de óbito - Unidade de TMO do Hospital de Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.

Característica <sup>§,*</sup>	Óbito		Valor de P	OR [IC95%]
	Sim (n=5)	Não (n=19)		
Mucosite presente	3 (60,0)	15 (78,9)	0,568	0,40 [0,03-5,14]
Mucosite graus 3 ou 4	2 (40,0)	4 (21,1)	0,245	5,50 [0,26-213,74]
Mediana da duração em dias da mucosite (Mín-Máx)	19 (9-21)	5 (3-30)	0,030	
Mediana da duração em dias da neutropenia (Mín-Máx)	11 (10-29)	8 (4-47)	0,102	
NP utilizada	4 (80,0)	5 (26,3)	0,047	11,20 [0,77-347,77]

<sup>§</sup>Quando não indicado ao contrário, os valores representam n (%) de pacientes

\*NP=nutrição parenteral

As variáveis que foram significativas para a ocorrência de óbito na análise univariada e, por isso, inseridas na análise de regressão logística para determinação dos fatores de risco independentes para o óbito foram: ocorrência de VOD, uso de VM, duração da neutropenia, uso de NP e ocorrência de DECH. Ocorrência de IFI e ICT no condicionamento também foram inseridas no modelo, por significância biológica.

Na análise de regressão logística, uso de ventilação mecânica foi preditor de óbito ( $P < 0,001$ ;  $OR = 173,87$  [ $IC95\% = 13,75-2198,52$ ]), enquanto que a não ocorrência de DECH aguda protegeu os indivíduos de óbito ( $P = 0,046$ ;  $OR = 0,90$  [ $IC95\% = 0,008-0,96$ ]) (Tabela 18).

**Tabela 18.** Regressão logística multivariada dos fatores de risco para óbito por ocasião da saída da internação do transplante de 91 receptores de enxerto alogênico - Unidade de TMO do Hospital de Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.

Variável*	P	OR	IC95%
<b>Ventilação mecânica</b>	<0,001	173,87	13,75-2198,52
<b>DECH aguda</b>	0,046	0,90	0,08-0,96
<b>Duração da neutropenia</b>	0,073		
<b>ICT no condicionamento</b>	0,300		
<b>VOD</b>	0,756		
<b>HD</b>	0,788		
<b>Uso de NP</b>	0,892		
<b>Ocorrência de IFI</b>	0,651		

\*DECH=doença do enxerto contra o hospedeiro; ICT=irradiação corporal total; VOD=doença veno-oclusiva; HD=hemodíalise; NP=nutrição parenteral; IFI=infecção fúngica invasiva

Para o cálculo da mortalidade atribuível à IFI, foi realizado um estudo caso-controle pareado; o resultado da subtração entre a mortalidade dos casos e a encontrada nos controles foi considerado como atribuível à IFI. A Tabela 19 mostra os critérios e o sucesso de pareamento do estudo. A situação dos pacientes do grupo controle com relação ao óbito também foi avaliada na saída da internação do transplante e no dia +100.

**Tabela 19.** Pareamento entre receptores de TMO com IFI e controles - Unidade de TMO do Hospital de Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.

<b>Critério</b>	<b>Grupo IFI</b>	<b>Grupo controle</b>	<b>Sucesso de Pareamento (%)</b>
<b>Origem do enxerto</b>	<b>15</b>	<b>14</b>	<b>93,0</b>
<b>Sexo</b>	<b>15</b>	<b>13</b>	<b>86,7</b>
<b>Doença de Base</b>	<b>15</b>	<b>13</b>	<b>86,7</b>
<b>Idade (+/- 5 anos)</b>	<b>15</b>	<b>12</b>	<b>80,0</b>
<b>Média</b>	<b>15</b>	<b>13</b>	<b>86,7</b>

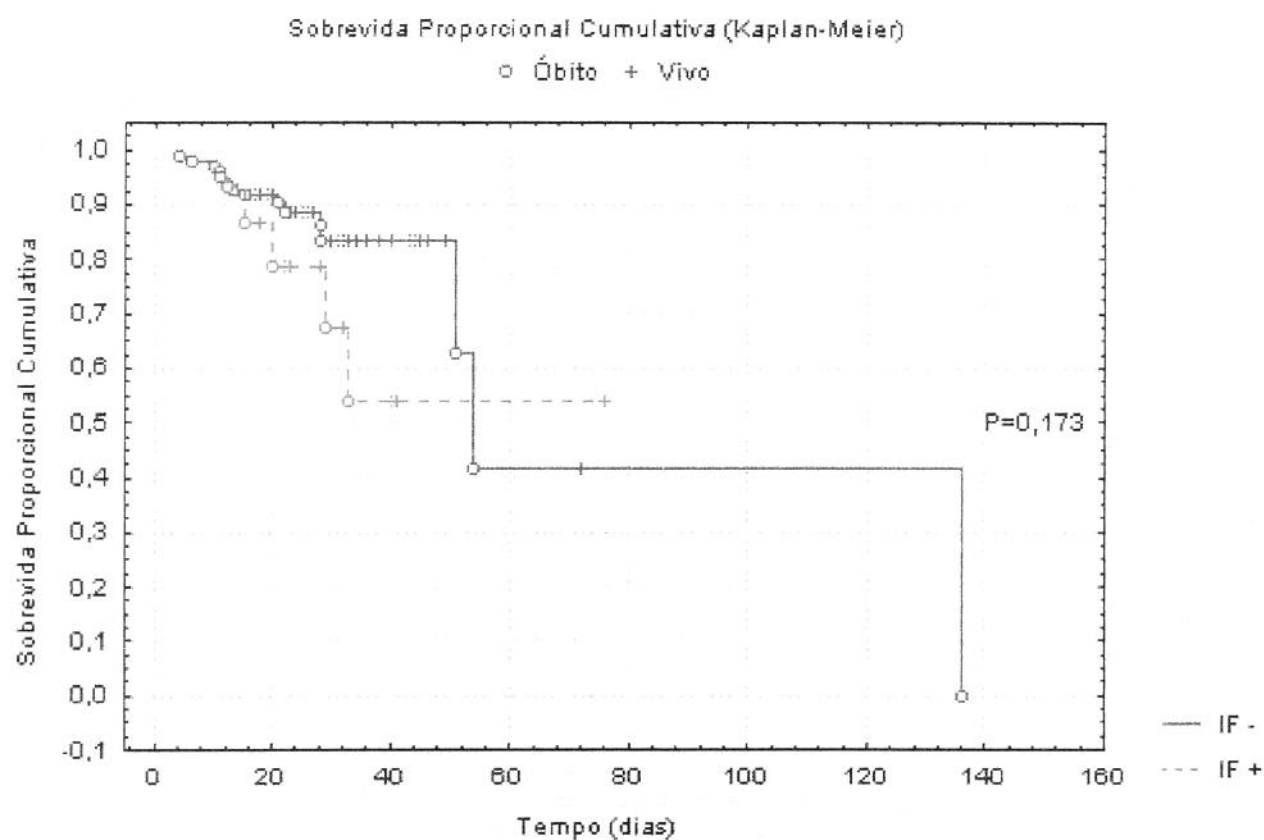
Com relação à internação do transplante, dentre os 15 pacientes com IFI (casos), 5 faleceram na internação do transplante (Mortalidade crua dos casos=33,3%) e dentre os 15 pacientes do grupo controle, 2 faleceram (Mortalidade crua dos controles=13,3%) ( $P=0,39$ ;  $RR=2,5$  [IC95%=0,57-10,93]). A mortalidade atribuível à IFI, portanto, foi 20,0% [IC95%=14-33].

Na avaliação do dia +100, dentre os 15 pacientes com IFI (casos), 7 haviam falecido (Mortalidade crua dos casos no dia +100=47,3%) e dentre os controles, 2 haviam falecido (Mortalidade crua dos controles no dia +100=13,3%) ( $P=0,11$ ;  $RR=3,5$  [IC95%=0,86-14,18]). A mortalidade atribuível à IFI no dia +100, portanto, foi 34,0% [IC95%=7-46].

Na análise de sobrevida através do *log-rank test* não foi demonstrada diferença de sobrevida entre pacientes com e sem IFI ( $P=0,173$ ), Figura 3.



**Figura 3.** Distribuição de 115 receptores de TMO de acordo com ocorrência de infecção fúngica e sobrevida proporcional cumulativa - Unidade de TMO do Hospital de Clínicas da Unicamp, 1997 a 1999.



## *5. Discussão*

As infecções oportunistas nos indivíduos imunossuprimidos são determinadas pela interação entre os mecanismos de defesa do hospedeiro, exposição destes aos agentes infecciosos e à virulência intrínseca dos patógenos (WINGARD, 1999). Nos receptores de TMO, os tratamentos imunossupressores, a origem do enxerto, a fonte das células, a duração da neutropenia e a ocorrência de DECH (nos receptores de enxerto alogênico) agravam a diminuição de atividade dos mecanismos de defesa, enquanto que a cateterização venosa prolongada e a mucosite, principalmente, rompem a barreira cutâneo-mucosa e favorecem a exposição dos pacientes aos agentes infecciosos; todas essas condições se somam durante o período peri-transplante, tornando os receptores de TMO indivíduos altamente susceptíveis a complicações infecciosas (SABLE & DONOWITZ, 1994; WALTER & BOWDEN, 1995; WALSH, HIEMENZ, ANAISSIE, 1996; SERODY & SHEA, 1997; WINGARD, 1999).

Em nossa casuística foram diagnosticadas 15 (13,0%) IFI, sem diferença na incidência entre receptores de enxerto alogênico (13,2%) e autólogo (12,5%) ( $P=1,000$ ); outros autores relataram valores semelhantes. MEYERS (1990), num estudo retrospectivo de 1500 pacientes que receberam TMO alogênico e autólogo, encontrou 15,5% de IFI; do mesmo modo, GOODRICH e cols. (1991) analisaram retrospectivamente 1506 TMO alogênico ou autólogo e encontraram 11,4% de IFI; KLINGSPOR e cols. (1996) analisaram, também retrospectivamente, 60 TMO alogênico e encontraram 15,6% de IFI. JANTUNEN e cols. (1997) analisaram, em estudo retrospectivo, 142 TMO alogênico ou autólogo, tendo encontrado 15% de IFI e SCHIOTDT e cols. (1998) encontraram 10% de IFI. ENGELS e cols. (1999), num estudo retrospectivo envolvendo 52 receptores de transplante alogênico e 53 receptores de transplante autólogo, encontraram uma incidência de IFI = 9,6%, com diferença na incidência de infecções oportunistas (incluindo bacterianas e virais) entre receptores de enxerto alogênico (55%) e autólogo (30%) ( $P=0,01$ ). De modo semelhante, BUSCA e cols. (1999) relataram 40% de episódios febris secundários em receptores de enxerto alogênico comparados com 15% em receptores de enxerto autólogo ( $p<0,001$ ). Por outro lado, OFFIDANI e cols. (1999), em um estudo retrospectivo de 150 receptores de TMO autólogo não encontraram IFI. Embora não tenha sido observada no presente estudo, uma maior proporção de IFI entre receptores de enxerto alogênico seria justificável, uma vez que os pacientes deste grupo apresentaram neutropenia mais duradoura, além da ocorrência de DECH (SERODY & SHEA, 1997; KRUGER e cols., 1999,

DONNELLY, 2000). O pequeno número de receptores de enxerto autólogo acompanhados poderia explicar o não encontro de diferença na incidência de IFI entre os dois grupos.

As IFI mais freqüentes em nossa casuística foram as fungemias (n=8). As outras infecções detectadas foram 4 sinusites, 2 pneumonias e 1 infecção disseminada, todas classificadas como possíveis por não terem identificação de patógeno, já que eram acompanhadas de sintomas clínicos e alterações radiológicas ou laboratoriais. No estudo de ENGELS e cols. (1999), foram identificadas 2 fungemias (*C. glabrata*=1 e *C. parapsilosis*=1) e 8 infecções relacionadas a cateter (*C. parapsilosis*=4; *C. albicans*=3 e *C. guilliermondii*=1).

Embora os cateteres tenham sido identificados como um dos principais fatores de risco para desenvolvimento de infecções em pacientes neutropênicos, diagnóstico de infecções fúngicas relacionadas a cateteres é tema de debate, uma vez que não existe metodologia padronizada e validada de cultura para fungos a partir da superfície dos cateteres de curta permanência ou de longa permanência, como o padronizado para as infecções por bactérias. O critério para infecções fúngicas do EORTC/NIAID, por nós adotado, considera IFI aquelas infecções diagnosticada por hemocultura colhida através do cateter, ou seja, com fungemia, enquanto que as infecções detectadas através da cultura de swab do orifício de inserção do cateter são classificadas como superficiais (pele/tecido celular subcutâneo). Em nossa casuística foram identificados três casos de infecção fúngica através de cultura de swab do orifício de saída do cateter (*C. parapsilosis*=2 e *C. krusei*=1), porém esses casos foram descartados da análise dos fatores de risco das infecções fúngicas invasivas. (LECCIONES e cols., 1992; ROTSTEIN, BROCK, ROBERTS, 1995; RAAD, 1998; ASCIOGLU e cols., 1999).

As leveduras foram os patógenos mais freqüentes como etiologia das IFI na nossa casuística. Dentre os 8 patógenos isolados em todas as IFI, 6 (75,0%) foram leveduras. Dentre as 6 leveduras isoladas, 5 (83,3%) eram espécies de *Candida* e dentre estas, 4 (80,0%) eram *Candida não-albicans* (*C. parapsilosis*=3; *C. lusitaniae*=1). Do mesmo modo, NUCCI e cols. (1998b), num estudo prospectivo de fungemias em três hospitais do Rio de Janeiro encontraram, em 33 candidemias identificadas, 28 (84,8%) causadas por espécies não-*albicans* (*C. tropicalis*=16; *C. parapsilosis*=6; *C. guilliermondii*=4; *C. lusitaniae*=1; *C. stellatoidea*=1);

também COLOMBO e cols. (1999), num estudo prospectivo, multicêntrico, em seis hospitais gerais das cidades de São Paulo e Rio de Janeiro, encontraram que 63% das 145 candidemias identificadas foram causadas por espécies não-*albicans* (*C. parapsilosis*=36; *C. tropicalis*=35; *C. rugosa*=7; *C. glabrata*=6). Por outro lado, COSTA e cols. (2000), num estudo prospectivo em um hospital terciário da cidade de São Paulo encontraram que, embora *C. parapsilosis* tivesse sido a espécie não-*albicans* mais freqüente (17,0%), 43 (50,0%) candidemias foram causadas por *C. albicans*. A diferença na freqüência relativa dos agentes etiológicos de candidemias também foi relatado por PFALLER e cols. (1998) que, num estudo prospectivo, multicêntrico, de vigilância de candidemias, coletaram informações sobre 306 episódios de candidemia e encontraram diferenças na distribuição das espécies de *Candida* entre Estados Unidos ( $n=203$ ), Canadá ( $n=61$ ) e América do Sul (Argentina, Brasil, Chile, Colômbia e Uruguai) ( $n=42$ ); nos Estados Unidos e no Canadá, 56,2% e 52,5%, respectivamente, das candidemias foram causadas por *C. albicans*, enquanto que na América do Sul, 40,5% das candidemias foram causadas por *C. albicans* e 38,1% por *C. parapsilosis*. É possível que a aderência às precauções universais possa ter influência nessas diferenças regionais na distribuição das etiologias de candidemias, como sugere o estudo caso-controle realizado por LEVIN e cols (1998) para investigação de um surto de 6 infecções da corrente sangüínea causadas por *C. parapsilosis* em pacientes com câncer hematológico ou receptores de TMO em um hospital terciário na cidade de São Paulo; neste estudo, os autores documentaram através de cariotipagem eletroforética, que dois trabalhadores da saúde tinham em suas mãos as mesmas cepas de *C. parapsilosis* que causaram infecção nos pacientes que eles haviam cuidado.

Entretanto, pacientes com doenças onco-hematológicas são diferentes de pacientes com outras doenças no que se refere à etiologia das infecções sangüíneas por *Candida*; FRASER e cols. (1992) analisaram retrospectivamente todas candidemias que ocorreram durante um ano em um hospital geral dos EUA; de 106 pacientes com candidemia, *C. albicans* foi a espécie mais freqüente (63%), seguida por *C. tropicalis* (17%), *C. glabrata* (13%), *C. parapsilosis* (6,5%) e *C. krusei* (0,9%). KOMSHIAN e cols. (1989) revisaram 135 casos de candidemia em pacientes com doenças oncológicas e não oncológicas; ao analisarem as causas de fungemia como um todo, encontraram *C. albicans* como a espécie mais comum (51%), mas *C. tropicalis* foi a mais freqüente nos pacientes com leucemia (57%). YAMAMURA e cols. (1999), num estudo

retrospectivo que avaliou 415 casos de candidemia em hospitais gerais do Canadá encontraram *C. albicans* em 286 casos (68,9%), *C. parapsilosis* em 43 (10,4%), *C. glabrata* em 34 (8,2%), *C. tropicalis* em 27 (6,5%) e outras espécies de *Candida* em 18 (4,3%) casos. Por outro lado VISCOLI et. al (1999) encontraram, num estudo prospectivo, *C. albicans* como agente de candidemia em 70% dos pacientes com tumores sólidos e em 36% dos pacientes com doenças onco-hematológicas, enquanto MARR e cols. (2000a), em um estudo prospectivo envolvendo receptores de TMO, encontrou *C. albicans* como agente isolado em 7% das candidemias diagnosticadas. A diferença na distribuição das espécies de *Candida* isoladas nos pacientes com doenças onco-hematológicas tem sido apontada como consequência do uso prolongado de antifúngicos em esquemas de profilaxia. No Brasil, pode haver uma associação entre esses fatores com menor aderência às precauções universais. (ALANGADEN e cols., 1994; SLAVIN e cols., 1995; EDWARDS e cols., 1997; LOPEZ-JIMENEZ e cols., 1997; LEWIS & KLEPSE, 1999; MORGENSTERN e cols., 1999; ROTSTEIN e cols., 1999; MARR e cols., 2000a; MARR e cols., 2000b; REX e cols., 2000).

As localizações topográficas das IFI estão relacionadas com suas etiologias. Assim, enquanto as leveduras são as principais causas de infecções sangüíneas, os fungos filamentosos, com especial destaque para *Aspergillus* spp., são os patógenos mais freqüentes nas pneumonias e sinusites em pacientes profundamente neutropênicos (PALMER, GREENBERG, SCHIFF, 1991; WALTER & BOWDEN, 1995; FRIDKIN & JARVIS, 1996; LORTHOLARY & DUPONT, 1997; YUEN e cols., 1997; RICHARDSON & KOKKI, 1998; WINGARD, 1999). No presente estudo foram diagnosticados 4 casos de sinusite e 2 casos de pneumonia fúngica possíveis. Embora não seja a localização topográfica mais comum, IFI nos seios da face pode ocorrer em receptores de TMO, causadas principalmente por fungos filamentosos, especialmente *Aspergillus* spp., *Mucor* spp. e *Rhizopus arrhizus*. As manifestações clínicas incluem envolvimento do SNC, com invasão e destruição óssea da base do crânio (BERTZ e cols., 1998). Em um estudo retrospectivo de 10 anos IWEN, RUPP, HINRICHS (1997) encontraram 17 casos de sinusite invasiva causadas por fungos, 11 (64,7%) causados por *Aspergillus flavus*, 3 (17,6%) causados por *Aspergillus* sp., 1 (5,9%) causado por *A. fumigatus*, 1 (5,9%) por *Rhizopus* sp. e 1 (5,9%) por *Alternaria* sp. A mortalidade encontrada foi 52,9%. Com relação à aspergilose pulmonar invasiva, IWEN e cols. (1993), numa revisão de 417 receptores de TMO, encontraram 8,7%



casos em receptores de enxerto alogênico e 4,9% em receptores de enxerto autólogo. VOGESER e cols. (1999), analisando resultados de 1187 necrópsias, encontraram que os pacientes com maior risco para ocorrência de aspergilose invasiva são receptores de transplante de órgãos sólidos, pacientes com doenças onco-hematológicas, receptores de TMO, pacientes com tumores sólidos e pacientes que fazem uso de corticoesteróides. A mortalidade da aspergilose pulmonar invasiva em indivíduos neutropênicos é da ordem de 95% (JANTUNEN e cols., 2000; PATTERSON e cols., 2000).

Diferentes esforços têm sido realizados no sentido de controlar a ocorrência de aspergilose pulmonar invasiva pós-TMO. WEBER e cols. (1990) descreveram, num estudo caso-controle controlado por autópsia que comparou a incidência de aspergilose pulmonar de entre dois períodos, um deles constituído por dois anos de reformas na estrutura do edifício, que durante o período de reforma a incidência de aspergilose pulmonar invasiva foi maior ( $P < 0,05$ ), mas a incidência de candidíase disseminada permaneceu inalterada. A admissão dos pacientes em quartos com filtros HEPA é uma medida eficaz e preconizada, especialmente para receptores de enxerto alogênico; quartos com sistema de ar equipados com filtros HEPA reduzem a contaminação ambiental com *Aspergillus* porém não excluem a possibilidade de ocorrência de doença por este fungo, especialmente em surtos (ROTSTEIN e cols., 1985; GIRARDIN e cols., 1994; RICHARDSON & KOKKI, 1998). Estas ocorrências podem estar relacionadas com outros aspectos de contaminação ambiental como sugerem ANAISSIE e cols. (2000b) que, ao analisarem o ar e a água dos banheiros, quartos e corredores de uma unidade de TMO, encontraram maiores concentrações de *Aspergillus* spp. nos banheiros dos pacientes do que em qualquer outro local. Análise por RAPD do perfil genômico das espécies de *Aspergillus* encontradas (ANAISSIE e cols., 2000a) demonstraram semelhança entre as cepas encontradas nos quartos e banheiros dos pacientes com aquelas encontradas na broncoscopia destes indivíduos.

No presente estudo sexo, idade e doença de base não foram relacionadas com a ocorrência de IFI (Tabela 6). ENGELS e cols. (1999) analisaram retrospectivamente 104 indivíduos que receberam enxerto alogênico ou autólogo por doenças de base que incluíam câncer hematológico ou de mama e encontraram que sexo ( $P=0,29$ ), idade ( $P=0,08$ ) e doença de base ( $P=0,05$ ) não



foram relacionados com maior ocorrência de infecções oportunistas. RIBAUD e cols. (1999) analisaram retrospectivamente 27 casos de aspergilose pulmonar invasiva pós-TMO e também encontraram que sexo ( $P=0,10$ ), idade ( $P=0,34$ ) e doença de base ( $0,06$ ) não estavam relacionados com ocorrência de infecção fúngica. Entretanto, GOODRICH e cols. (1991), num estudo retrospectivo de 1506 receptores de TMO alogênico ou autólogo, encontraram maior incidência de IFI em indivíduos idosos. No presente estudo não encontramos relação entre doença de base e infecção oportunista ( $P=0,284$ ); entretanto, os dados relatados por ENGELS e cols. (1999) e RIBAUD e cols. (1999), no que concerne à relação entre doença de base e incidência de IFI, estão muito próximos de apresentarem significância estatística ( $P=0,05$  e  $P=0,06$ , respectivamente), demonstrando que pode haver alguma relação entre essas variáveis. TEIRA e cols. (2000), embora não tenham envolvido receptores de TMO, avaliaram prospectivamente 244 pacientes com doenças onco-hematológicas e encontraram diferenças na positividade de hemoculturas de acordo com o tipo histológico, 5,8 bacteriemias por 1000 pacientes-dia com LMA, 5,0 bacteriemias por 1000 pacientes-dia com LMA refratária e 1,56 bacteriemias por 1000 pacientes-dia com LLA.

Na nossa casuística foram diagnosticadas 3 IFI possíveis até 30 dias antes do transplante, em 3 pacientes; todos esses pacientes foram tratados a partir do dia do diagnóstico, de modo que estavam fazendo uso de anfotericina B no dia do transplante e nos dias subseqüentes. Todos pacientes evoluíram bem e nenhum faleceu. A ocorrência de infecção fúngica invasiva prévia não tem sido considerada contra-indicação para TMO (CORDONNIER e cols., 1995). RICHARD e cols. (1993) relataram 8 casos de aspergilose pulmonar invasiva diagnosticados e tratados com antifúngicos até 30 dias antes do condicionamento; sete pacientes atingiram plena recuperação hematopoiética e um faleceu de sépsis por bactéria Gram negativa. BJERKE, MEYERS, BOWDEN (1994) acompanharam prospectivamente 15 pacientes com candidíase hepato-esplênica tratados com anfotericina B antes de receberem TMO alogênico; três (20%) pacientes morreram de IFI não causadas por *C. albicans*. Do mesmo modo, MARTINO e cols. (1994) relataram 4 casos de pacientes com IFI (aspergilose pulmonar=2; candidíase disseminada crônica=1 e pneumonia por *Pseudallescheria boydii*=1) que receberam tratamento com anfotericina B antes do TMO, não apresentaram sinais de reativação das infecções fúngicas durante o período de aplasia pré-enxertia e obtiveram cura completa das doenças que motivaram

o TMO. Também MICHAILOV e cols. (1996) relataram sete casos de pacientes com leucemia e aspergilose pulmonar invasiva tratados antes do condicionamento e com evolução satisfatória após TMO autólogo. OFFNER e cols (1998), entretanto, num estudo retrospectivo, multicêntrico, envolvendo 48 pacientes com aspergilose invasiva provada ou possível diagnosticada antes do transplante, encontraram mortalidade de 88%, superior àquela encontrada nos pacientes com aspergilose invasiva diagnosticadas pós-TMO nos mesmos centros (48%) ( $P < 0,01$ ).

Os receptores de enxerto alogênico permaneceram uma mediana de 35 (Mín=15; Máx=95) dias internados, enquanto que a mediana da permanência dos receptores de enxerto autólogo foi 23 dias (Mín=9; Máx=55) ( $P < 0,001$ ); o tempo de internação mais prolongado, entretanto, não esteve relacionado a maior ocorrência de infecção fúngica invasiva ( $p=1,000$ ). Os estudos de ABI-SAID e cols. (1997) e ENGELS e cols. (1999), que analisaram a permanência hospitalar como fator de risco para IFI também não demonstraram relação entre este fator e ocorrência de IFI, provavelmente porque durante o período em que ficam internados, os receptores de TMO recebem profilaxia anti-fúngica com fluconazol e, pelo menos os receptores de enxertos alogênicos, permanecem em quartos privativos equipados com filtro HEPA (MOONEY, REEVES, LARSON, 1993; SERODY & SHEA, 1997; DYKEWICZ, 1999; DYKEWICZ & KAPLAN, 2000).

Embora em nossa casuística tenha havido relação entre o número total de células transplantadas e falência de enxertia nos receptores de enxerto alogênico ( $P=0,030$ ) e falência de enxertia e duração da neutropenia ( $P < 0,001$ ), não houve relação entre o número de células nucleadas transplantadas com a ocorrência de IFI ( $P=0,190$ ), nem entre falência de enxertia e ocorrência de IFI nesses pacientes ( $P=1,000$ ). Esses dados, entretanto, não são os mesmos que aqueles encontrados na literatura, que dão conta que falência de enxertia está relacionada a maior incidência de IFI devido ao período de neutropenia mais prolongado (STORB, WEIDEN, THOMAS, 1976; WINGARD, 1999). SCHMIDT e cols. (1991), ao analisarem 103 necrópsias de receptores de TMO, encontraram retransplante e falência de TMO como fatores de risco para IFI. MORRISON, HAAKE, WEISDORF (1994) analisaram uma série consecutiva de 1186 receptores de TMO e encontraram enxerto alogênico, soropositividade para CMV e retardo da enxertia como fatores independentes para ocorrência de IFI. Existem poucos estudos que

relacionaram especificamente número de células CD34+ transplantadas como fatores de risco para IFI em receptores de TMO. NACHBAUR e cols. (1997) realizaram 28 transplantes autólogos em pacientes com doenças onco-hematológicas de baixa malignidade ou tumores sólidos utilizando enxertos com baixo número de células CD34+, tendo encontrado 5 casos de infecções oportunistas, 3 (11%) IFI em pulmão e 2 infecções por *Cryptosporidium parvum*. SEROPIAN e cols. (1999) realizaram um estudo retrospectivo de 100 pacientes com doença de Hodgkin ou linfoma não-Hodgkin tratados com TMO autólogo e quimioterapia em alta dose e encontraram, em análise multivariada, que o risco de bacteriemias estava associado somente com o número de células CD34+ infundidas ( $P=0,046$ ). MATSUDA e cols. (1998) estudaram prospectivamente 5 crianças que realizaram TMO alogênico não relacionado com depleção de células CD34+ e encontraram, a despeito da redução de rejeição e da ocorrência de DECH, que reativação de CMV ocorreu em 4 (80,0%) casos e reativação de HHV-6 ocorreu em 2 (40%) crianças. Além destes trabalhos, SKINNER e cols. (1986), num estudo retrospectivo, analisaram 14 crianças que receberam enxerto alogênico depletado de linfócitos T; todos pacientes desenvolveram infecções oportunistas, sendo 21 IFI. PIRSCH & MAKI (1986) revisaram infecções oportunistas em 22 adultos que receberam enxerto alogênico HLA idêntico sem depleção de células T e 21 que receberam enxerto alogênico HLA não relacionado com depleção de células T; pacientes com enxerto não relacionado depletados de células T tiveram maior taxa de bacteriemias ( $p=0,05$ ) e IFI ( $p<0,001$ ). MINOR e cols. (1989) relataram seis casos de infecção por *Fusarium* sp. que ocorreram em receptores de enxerto alogênico depletados de células T. O uso de enxertos depletados de células-T está associado ao retardo de enxertia, granulocitopenia mais prolongada e linfopenia mais grave o que, embora diminua o risco de DECH, constitui fator de risco para desenvolvimento de infecções oportunistas (WALTER & BOWDEN, 1995; DYKEWICZ & KAPLAN, 2000. Nesses estudos foram comparados enxertos tratados com anticorpos anti-linfócitos com enxertos não tratados. Na nossa casuística, entretanto, esta variável não foi controlada.

Na análise univariada, a proporção de indivíduos que usaram SVD e tiveram IFI (73,3%) foi maior que a de indivíduos que não tiveram IFI (44,0%), porém esta diferença não atingiu o nível de significância estatística ( $P=0,051$ ;  $OR=3,50$  [ $IC95\%=0,94-14,12$ ]). Do mesmo modo, necessidade de uso de VM foi maior entre os pacientes que apresentaram IFI (26,7%) do que

entre aqueles sem IFI (9,0%), com valor de P próximo da significância estatística, porém sem atingi-la ( $P=0,066$ ;  $OR=3,68$  [ $IC95\%=0,79-16,43$ ]). Na análise multivariada estes procedimentos não se confirmaram como fatores de risco independentes para IFI, provavelmente porque estão relacionados à maior gravidade do paciente, uma vez que fazem parte da assistência ao paciente crítico. BROSS e cols. (1989) realizaram um estudo caso-controle e encontraram, através de análise de regressão logística, candidúria ( $OR=27,0$ ); CVC ( $OR=26,4$ ); emprego de dois ou mais antibióticos ( $OR=25,1$ ); azotemia ( $OR=22,1$ ); transferência de outro hospital ( $OR=21,3$ ); SVD ( $OR=13,0$ ) e diarreia ( $OR=10,2$ ) como fatores de risco independentes para candidemia em pacientes com leucemia aguda não receptores de TMO.

O uso de corticoesteróides em dose imunossupressora não foi homogêneo entre os pacientes, pois somente receptores de enxerto alogênico fizeram uso desta medicação. Dentre os 12 receptores de enxerto alogênico que desenvolveram IFI, 2 (16,7%) (1 fungemia [*C. parapsilosis*] e 1 sinusite) haviam feito uso de corticoesteróide antes da ocorrência de IFI, proporção semelhante àquela dos receptores de enxerto alogênico que fizeram uso de corticoesteróide em dose imunossupressora e não desenvolveram IFI (14,5%) ( $P=0,656$ ;  $OR=1,38$  [ $IC95\%=0,18-8,41$ ]). No estudo retrospectivo que ABI-SAID e cols. (1997) realizaram, entretanto, terapia com corticoesteróides foi fator de risco independente para candidemia por *C. krusei* ( $OR=2,63$  [ $IC95\%=1,05-6,57$ ]) e *C. tropicalis* ( $OR=2,20$  [ $IC95\%=1,37-3,55$ ]), enquanto que não usar corticoesteróide foi fator protetor para candidemia por *C. parapsilosis* ( $OR=0,58$  [ $IC95\%=0,34-0,97$ ]). No estudo retrospectivo para avaliação dos fatores de risco para aspergilose invasiva pós-TMO de RIBAUD e cols. (1999), a dose cumulativa de metil-prednisolona foi fator de risco independente para ocorrência de aspergilose invasiva ( $P=0,01$ ). O pequeno número de pacientes que usaram corticoesteróides e o fato de serem somente receptores de enxerto alogênico com DECH pode explicar a diferença encontrada entre os dados de nossa casuística e os relatados na literatura.

Com relação à mucosite, embora a diferença de sua ocorrência ( $P=0,098$ ) e duração ( $P=0,069$ ) não tenham atingido significância estatística nos pacientes avaliados, esta complicação ocorreu em maior proporção e duração entre os receptores de enxerto alogênico. A ocorrência e a duração da mucosite são maiores nos receptores de enxerto alogênico devido à citotoxicidade do

condicionamento que estes pacientes recebem (EPSTEIN & SCHUBERT, 1999; WINGARD, 1999a). Entre os receptores de enxerto alogênico que tiveram IFI, a duração da mucosite foi mais prolongada (MD=12,5dias; Mín=8; Máx=22) do que entre os pacientes sem IFI (MD = 8dias; Mín=3; Máx=38), porém também sem atingir significância estatística ( $P=0,064$ ); no estudo de JANTUNEN e cols. (1997) a duração da mucosite também não atingiu diferença estatisticamente significativa, embora tenha sido maior entre pacientes com IFI. ENGELS e cols. (1999) encontraram que pacientes que tiveram mucosite não apresentaram mais infecção bacteriana, viral ou fúngica que aqueles que cursaram sem mucosite ( $P=0,10$ ).

Receptores de enxerto alogênico fizeram uso de NP em maior proporção que os receptores de enxerto autólogo ( $P=0,004$ ); a mediana de dias de uso, porém, foi semelhante entre os receptores de enxerto alogênico (MD=11; Mín=2; Máx=39) e autólogos (MD=9; Mín=7; Máx=33) ( $P=0,820$ ). Entretanto, o uso ( $P=0,499$ ; OR=2,31 [IC95=0,42-16,58]) e a duração da NP ( $P=0,188$ ) foram semelhantes entre receptores de enxerto alogênico que tiveram IFI e não tiveram IFI. A NP tem sido referida como fator de risco para IFI em receptores de TMO (FRIDKIN & JARVIS, 1996; SERODY & SHEA, 1997; RAAD, 1998). NOLLA (1999), num estudo prospectivo e multicêntrico envolvendo pacientes de terapia intensiva não neutropênicos demonstrou, através de análise multivariada, que NP ( $p<0,003$ ) e hemodiálise ( $p<0,05$ ) foram fatores de risco independentes para IFI. A NP administrada aos receptores de TMO durante o período de aplasia pré-enxertia na vigência de mucosite graus 2, 3 ou 4, quando o paciente está impossibilitado de se alimentar por via oral, fornece substrato energético e lipídios, fundamentais para a reprodução e crescimento da célula fúngica. Entretanto, LENSSSEN e cols. (1998) estudaram prospectivamente 512 receptores de TMO alogênico ou autólogo e não encontraram associação entre bacteriemia ou fungemia e lipídio intravenoso ( $p=0,95$ ), assim como os trabalhos de JANTUNEN e cols. (1997), ABI-SAID e cols. (1997) e ENGELS e cols. (1999) não puderam relacionar NP com IFI, provavelmente porque seu uso está atrelado à ocorrência de mucosite graus 3 ou 4. De modo contrário NOLLA (1999), num estudo prospectivo envolvendo pacientes não neutropênicos em terapia intensiva, encontrou que NP foi fator de risco independente para ocorrência de IFI ( $P=0,003$ ), o que sugere uma maior importância da NP entre indivíduos não-neutropênicos do que entre neutropênicos como fator de risco independente para IFI.



Em nosso estudo, a neutropenia prolongada foi relacionada com aumento na frequência de IFI nos receptores de enxerto alogênico ( $P=0,035$ ). A neutropenia prolongada tem sido reconhecida como um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de IFI, uma vez que os neutrófilos constituem a primeira linha de defesa à agressão dos microrganismos (WARNOCK, 1998). Num estudo retrospectivo, WILEY e cols. (1990) encontraram duração da neutropenia em pacientes com leucemia aguda que receberam TMO como fator de risco independente para IFI após análise multivariada. Com relação a pacientes neutropênicos, NUCCI e cols. (1995), num estudo prospectivo de 8 anos, analisaram 30 infecções fúngicas e encontraram presença de CVC, neutropenia profunda prolongada, uso de corticoesteróides, bacteriemia por Gram positivos e idade jovem como fatores de risco independentes para IFI. KRCMERY e cols. (1998), ao analisarem fungemias causadas por *C. parapsilosis* durante 10 anos num centro para tratamento de câncer, encontraram terapia prévia com antibacterianos, neutropenia e profilaxia com azólicos como fatores de risco independentes para candidemia. KARABINIS e cols. (1988) realizaram um estudo caso-controle em pacientes com câncer e encontraram neutropenia e CVC como fatores de risco independentes para candidemia. PAGANO e cols. (1999), num estudo retrospectivo que analisou 76 episódios de candidemia em 73 pacientes com doenças hematológicas, demonstraram que candidemia ocorreu principalmente durante a aplasia em pacientes refratários à quimioterapia; o pareamento com controles demonstrou, em análise univariada, que colonização com espécies de *Candida*, profilaxia com antimicótico, presença de CVC, neutropenia leve e uso de glicopeptídeo aumentou o risco para candidemia. SEROPIAN e cols. (1999) analisaram 100 receptores de TMO e demonstraram, através de regressão logística multivariada, que somente duração da neutropenia estava associada a infecção. Com relação a pacientes neutropênicos não receptores de TMO, VISCOLI e cols. (1999), numa análise de 249 episódios de candidemia em pacientes com leucemia aguda, encontraram neutropenia significativamente associada com candidemia não-*albicans* na análise multivariada, enquanto que ABI-SAID e cols. (1999), avaliando retrospectivamente os casos de candidemia ocorridos durante 5 anos num hospital para tratamento de câncer nos Estados Unidos, encontraram que neutropenia foi fator preditor de candidemia por *C. tropicalis* ( $OR=3,69$  [ $IC95\%=2,20-6,19$ ]) e *C. krusei* ( $OR=6,98$  [ $IC95\%=2,02-24,17$ ]), enquanto não ter neutropenia ( $OR=0,57$  [ $IC95\%=0,35-0,93$ ]) protegeu de candidemia por *C. parapsilosis*. Além destes, COLOMBO & NUCCI (2000), numa análise de 270 candidemias ocorridas em dois hospitais de

nível terciário no Brasil, identificaram 29 episódios de candidemia na vigência de uso de antifúngico e na análise multivariada, somente neutropenia (OR=6,26) e exposição maciça a antibióticos (OR=2,79) estiveram associadas aos episódios de candidemia secundária.

A ocorrência de DECH não aumentou o risco para o desenvolvimento de IFI em nossa casuística (P=0,242), do mesmo modo que no estudo de ENGELS e cols. (1999) (P=0,57). Entretanto, no trabalho de JANTUNEN e cols. (1997), DECH aguda graus 3 ou 4 foi fator de risco para ocorrência de IFI (P=0,03), enquanto que no estudo de RIBAUD e cols (1999), DECH aguda graus 2, 3 ou 4 foi fator de risco para aspergilose pulmonar invasiva (P=0,007). Na ocorrência da DECH, as células da medula enxertada reconhecem aloantígenos do receptor como estranhos e passam a atacá-los, levando à destruição celular. A doença é tanto mais grave quanto maior o número de órgãos atingidos e a graduação clínica fornece uma idéia do desarranjo imunológico existente. DECH de qualquer grau pode favorecer a ocorrência de processos infecciosos. O aumento do risco de desenvolvimento de IFI na vigência de DECH ocorre pelo profundo desequilíbrio do sistema imunológico que esta doença causa, acarretando intensa imunodepressão. O tratamento é realizado com imunopressores, principalmente corticoesteróides, o que agrava ainda mais o estado de imunossupressão do paciente e potencializa o desenvolvimento de processos infecciosos por dificultar a resposta do paciente à agressão dos microrganismos (MEYERS, 1986; PAULIN e cols., 1987; ALLAN e cols., 1988; SCHMEISER e cols., 1989; GOODRICH e cols., 1991; O'DONNELL e cols., 1994; SAYER e cols., 1994; JANTUNEN e cols. 1997; MEYERS, 1990; SPARRELID e cols., 1998; VIGORITO e cols., 1998; JANTUNEN e cols., 2000).

Embora tenham utilidade em reduzir o tempo de neutropenia, o uso de FEC não protegeu receptores de enxerto alogênico de desenvolverem IFI, nem com relação ao número de pacientes que fizeram uso (P=1,000) nem com relação ao tempo de uso (P=0,612; OR=Indefinido). Uma vez que não existem dados que demonstrem sua eficácia na prevenção de processos infecciosos bacterianos ou fúngicos, a Sociedade Americana de Oncologia Clínica recomenda o uso terapêutico de fatores estimulantes de crescimento de colônias somente quando existe risco de sepse (AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, 1994). Entretanto, NEMUNAITIS (1999) realizou um estudo prospectivo no qual pacientes com duas ou mais hemoculturas



positivas para *C. albicans* ou infecção profunda provada em outro local que não trato gastrointestinal receberam fator estimulante de crescimento de colônias de macrófagos (M-CSF), tendo encontrado maior sobrevida entre pacientes com índice de desempenho >20% e infecção por *Candida* que receberam M-CSF do que os que não a receberam ( $P<0,05$ ), porém sem diferença na sobrevida nos pacientes com índice de desempenho  $\leq 20\%$ , sugerindo que investigações em estudos prospectivos e randomizados utilizando M-CSF ou outras citocinas devam ser realizados.

Nosso estudo não foi capaz de demonstrar fatores de risco para o desenvolvimento de IFI entre receptores de enxerto autólogo, provavelmente pelo pequeno número de pacientes avaliados. Ocorrência ( $P=0,546$ ) e duração ( $P=0,763$ ) de mucosite, duração da NP ( $P=0,431$ ) e duração da neutropenia ( $P=0,251$ ) não foram maiores nos receptores de enxerto autólogo com IFI do que naqueles sem esta complicação. O único dos fatores de risco estudados nos receptores de enxerto autólogo que apresentou maior frequência entre os pacientes que tiveram IFI foi colonização fúngica antecedendo a infecção, porém sem diferença estatisticamente significativa ( $P=0,061$ ). Os três pacientes do grupo de receptores de enxerto autólogo que desenvolveram IFI haviam recebido FEC, sem diferença com relação à proporção de indivíduos que utilizaram FEC e não desenvolveram IFI (85,7%) ( $P=1,000$ ).

A colonização prévia por fungo não foi fator de risco para ocorrência de IFI entre receptores de enxerto alogênico ( $P=0,763$ ); entre receptores de enxerto autólogo, 66,7% dos pacientes com IFI eram previamente colonizados por fungos, enquanto que 9,5% dos indivíduos sem IFI tinham colonização anterior com fungos; esta diferença, entretanto, não atingiu significância estatística ( $P=0,061$ ; OR=19,00 [IC95%=0,75-1006,26]. GOZDASOGLU e cols. (1999) analisaram prospectivamente 52 crianças com leucemia aguda ou linfoma durante o período de indução e encontraram 69,2% de colonização com *C. albicans* mas apenas 3 (5,8%) IFI, duas por *C. albicans* e 1 por *Aspergillus* sp., não tendo sido possível demonstrar a associação entre colonização prévia e infecção. Outros autores, entretanto, demonstraram, em análises de regressão logística, que colonização prévia pode ser fator de risco para ocorrência de IFI (SCHWARTZ e cols., 1984; BROSS e cols., 1989; WEY e cols., 1989; WILEY e cols., 1990; RICHET e cols., 1991). Embora façam parte da flora endógena, *Candida* spp. podem entrar na

corrente circulatória através de uma superfície mucosa rompida e acometer órgãos à distância (TOLLEMAR e cols., 1999). MARR e cols. (2000a) conduziram um seguimento de longo prazo em 300 pacientes que fizeram uso de fluconazol ou placebo por 75 dias pós-TMO e a análise após 8 anos de seguimento mostrou que os pacientes que receberam profilaxia antifúngica tiveram redução na incidência de IFI por *Candida* ( $p<0,001$ ) e na incidência de DECH intestinal ( $p=0,020$ ), provavelmente devido à diminuição de estímulo antigênico conseqüente à redução da colonização fúngica do TGI, com repercussão na mortalidade precoce ( $p=0,001$ ) e na mortalidade tardia ( $p=0,007$ ).

Embora não tenha sido fator de risco para IFI ( $P=0,592$ ), uso de antibióticos esteve relacionado à ocorrência de colonização fúngica ( $P=0,016$ ). Como salientado anteriormente neste estudo, existe uma tendência de que colonização fúngica prévia possa ser relacionada com IFI em receptores de enxerto autólogo, sem significância estatística. KARABINIS e cols. (1988) realizaram um estudo caso-controle em pacientes com câncer no qual a duração da antibioticoterapia foi o fator de risco independente para ocorrência de IFI. Na análise de 270 candidemias ocorridas em dois hospitais de nível terciário no Brasil conduzida por COLOMBO & NUCCI (2000), somente neutropenia ( $OR=6,26$ ) e exposição maciça a antibióticos ( $OR=2,79$ ) foram fatores de risco independentes associadas a episódios de candidemia secundária.

Na análise multivariada, os fatores de risco independentes para ocorrência de IFI foram duração da neutropenia ( $P<0,001$ ;  $OR=1,17$  [IC95%=1,04-1,24]) e a não realização de ICT no condicionamento, que agiu como fator protetor para ocorrência de IFI ( $P=0,021$ ;  $OR=0,16$  [IC95%=0,03-0,76])

A duração da neutropenia foi relatada como FR independente para IFI em diversos trabalhos. MOSSAD e cols. (1996) revisaram 219 pacientes que receberam enxerto autólogo para ocorrência de IO e encontraram relação direta entre maior duração de neutropenia com ocorrência de IO. No trabalho de NOSANCHUK e cols. (1996) foram revisados 56 receptores de enxerto autólogo e, em modelo de análise multivariada, os autores encontraram duração da neutropenia associada com IO ( $p=0,006$ ). ELISHOOV e cols. (1998), num estudo prospectivo envolvendo 242 receptores de TMO, encontraram incidência maior de septicemia durante períodos de neutropenia do que em períodos de não neutropenia. ENGELS e cols. (1999) revisaram 104

receptores de enxerto alogênico (N=53) ou autólogo (N=51) e encontraram neutropenia como um dos fatores de risco mais fortemente associados à IFI (P=0,001).

Por outro lado, GOODRICH e cols. (1991), num estudo retrospectivo de 1506 TMO, identificaram idade, DECH aguda e doador não aparentado como fatores de risco independentes para IFI. SAYER e cols. (1994), numa análise retrospectiva de 147 receptores de TMO alogênico encontraram, através de análise multivariada, que pacientes que receberam metilprednisolona tiveram maior risco de IO durante o período pós-TMO precoce. JANTUNEN e cols. (1997), em um estudo retrospectivo envolvendo receptores de TMO alogênico ou autólogo encontraram doador não aparentado e SMD como fatores de risco independentes para ocorrência de IFI. KLINGSPOR e cols. (1996), num estudo retrospectivo de receptores de TMO alogênico, encontraram doador não aparentado, doador com sorologia positiva para o vírus do herpes simples e sorologia positiva para *Candida* antes do TMO como fatores de risco para IFI em análise univariada.

Mesmo assim, em pacientes com câncer, a duração da neutropenia foi relatada como FR independente para IFI. KOMSHIAN e cols. (1989) realizaram um estudo retrospectivo que envolveu 135 casos de candidemia entre pacientes com doenças oncológicas e não oncológicas, no qual a quimioterapia e a neutropenia foram os fatores de risco independentes para candidemia entre os pacientes com doenças malignas hematológicas. RICHET e cols. (1991) analisaram retrospectivamente pacientes com LLA e encontraram bacteriemia prévia, neutropenia por mais de 15 dias, febre por mais de 10 dias, administração de antibacterianos por mais de 15 dias, tratamento com múltiplos agentes antibacterianos e alta concentração de *Candida* nas fezes como significativos para ocorrência de candidemia em análise univariada e uso de vancomicina na regressão logística. BLUMBERG & REBOLI (1996), num estudo retrospectivo de todos os pacientes com doenças malignas hematológicas que desenvolveram candidemia durante a neutropenia da indução, encontraram que entre os pacientes com candidemia secundária houve uma tendência para neutropenia prolongada previamente à infecção (p=0,069), mas sem fatores de risco específicos para candidemia. PAGANO e cols. (1999), num estudo retrospectivo, envolvendo pacientes neutropênicos, analisaram 76 episódios de candidemia e verificaram que em 86% dos episódios os pacientes tinham contagem de neutrófilos abaixo de  $1000/\text{mm}^3$  antes do

diagnóstico de candidemia por uma média de tempo de 13 dias e que em 70% dos episódios os pacientes estavam neutropênicos no momento do diagnóstico microbiológico de candidemia. O estudo caso controle demonstrou que colonização com espécies de *Candida*, profilaxia com antimicótico, presença de cateter venoso central, neutropenia e uso de glicopeptídeo aumentaram o risco para candidemia, na análise univariada. Na análise de regressão multivariada, apenas colonização com espécies de *Candida* e tratamento anterior com glicopeptídeo estiveram associados com aumento significativo de risco.

Com relação à colonização por fungos, a análise univariada mostrou que a presença de SVD ( $P=0,003$ ;  $OR=3,24$  [IC95%=1,41-7,51]) e o uso de antibióticos ( $P=0,016$ ;  $OR=não$  definido) além da duração da nutrição parenteral ( $P=0,018$ ) foram fatores de risco para sua ocorrência. Na análise multivariada, entretanto, a não ocorrência de mucosite ( $P=0,034$   $OR=0,13$  [IC95%=0,02-0,86]) permaneceu como fator protetor de colonização por fungos, enquanto que a duração da mucosite ( $P=0,014$ ;  $OR=1,11$  [IC95%=1,02-1,21]) permaneceu como fator de risco para sua ocorrência. No estudo de PAGANO e cols. (1999), colonização com espécies de *Candida* foi fator de risco para candidemia, em análise univariada.

A mortalidade avaliada no dia da saída do paciente da internação do transplante foi 17,4%, sem diferença estatisticamente significativa entre receptores de enxerto alogênico (16,5%) e autólogo (20,8%) ( $P=0,762$ ), do mesmo modo que a mortalidade avaliada no dia +100, 20,9% para receptores de enxerto alogênico e 25,0% para receptores de enxerto autólogo ( $P=0,875$ ). A mortalidade entre receptores de enxerto autólogo está maior do que média de 5,0% relatada pela literatura (GRATWOHL e cols, 1998), devendo ser entendida como um viés de observação, pelo baixo número de transplantes autólogos incluídos na nossa casuística (erro  $\beta$ ).

Os fatores de risco para o óbito identificados em análise univariada foram ocorrência de doença veno-oclusiva ( $P=0,003$ ;  $OR=36,15$  [IC95%=3,57-887,31]), duração da neutropenia ( $P=0,027$ ) e DECH aguda ( $P=0,005$ ;  $OR=12,12$  [IC95%=1,77-103,07]); além destes, presença de ventilação mecânica ( $P<0,001$ ) e utilização de NP ( $P=0,034$ ) foram relacionados com o óbito. A proporção de pacientes que realizaram hemodiálise e morreram (10,0%) também foi maior do que de pacientes que realizaram hemodiálise e não morreram (1,1%), mas sem atingir

significância estatística ( $P=0,078$ ). Na análise multivariada, ventilação mecânica elevou em 173,87 vezes o risco de morte, enquanto que a não ocorrência de DECH teve efeito protetor com relação ao óbito ( $P=0,046$ ;  $OR=0,90$  [IC95%=0,01-0,96]). KIRK JR. e cols. (1988) encontraram, através de análise multivariada, que sexo masculino, ICT no condicionamento, uso de sulfametoxazole/trimetoprim e mucosite ou diarreia foram preditores de diminuição da sobrevida em pacientes com IFI. No estudo de VISCOLI e cols. (1999), a mortalidade em indivíduos com candidemia foi associada a idade maior e gravidade da doença de base; entre os pacientes com doenças onco-hematológicas, TMO alogênico, choque séptico e falta de profilaxia antifúngica também foram associados a maior mortalidade. NUCCI e cols. (1998b) encontraram, em um estudo prospectivo envolvendo 54 pacientes com câncer, que indivíduos idosos, persistência da neutropenia e baixo índice de desempenho foram fatores de risco independentes para morte.

A mortalidade atribuível à IFI nos pacientes avaliados na saída da internação do transplante foi 20,0% [IC95%=14-33], sem diferença estatisticamente significativa entre a mortalidade dos casos e a dos controles ( $P=0,39$ ;  $RR=2,5$  [IC95%=0,57-10,93]). PANNUTI e cols. (1992), num estudo caso-controle pareado, encontraram 61,8% de mortalidade atribuível a pneumonia complicando TMO alogênico até 30 dias, sem entretanto fazer distinção entre bacteriana, fúngica, viral ou outra etiologia. RAMALHO (1998), em um estudo prospectivo de candidemias ocorridas num hospital geral de atendimento de nível terciário na cidade de São Paulo, relata uma mortalidade atribuível a candidemia hospitalar de 37,3%

Análise de sobrevida através do *log-rank test* demonstrou não haver diferença na sobrevida precoce entre pacientes com e sem IFI ( $P=0,173$ ), confirmando a análise de mortalidade atribuível.



Nosso trabalho demonstrou, através de análise multivariada, que a duração prolongada da neutropenia agiu como fator de risco independente para ocorrência de IFI, enquanto que a não realização de ICT no condicionamento agiu como fator de proteção ao desenvolvimento desta complicação infecciosa em receptores de enxerto alogênico no período pós-TMO imediato. Trata-se do primeiro trabalho brasileiro que estuda especificamente fatores de risco para IFI em receptores de TMO, utilizando critérios diagnósticos validados para pacientes imunossuprimidos.

Também estudamos os fatores de risco para colonização fúngica e demonstramos, também em análise multivariada, que a não ocorrência de mucosite agiu como fator de proteção à colonização, enquanto que a mucosite prolongada agiu como fator de risco independente para que o paciente apresentasse colonização por fungos.

Além disso, utilizando os mesmos critérios de IFI validados para pacientes imunossuprimidos, demonstramos através de um estudo caso-controle pareado que, embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa na mortalidade entre os pacientes com e sem infecção fúngica, houve um incremento na mortalidade da ordem de 20 pontos percentuais, atribuíveis à IFI.

Entretanto constatamos, também, que 46,7% das infecções diagnosticadas na nossa casuística não tiveram confirmação microbiológica. Esperamos poder, com esse dado, estimular o aprimoramento do diagnóstico etiológico das IFI nos receptores de TMO no HC-UNICAMP, tanto pela inclusão sistemática da avaliação tomográfica precoce na rotina de investigação dos pacientes quanto através da introdução de diagnóstico por detecção de antígenos.

Além disso, esperamos que este estudo possa servir como ponto de partida para estudos prospectivos de longo prazo que possam avaliar de forma sistemática o risco de desenvolvimento de infecções fúngicas invasivas entre os pacientes atendidos na unidade de TMO do HC-UNICAMP, tanto os riscos intrinsecamente relacionados a este grupo de pacientes quanto aqueles relacionados à contaminação ambiental.

As limitações deste estudo são: o desenho retrospectivo, que pode ter influenciado na acurácia dos dados; a classificação da mucosite não ter sido realizada sempre pela mesma pessoa, o que pode inserir diversidade de critério na avaliação de sua duração e grau; o pequeno número de receptores de enxerto autólogo, o que pode ter inserido erro  $\beta$  nas análises estatísticas desse grupo; a não realização sistemática de necrópsia, motivo pelo qual não nos é permitido assegurar que, de fato, todos os pacientes que morreram e que haviam sido classificados como livres de infecção fúngica não tinham esta complicação.



## *6. Conclusões*

- 6.1. A frequência de infecção fúngica invasiva nos receptores de transplante de medula óssea na Unidade de TMO do Hospital das Clínicas da Unicamp foi 13,0% (13,2% para receptores de enxerto alogênico e 12,5% para receptores de enxerto autólogo);
- 6.2. Os fatores de risco para infecção fúngica invasiva nos receptores de enxerto alogênico, identificados em análise multivariada, foram duração da neutropenia e realização de irradiação corporal total no condicionamento. Não foi possível estabelecer fatores de risco independentes para IFI entre receptores de enxerto autólogo;
- 6.3. Entre as infecções fúngicas invasivas com patógeno identificado, 62,5% foram causadas por *Candida* spp. e 25,0% por *Fusarium* sp. *Candida parapsilosis* foi correspondeu a 60,0% das espécies de *Candida* isoladas;
- 6.4. A mortalidade atribuível à infecção fúngica invasiva foi 20,0%;
- 6.5. Colonização por fungos ocorreu em 52,7% dos receptores de enxerto alogênico e em 16,7% dos receptores de enxerto autólogo.

## *7. Summary*

Bone marrow transplant (BMT) recipients are at high risk for developing invasive fungal infections. Deep and prolonged immunosuppression have been associated conditions to increase the number of invasive fungal infections in this population.

The study of the local and specific epidemiology of these immunosuppressive patients has been an important issue for the treatment and application of preventive measures to reduce the risk of infections. The aim of this study was to evaluate the epidemiology of fungal infections in patients hospitalized in the BMT unit of the Hospital das Clínicas-UNICAMP. Diagnose of invasive fungal infections were made according to the EORTC/NIID criteria. One hundred and fifteen BMT patients, 91 allogenic and 24 autologous recipients were evaluated. Fifteen invasive fungal infections were detected and 8 (53.3%) had microbiological identification of the pathogens. Fungemia (n=8) and sinusitis (n=4) were the most prevalent fungal infections in our study.

Five (62.5%) invasive fungal infections were caused by *Candida* spp. (*C. parapsilosis*=3) and two (25.0%) by *Fusarium* sp. Fifty-two (45.2%) patients had fungal colonization. Fungal colonization was more frequent in allogeneic BMT recipients (52.7%) than in autologous recipients (16.7%) (P=0.003).

Independent risk factors for invasive fungal infections in allogeneic recipients, identified by multivariate analysis, were prolonged neutropenia (p<0.001) and total body irradiation in the conditioning regimen (P=0.021). The attributable mortality due to fungal infection was 20.0%. There was no difference in survival between patients with or without deep fungal infections (P=0.173).



## *8. Referências Bibliográficas*

- ABI-SAID D; ANAISSIE E; UZUM O; RAAD I; PINZCOWSKI H; VARTIVARIAN S  
- The Epidemiology of Hematogenous Candidiasis Caused by Different *Candida* Species. **Clin Infect Dis** 24:1122-8, 1997.
- ALANGADEN G; CHANDRASEKAR PH; BAILEY E; KHALIQ Y - Antifungal Prophylaxis with Low-Dose Fluconazole During Bone Marrow Transplantation. The Bone Marrow Transplantation Team. **Blood Marrow Transplant** 14(6):919-24, 1994.
- ALLAN BT; PATTON D; RAMSEY NK; DAY DL - Pulmonary Fungal Infections After Bone Marrow Transplantation. **Pediatr Radiol** 18(2):118-22, 1988.
- AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY - Recommendations for the Use of Hematopoietic Colony-Stimulating Factors: Evidence-Based, Clinical Practice Guidelines. **J Clin Oncol** 12:2471-508, 1994.
- ANAISSIE E; BODEY GP; KANTARJIAN H; RO J; VARTIVARIAN SE; HOPFER R; HOY J; ROLSTON K - New Spectrum of Fungal Infections in Patients with Cancer. **Rev Infect Dis** 11(3):369-78, 1989.
- ANAISSIE E; KANTARJIAN H; RO J; HOPFER R; ROLSTON K; FAINSTEIN V; BODEY G - The Emerging Role of *Fusarium* Infections in Patients with Cancer. **Medicine (Baltimore)** 67(2):77-83, 1988.
- ANAISSIE EJ; STRATTON SL; REX JH; WALSH TJ - Hospital Water as the Source of Aspergillosis: Evidence for Possible Nosocomial Transmission. **Abstracts of the 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, pg. 375, 2000a.
- ANAISSIE EJ; STRATTON SL; SUMMERBELL RC; REX JH; WALSH TJ - Pathogenic *Aspergillus* Species Recovered From a Hospital Water System: a Three-Year Prospective Study. **Abstracts of the 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, pg. 375, 2000b.
- ARMITAGE JO - Bone Marrow Transplantation. **N Engl J Med** 330:827-838, 1994.

- ASCIOGLU S; DE PAUW B; BENNET JE; BILLE J; CROKAERT F; DENNING DW; DONNELLY P; EDWARDS JE; ERJAVEC Z; FIERE D; LORTHOLARY O; MAERTENS J; MEIS J; PATTERSON T; REX JH; RITTER J; SELLESLAG D; SHAH PM; STEVENS DA; WALSH TJ - Analysis of Definitions Used in Clinical Research on Invasive Fungal Infections (IFI): Consensus Proposal for New, Standardized Definitions. **Abstracts of the 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, pg. 573, 1999.
- AZEVEDO AM; NUCCI M; MAIOLINO A; VIGORITO A; SIMÕES BP; ARANHA FJ; TABAK DG; VOLTARELLI J; DE SOUZA CA - A Randomized, Multicenter Study of G-CSF Starting on Day +1 *versus* Day +5 After Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Transplantation. **Abstracts of the 42<sup>nd</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology**, Abstract n. 1656, 2000.
- BARNES AJ; OPPENHEIM BA; CHANG J; MORGENSTERN GR; SCARFFE JH - Early Investigation and Initiation of Therapy for Invasive Pulmonary Aspergillosis in Leukaemic and Bone Marrow Transplant Patients. **Mycoses** 42(5-6):403-8, 1999.
- BECKER MJ; DE MARIE S; WILLIEMSE D; VERBRUGH HA; BAKKER-WOUDENBERG IAJM - Quantitative Galactomannan Detection is Superior to PCR in Diagnosing and Monitoring Invasive Pulmonary Aspergillosis in an Experimental Rat Model. **J Clin Microbiol** 38(4):1434-38, 2000.
- BENDER JG; UNVERZAGT KL; WALKER DE LEE W; VAN EPPS DE; SMITH DH; STEWART CC; TO LB Identification and Comparison of CD34-Positive Cells and Their Subpopulations From Normal Peripheral Blood and Bone Marrow Using Multicolor Flow Cytometry. **Blood** 77:2591-2596, 1991.
- BENNET CL; SMITH TJ; WEEKS JC; BREDT AB; FEINGLASS J; FETTING JH; HILLNER BE; SOMERFIELD MR; WINN RJ - Use of Haematopoietic Colony-Stimulating Factors: the American Society of Clinical Oncology Survey. The Health Services Research Committee of the American Society of Clinical Oncology. **J Clin Oncol** 14:2511-20, 1996.



- BERTZ H; LAUBENBERGER J; STEINFURTH G; FINKE J - Sinus Venous Thrombosis: an Unusual Cause for Neurologic Symptoms After Bone Marrow Transplantation Under Immunosuppression. **Transplantation** 66(2):241-4, 1998.
- BJERKE JW; MEYERS JD; BOWDEN RA - Hepatosplenic Candidiasis - A Contraindication to Marrow Transplantation? **Blood** 84(8):2811-4, 1994.
- BLUMBERG EA & REBOLI AC - Failure of Systemic Empirical Treatment with Amphotericin B to Prevent Candidemia in Neutropenic Patients with Cancer. **Clin Infect Dis** 22(3):462-6, 1996.
- BOWDEN RA - **Fungal Infections After Marrow Transplantation**. In: BOWDEN RA; LJUNGMAN P, PAYA CV: **Transplant Infections**. 1<sup>a</sup> Ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1998,p325.
- BRANCHINI ML; GEIGER DC; FISCHMAN O; PIGNATARI AC - Molecular Typing of *Candida albicans* Strains Isolated from Nosocomial Candidemia. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo** 37(6):483-7, 1995.
- BRETAGNE S; COSTA JM; BART-DELABESSE E; DHÉDIN N; RIEUX C; CORDONNIER C - Comparison of Serum Galactomannan Antigen Detection and Competitive Polymerase Chain Reaction for Diagnosing Invasive Aspergillosis. **Clin Infect Dis** 26:1407-12, 1998.
- BROSS J; TALBOR GH; MAISLIN G; HURWITZ S; STROM BL - Risk Factors for Nosocomial Candidemia: A Case-Control Study in Adults without Leukemia. **Am J Med** 87(6):614-20, 1989.
- BUSCA A; SAROGLIA EM; GIACCHINO M; VAI S; VASSALLO E; FAGIOLI F; LINARI A; DOTTI G; MINIERO R; MADON E - Analysis of Early Infectious Complications in Pediatric Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation. **Support Care Cancer** 7(4):253-9, 1999.

- CAILLOT D; CASASNOVAS O; BERNARD A; COUAILLIER JF; DURAND C; CUISENIER B; SOLARY E; PIARD F; PETRELLA T; BONNIN A; COUILLAUT G; DUMAS M; GUY H - Improved Management of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Neutropenic Patients Using Early Thoracic Computed Tomographic Scan and Surgery. **J Clin Oncol** 15(1):139-47, 1997.
- CARLISLE PS; GUCALP R; WIERNIK PH - Nosocomial Infections in Neutropenic Cancer Patients. **Infect Control Hosp Epidemiol** 14:320-4, 1993.
- CHEN YC; EISNER JD; KATTAR MM; RASSOULIAN-BARRET SL; LA FE K; YARFITZ SL; LIMAYE AP; COOKSON BT - Identification of Medically Important Yeasts Using PCR-Based Detection of DNA Sequence Polymorphism in the Internal Transcribed Spaces 2 Region of the r-RNA genes. **J Clin Microbiol** 38(6):2302-10, 2000.
- CIAVARELLA D - **Haematopoietic Stem Cell Processing and Storage**. In: GOLDSTEIN J (ed): **Biotechnology of Blood**. Boston, MA, Buthler-Worth-Heinemann, 1991,p317.
- COLOMBO AL & NUCCI M - Broad-Spectrum Antibiotic Use is a Risk Factor for Breakthrough Candidemia. **Abstracts of the 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, pg. 356, 2000.
- COLOMBO AL; NUCCI M; SALOMAO R; BRANCHINI ML; RICHTMANN R; DEROSI A; WEY SB - High Rate of non-*albicans* Candidemia in Brazilian Tertiary Care Hospitals. **Diagn Microbiol Infect Dis** 34(4):281-6, 1999.
- CORDONNIER C; BEAUNE J; OFFNER F; MARINUS A; LJUNGMAN P; MEUNIER F - Aspergillosis Prior to Bone Marrow Transplantation. Infectious Diseases Working Party of the EBMT and the EORTC Invasive Fungal Infections Cooperative Group. **Bone Marrow Transplant** 16(2):323-4, 1995.
- COSTA SF; MARINHO I; ARAUJO EA; MANRIQUE AE; MEDEIROS EA; LEVIN AS - Nosocomial Fungemia: a 2-Year Prospective Study. **J Hosp Infect** 45(1):69-72, 2000.

- DE MARIE S - New Developments in the Diagnosis and Management of Invasive Fungal Infections. **Haematologica** 85:88-93, 2000.
- DEAN AG; DEAN JA; BIRTON AH; KICKER RC - Epi Info, version 6.04b: a Word Processing, Database and Statistics Program for Epidemiology and Microcomputers. Georgia, USD, Incorporated, Stone Mountain, 1997.
- DEEG HJ; BOWDEN RA - **Introduction to Marrow and Blood Stem Cell Transplantation**. In: BOWDEN RA; LJUNGMAN P, PAYA CV: **Transplant Infections**. 1ª Ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1998,p1.
- DEMBRY LM; VAZQUEZ JA; ZERVOS MJ - DNA Analysis in the Study of the Epidemiology of Nosocomial Candidiasis. **Infect Control Hosp Epidemiol** 15:48-53, 1994.
- DENNING DW; EVANS EG; KIBBLER CC; RICHARDSON MD; ROBERTS MM; ROGERS TR; WARNOCK DW; WARREN RE - Guidelines for the Investigation of Invasive Fungal Infections in Haematological Malignancy and Solid Organ Transplantation. British Society for Medical Mycology. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** 16(6):424-36, 1997.
- DONNELLY JP - A Strategy for Managing Fungal Infections in Haematopoietic Stem Cell Transplantation. **Transpl Infect Dis** 2:88-95, 2000.
- DUBOIS J; BARTTER T; GRYN J; PRATTER MR - The Physiologic Effects of Inhaled Amphotericin B. **Chest** 108(3):750-3, 1995.
- DYKEWICZ CA - Preventing Opportunistic Infections in Bone Marrow Transplant Recipients. **Transpl Infect Dis** 1:40-9, 1999.
- DYKEWICZ CA & KAPLAN JE - Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. **MMWR** 49(RR-10):1-128, 2000.

- EDWARDS JE; BODEY GP; BOWDEN RA; BÜCHNER T; DE PAUW B; FILLER SG; GHANNAOUM MA; GLAUSER M; HERBRECHT R; KAUFFMAN CA; KOHNO S; MARTINO P; MEUNIER F; MORI T; PFALLER MA; REX JH; ROGERS TR; RUBIN RH; SOLOMKIN J; VISCOLI C; WALSH TJ; WHITE M - International Conference for the Development of a Consensus in the Management and Prevention of Severe Candidal Infections. **Clin Infect Dis** 25:43-9, 1997.
- EINSELE H; HEBART H; ROLLER G; LÖFFLER J; ROTHENHÖFER I; MÜLLER CA; BOWDEN RA; VAN BURIK JA; ENGELHARD D; KANZ L; SCHUMACHER U - Detection and Identification of Fungal Pathogens in Blood by Using Molecular Probes. **J Clin Microbiol** 35(6):1353-60, 1997.
- ENGELS EA; ELLIS CA; SUPRAN SE; SCHMID CH; BARZA M; SCHENKEIN DP; KOC Y; MILLER KB; WONG JB - Early Infection in Bone Marrow Transplantation: Quantitative Study of Clinical Factors That Affect Risk. **Clin Infect Dis** 28:256-66, 1999.
- EPSTEIN JB & SCHUBERT MM - Oral Mucositis in Myelosuppressive Cancer Therapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 88(3):273-6, 1999.
- FISHMAN JA & RUBIN RH - Infections in Organ Transplant Recipients. **N Engl J Med** 338(24):1741-50, 1998.
- FRASER VJ; JONES M; DUNKEL J; STORFER S; MEDOFF G; DUNAGAN WC - Candidemia in a Tertiary Care Hospital: Epidemiology, Risk Factors, And Predictors of Mortality. **Clin Infect Dis** 15(3):414-21, 1992.
- FRIDKIN SK & JARVIS WR - Epidemiology of Nosocomial Fungal Infections. **Clin Microb Rev** 9(4):499-511, 1996.
- GARNER JS; JARVIS WR; EMORI TG; HORAN TC; HUGHES JM - CDC Definitions for Nosocomial Infections, 1988. **Am J Infect Control** 16:128-140, 1988.
- GIRARDIN H; SARFATI J; TRAORÉ F; DUPOUY CAMET J; DEROUIN F; LATGÉ JP - Molecular Epidemiology of Nosocomial Invasive Aspergillosis. **J Clin Microbiol** 32(3):684-90, 1994.

- GIRMENIA C, MARTINO P, CASSONE A - Breakthrough Candidemia During Antifungal Treatment with Fluconazole in Patients with Hematologic Malignances. **Blood** 87:838, 1996.
- GLUCKSBERG H; STORB R; FEFER A - Clinical Manifestation of Graft-Versus-Host-Disease in Human Recipients of Marrow from HLA Matched Sibling Donors. **Transplantation** 18:295-304, 1974.
- GOODRICH JM; REED EC; MORI M; FISHER LD; SKERRETT S; DANDLIKER PS; KLIS B; COUNTS GW; MEYERS JD - Clinical Features and Analysis of Risk Factors for Invasive Candidal Infection After Marrow Transplantation. **J Infect Dis** 164(4):731-40, 1991.
- GOZDASOGLU S; ERTEM M; BUYUKKECECI Z; YAVUZDEMIR S; BENGISUN S; OZENCI H; TACYILDIZ N; UNAL E; YAVUZ G; DEDA G; AYSEV D - Fungal Colonization and Infection in Children with Acute Leukemia and Lymphoma During Induction Therapy. **Med Pediatr Oncol** 32(5):344-8, 1999.
- GRATWOHL A; PASSWEG J; BALDOMERO H; HERMANS J - Blood and Marrow Transplantation Activity in Europe 1996. **Bone Marrow Transplant** 22:227-40, 1998.
- GUIOT HF & VAN FURTH R - Selective Decontamination in Bone Marrow Transplant Recipients. **Epidemiol Infect** 109(3):349-60, 1992.
- HAROUSSEAU JL; DEKKER AW; STAMATOULLAS-BASTARD A; FASSAS A; LINKESCH W; GOUVEIA J; DE BOCK R; ROVIRA M; SEIFERT WF; JOOSEN H; PEETERS M; DE BEULE K - Itraconazole Oral Solution for Primary Prophylaxis of Fungal Infections in Patients with Haematological Malignancy and Profound Neutropenia: a Randomized, Double-Blind, Double-Placebo, Multicenter Trial Comparing Itraconazole and Amphotericin B. **Antimicrob Agents Chemother** 44(7):1887-93, 2000.

- HEBART H; LÖFFLER J; REITZE H; ENGEL A; SCHUMACHER U; KLINGEBIEL T; BADER P; BOHME A; MARTIN H; BUNJES D; KERN WV; KANZ L; EINSELE H - Prospective Screening by a Panfungal Polymerase Chain Reaction Assay in Patients at Risk for Fungal Infection: Implications for the Management of Febrile Neutropenia. **Br J Haematol** 111(2):635-40, 2000.
- HUGHES WT; ARMSTRONG D; BODEY G; BROWN AE; EDWARDS JE; FELD R; PIZZO P; ROLSTON KVI; SHENEP JL; YOUNG LS - 1997 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Unexplained Fever. **Clin Infect Dis** 25:551-73, 1997.
- IMMUNOCOMPROMISED HOST SOCIETY - The Design, Analysis, and Reporting of Clinical Trials on the Empirical Antibiotic Management of the Neutropenic Patient. **J Infect Dis** 161:397-401, 1990.
- IWEN PC; REED EC; ARMITAGE JO; BIERMAN PJ; KESSINGER A; VOSE JM; ARNESON MA; WINFIELD BA; WOODS GL - Nosocomial Invasive Aspergillosis in Lymphoma Patients Treated With Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplants. **Infect Control Hosp Epidemiol** 14:131-9, 1993.
- IWEN PC; RUPP ME; HINRICHS SH - Invasive Mold Sinusitis: 17 Cases in Immunocompromised Patients and Review of the Literature. **Clin Infect Dis** 24:1178-84, 1997.
- JANTUNEN E; RUUTU P; NISKANEN L; VOLIN L; PARKKALI T; KOUKILAKAHKOLA P; RUUTU T - Incidence and Risk Factors for Invasive Fungal Infections in Allogeneic BMT Recipients. **Bone Marrow Transplant** 19(8):801-8, 1997.
- JANTUNEN E; RUUTU P; PIILONEN A; VOLIN L; PARKKALI T; RUUTU T - Treatment and Outcome of Invasive *Aspergillus* Infections in Allogeneic BMT Recipients. **Bone Marrow Transplant** 26(7):759-62, 2000.
- KARABINIS A; HILL C; LECLERCQ B; TANCREDE C; BAUME D; ANDREMONT A - Risk Factors for Candidemia in Cancer Patients: A Case-Control Study. **J Clin Microbiol** 26(3):429-32, 1988.

- KIBBLER CC - Antifungal Prophylaxis with Itraconazole Oral Solution in Neutropenic Patients. **Mycoses** 42(Suppl 2):121-4, 1999.
- KIRK JL JR; GREENFIELD RA; SLEASE RB; EPSTEIN RB - Analysis of Early Infectious Complications after Autologous Bone Marrow Transplantation. **Cancer** 62(11):2445-50, 1988.
- KLINGSPOR L; STINTZING G; FASTH A; TOLLEMAR J - Deep *Candida* Infection in Children Receiving Allogeneic Bone Marrow Transplants: Incidence, Risk Factors and Diagnosis. **Bone Marrow Transplant** 17(6):1043-9, 1996.
- KLINGSPOR L; STINTZING G; TOLLEMAR J - Deep *Candida* Infection in Children with Leukaemia: Clinical Presentation, Diagnosis and Outcome. **Acta Paediatr** 86(1):30-6, 1997.
- KOMSHIAN SV; UWAYDAH AK; SOBEL JD; CRANE LR - Fungemia Caused by *Candida* Species and *Torulopsis glabrata* in the Hospitalized Patient: Frequency, Characteristics, and Evaluation of Factors Influencing Outcome. **Rev Infect Dis** 11(3):379-90, 1989.
- KRCMERY V JR; SPANIK S; GRAUSOVA S; TRUPL J; KRUPOVA I; ROIDOVA A; SALEK T; SUFLIARSKY J; MARDIAK J - *Candida parapsilosis* Fungemia in Cancer Patients-Incidence, Risk Factors and Outcome. **Neoplasma** 45(5):336-42, 1998.
- KRUGER W; RUSSMANN B; KROGER N; SALOMON C; EKOPF N; ELSNER HA; KAULFERS PM; MACK D; FUCHS N; DURKEN M; KABISCH H; ERTTMANN R; ZANDER AR - Early Infections in Patients Undergoing Bone Marrow or Blood Stem Cell Transplantation -- A 7 Year Single Centre Investigation of 409 cases. **Bone Marrow Transplant** 23(6):589-97, 1999.
- LACAZ CS; PORTO E; MARTINS JEC - **Micologia Médica: Fungos, Actinomicetos e Algas de Interesse Médico**. 3ª Ed., São Paulo, Sarvier, 1991.



- LECCIONES JA; LEE JW; NAVARRO EE; WITEBSKY FG; MARSHALL D; STEINBERG SM; PIZZO PA; WALSH TJ - Vascular Catheter-Associated Fungemia in Patients with Cancer: Analysis of 155 Episodes. **Clin Infect Dis** 14(4):875-83, 1992.
- LENSSEN P; BRUEMMER BA; BOWDEN RA; GOOLEY T; AKER SN; MATTSON D - Intravenous Lipid Dose and Incidence of Bacteremia and Fungemia in Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation. **Am J Clin Nutr** 67(5):927-33, 1998.
- LEVIN AS; COSTA SF; MUSSI NS; BASSO M; SINTO SI; MACHADO C; GEIGER DC; VILLARES MC; SCHREIBER AZ; BARONE AA; BRANCHINI ML - *Candida parapsilosis* Fungemia Associated with Implantable and Semi-Implantable Central Venous Catheters and the Hands of Healthcare Workers. **Diagn Microbiol Infect Dis** 30(4):243-9, 1998.
- LEWIS RE & KLEPSE ME - The Changing Face of Nosocomial Candidemia: Epidemiology, Resistance, and Drug Therapy. **Am J Health Syst Pharm** 56(6):525-33, 1999.
- LOPEZ-JIMENEZ J; DUARTE-PALOMINO R; CABEZUDO E; VELASCO-MARTINEZ JJ; SOUSA A; ODRIOZOLA J - *Candida parapsilosis* Fungemias in Bone Marrow Transplant Recipients: Implications for Azole Prophylactic Therapy. **Blood** 89(9):3491-3491, 1997.
- LORTHOLARY O & DUPONT B - Antifungal Prophylaxis during Neutropenia and Immunodeficiency. **Clin Microb Rev** 10(3):477-504, 1997.
- MAERTENS J; VERHAEGEN J; DEMUYNCK H; BROCK P; VERHOEF G; VANDENBERGHE P; VAN ELDERE J; VERBIST L; BOOGAERTS M - Autopsy-Controlled Prospective Evaluation of Serial Screening for Circulating Galactomannan by a Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Hematological Patients at Risk for Invasive Aspergillosis. **J Clin Microbiol** 37(10):3223-8, 1999a.

- MAERTENS J; VERHAEGEN J; DEMUYNCK H; VAN ELDERE J; VERBIST L; BOOGAERTS M - Prospective Evaluation of Serum Galactomannan (GM) Levels Measured by a Sandwich-ELISA Technique in Invasive Aspergillosis (IA). **Abstracts of the 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, pg. 541, 1999b.
- MALIK IA; MOID I; AZIZ Z; KHAN S; SULEMAN M - A Randomized Comparison of Fluconazole with Amphotericin B as Empiric Anti-Fungal Agents in Cancer Patients with Prolonged Fever and Neutropenia. **Am J Med** 105:478-83, 1998.
- MARR KA; SEIDEL K; SLAVIN MA; BOWDEN RA; SCHOCH HG; FLOWERS ME; COREY L; BOECKH M - Prolonged Fluconazole Prophylaxis is Associated with Persistent Protection Against Candidiasis-Related Death in Allogeneic Marrow Transplant Recipients: Long-Term Follow-Up of a Randomized, Placebo-Controlled Trial. **Blood** 96(6):2055-61, 2000.
- MARR KA; SEIDEL K; WHITE TC; BOWDEN RA - Candidemia in Allogeneic Blood and Marrow Transplantation Recipients: Evolution of Risk Factors After the Adoption of Prophylactic Fluconazole. **J Infect Dis** 181(1):309-16, 2000.
- MARR KA; WHITE TC; VAN BURIK JA; BOWDEN RA - Development of Fluconazole Resistance in *Candida albicans* Causing Disseminated Infection in a Patient Undergoing Marrow Transplantation. **Clin Infect Dis** 25(4):908-10, 1997.
- MARTIN C; ROBERTS D; VAN DER WEIDE M; ROSSAU R; JANNES G; SMITH T; MAHER M - Development of a PCR-Based Line Probe Assay for Identification of Fungal Pathogens. **J Clin Microbiol** 38(10):3735-42, 2000.
- MARTINO R; NOMDEDEU J; ALTES A; SUREDA A; BRUNET S; MARTINEZ C; DOMINGO-ALBOS A - Successful Bone Marrow Transplantation in Patients with Previous Invasive Fungal Infections: Report of Four Cases. **Bone Marrow Transplant** 13(3):265-9, 1994.

- MATSUDA Y; HARA J; OSUGI Y; FUJISAKI H; TAKAI K; OHTA H; NAKANISHI K; TOKIMASA S; MIYOSHI H; TANAKA-TAYA K; YAMANISHI K; OKADA S - Allogeneic Peripheral Stem Cell Transplantation Using Positively Selected CD34+ Cells from HLA-Mismatched Donors. **Bone Marrow Transplant** 21(4):355-60, 1998.
- MEHDI I - Fungal Infections in Malignancy. **J Pak Med Assoc** 47(7):177-177a, 1997.
- MENICHETTI F; DEL FAVERO A; MARTINO P; BUCANEVE G; MICOZZI A; GIRMENIA C; BARBABIETOLA G; PAGANO L; LEONI P; SPECCHIA G; CAIOZZO A; RAIMONDI R; MANDELLI F - Itraconazole Oral Solution as Prophylaxis for Fungal Infections in Neutropenic Patients with Haematological Malignancies: a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. **Clin Infect Dis** 28(2):250-5, 1999.
- MEYERS JD - Fungal Infections in Bone Marrow Transplant Patients. **Semin Oncol** 17(3 Suppl 6):10-3, 1990.
- MEYERS JD - Infection in Bone Marrow Transplant Recipients. **Am J Med** 81(1A):27-38, 1986.
- MICHAÏLOV G; LAPORTE JP; LESAGE S; FOUILLARD L; ISNARD F; NOEL-WALTER MP; JOUET JP; NAJMAN A; GORIN NC - Autologous Bone Marrow Transplantation is Feasible in Patients With a Prior History of Invasive Pulmonary Aspergillosis. **Bone Marrow Transplant** 17(4):569-72, 1996.
- MILLER AB; FROP MB; HOOGSTRATEN B; STAQUET M; WINKLER A - Reporting Results of Cancer Treatment. **Cancer** 47:207-14, 1981.
- MITSUTAKE K; KOHNO S; MIYAZAKI T; MIYAZAKI H; MAESAKI S; KOGA H - Detection of *Candida* Enolase Antibody in Patients with Candidiasis. **J Clin Lab Anal** 8(4):207-10, 1994.
- MITSUTAKE K; MIYAZAKI T; TASHIRO T; YAMAMOTO Y; KAKEYA H; OTSUBO T; KAWAMURA S; HOSSAIN MA; NODA T; HIRAKATA Y; KOHNO S - Enolase Antigen, Mannan Antigen, Cand-Tec Antigen and  $\beta$ -Glucan in Patients with Candidemia. **J Clin Microbiol** 34(8):1918-21, 1996.

- MOONEY BR; REEVES SA; LARSON E - Infection Control and Bone Marrow Transplantation. **Am J Infect Control** 21(3):131-8, 1993.
- MORGENSTERN GR; PRENTICE AG; PRENTICE HG; ROPNER JE; SCHEY SA; WARNOCK DW - A Randomized Controlled Trial of Itraconazole Versus Fluconazole for the Prevention of Fungal Infections in Patients with Haematological Malignancies. UK Multicentre Antifungal Prophylaxis Study Group. **Br J Haematol** 105(4):901-11, 1999.
- MORRISON VA & WEISDORF DJ - *Alternaria*: a Sinonasal Pathogen of Immunocompromised Hosts. **Clin Infect Dis** 16(2):265-70, 1993.
- MORRISON VA; HAAKE RJ; WEISDORF DJ - Non-*Candida* Fungal Infections after Bone Marrow Transplantation: Risk Factors and Outcome. **Am J Med** 96(6):497-503, 1994.
- MOSSAD SB; LONGWORTH DL; GOORMASTIC M; SERKEY JM; KEYS TF; BOLWELL BJ - Early Infectious Complications in Autologous Bone Marrow Transplantation: A Review of 219 Patients. **Bone Marrow Transplant** 18(2):265-71, 1996.
- NACHBAUR D; FINK FM; NUSSBAUMER W; GACHTER A; KROPSHOFER G; LUDESCHER C; NIEDERWIESER D - CD34+-Selected Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation (PBSCT) in Patients with Poor-Risk Hematological Malignancies and Solid Tumors. A Single-Centre Experience. **Bone Marrow Transplant** 20(10):827-34, 1997.
- NEMUNAITIS J - Use of Macrophage Colony-Stimulating Factors in the Treatment of Fungal Infection. **Clin Infect Dis** 26:1279-81, 1998.
- NEMUNAITIS J; SINGER JW; BUCKNER CD; DURHAM D; EPSTEIN C; HILL R; STORB R; THOMAS ED; APPELBAUM FR - Use of Recombinant Human Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor in Graft Failure after Bone Marrow Transplantation. **Blood** 76:245-253, 1990.

- NOLLA J - Risk Factors for Invasive Fungal Infections (IFI) in Nonneutropenic, Critically Ill Patients. **Abstracts of the 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, pg. 563, 2000.
- NOSANCHUK JD; SEPKOWITZ KA; PEARSE RN; WHITE MH; NIMER SD; ARMSTRONG D - Infectious Complications of Autologous Bone Marrow and Peripheral Stem Cell Transplantation for Refractory Leukemia and Lymphoma. **Bone Marrow Transplant** 18(2):355-9, 1996.
- NOSKIN G; PIETRELLI L; GURWITH M; BOWDEN R - Treatment of Invasive Fungal Infections with Amphotericin B Colloidal Dispersion in Bone Marrow Transplant Recipients. **Bone Marrow Transplant** 23(7):697-703, 1999.
- NUCCI M; BIASOLI I; AKITI T; SILVEIRA F; SOLZA C; BARREIROS G; SPECTOR N; DEROSI A; PULCHERI W - A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Itraconazole Capsules as Antifungal Prophylaxis for Neutropenic Patients. **Clin Infect Dis** 30:300-5, 2000a
- NUCCI M; PULCHERI W; SPECTOR N; BUENO AP; BACHA PC; CAIUBY MJ; DEROSI A; COSTA R; MORAIS JC; DE OLIVEIRA HP - Fungal Infections in Neutropenic Patients. A 8-Year Prospective Study. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo** 37(5):397-406, 1995.
- NUCCI M; QUEIROZ-TELLES F; TRABASSO P; MARTINS CA; SIMOES BP; MANGINI C; SOLZA C; FONSECA MS; MOREIRA VA; NASCIMENTO CR; DE SOUZA CA; VOLTARELLI JC; PASQUINI R - Epidemiologic Study of Systemic *Fusarium* Infection in Brazil. **Abstracts of the 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, pg. 383, 2000b.
- NUCCI M; SILVEIRA MI; SPECTOR N; SILVEIRA F; VELASCO E; AKITI T; BARREIROS G; DEROSI A; COLOMBO AL; PULCHERI W - Risk Factors for Death Among Cancer Patients with Fungemia. **Clin Infect Dis** 27:107-11, 1998a.
- NUCCI M; SILVEIRA MI; SPECTOR N; SILVEIRA F; VELASCO E; MARTINS CA; DEROSI A; COLOMBO AL; PULCHERI W - Fungemia in Cancer Patients in Brazil: Predominance of Non-*albicans* Species. **Mycopathologia** 141:65-68, 1998b.

- O'BAYASHI T; YOSHIDA M; TAMURA H; AKETAGAWA J; TANAKA S; KAWAI T - Determination of plasma (1-3)-beta-D-glucan: A new diagnostic aid to deep mycosis. **Journal Med Vet Mycolology** 30:275-280, 1992.
- OCHS FC - Changes in Epidemiology of Opportunistic Infections Due to *Candida*. **Rev Clin Esp** 195(Supl 3):1-3, 1995.
- O'DONNELL MR; SCHMIDT GM; TEGTMEIER BR; FAUCETT C; FAHEY JL; ITO J; NADEMANEE A; NILAND J; PARKER P; SMITH EP - Prediction of Systemic Fungal Infection in Allogeneic Marrow Recipients: Impact of Amphotericin Prophylaxis in High-Risk Patients. **J Clin Oncol** 12(4):827-34, 1994.
- OFFNER F; CORDONNIER C; LJUNGMAN P; PRENTICE HG; ENGELHARD D; DE BACQUER D; MEUNIER F; DE PAUW B - Impact of Previous Aspergillosis on the Outcome of Bone Marrow Transplantation. **Clin Infect Dis** 26:1098-103, 1998.
- PAGANO L; ANTINORI A; AMMASSARI A; MELE L; NOSARI A; MELILLO L; MARTINO B; SANGUINETTI M; EQUITANI F; NOBILE F; CAROTENUTO M; MORRA E; MORACE G; LEONE G - Retrospective Study of Candidemia in Patients with Hematological Malignancies. Clinical Features, Risk Factors and Outcome of 76 Episodes. **Eur J Haematol** 63(2):77-85, 1999.
- PALMER LB; GREENBERG HE; SCHIFF MJ - Corticosteroid Treatment as a Risk Factor for Invasive Aspergillosis in Patients with Lung Disease. **Thorax** 46(1):15-20, 1991.
- PANNUTI C; GINGRICH R; PFALLER MA; KAO C; WENZEL RP - Nosocomial Pneumonia in Patients Having Bone Marrow Transplant. **Cancer** 69(11):2653-62, 1992.
- PATTERSON TF; KIRKPATRICK WR; WHITE M; HIEMENZ JW; WINGARD JR; DUPONT B; RINALDI MG; STEVENS DA; GRAYBILL JR. - Invasive Aspergillosis. Disease Spectrum, Treatment Practices, and Outcomes. I3 *Aspergillus* Study Group. **Medicine (Baltimore)** 79(4):250-60, 2000.



- PAULIN T; RINGDEN O; NILSSON B; LONNQVIST B; GAHRTON G - Variables Predicting Bacterial and Fungal Infections after Allogeneic Marrow Engraftment. **Transplantation** 43(3):393-8, 1987.
- PETERSEN FB; BOWDEN RA; THORNQUIST M - The Effect of Prophylactic Intravenous Immune Globulin on the Incidence of Septicemia in Marrow Transplant Recipients. **Bone Marrow Transplant** 2(2):141-7, 1987.
- PETERSEN F; THORNQUIST M; BUCKNER C; COUNTS G; NELSON N; MEYERS J; CLIFT R; THOMAS E - The effects of infection prevention regimens on early infectious complications in marrow transplant patients: a four arm randomized study. **Infection** 16(4): 199-208, 1988.
- PFALLER MA; JONES RN; DOERN GV; SADER HS; HOLLIS RJ; MESSER SA - International Surveillance of Bloodstream Infections Due to *Candida* Species: Frequency of Occurrence and Antifungal Susceptibilities of Isolates Collected in 1997 in the United States, Canada, and South America for the SENTRY Program. **J Clin Microbiol** 36(7):1886-9, 1998.
- PHILPOTT-HOWARD J - Prevention of Fungal Infections in Hematology Patients. **Infect Control Hosp Epidemiol** 17(8):545-51, 1996.
- PIRSCH JD & MAKI DG - Infectious Complications in Adults with Bone Marrow Transplantation and T-Cell Depletion of Donor Marrow. Increased Susceptibility to Fungal Infections. **Ann Intern Med** 104(5):619-31, 1986.
- POWLES RL; BARRETT AJ; CLINK H; KAY HE; SLOANE J; MCELWAIN TJ - Cyclosporin A for the Treatment of Graft-versus-Host Disease in Man. **Lancet** 2(8104-5):1327-31,1978.
- RAAD I - Intravascular Catheter Related Infections. **Lancet** 351:893-98, 1998.
- RAMALHO MO - Efeito da Candidemia Hospitalar Sobre a Letalidade e o Tempo de Hospitalização em Pacientes de Hospital Terciário de Ensino. **Tese**(Mestrado). Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, 1998.



- REAGAN DR; PFALLER MA; HOLLIS RJ; WENZEL RP - Characterization of the Sequence of Colonization and Nosocomial Candidemia Using DNA Fingerprinting and DNA Probe. **J Clin Microbiol** 28(12):2733-8, 1990.
- REICHENBERGER F; HABICHT J; MATT P; FREI R; SOLER M; BOLLIGER CT; DALQUEN P; GRATWOHL A; TAMM M - Diagnostic Yield of Bronchoscopy in Histologically Proven Invasive Pulmonary Aspergillosis. **Bone Marrow Transplant** 24(11):1195-9, 1999.
- REIMER LG; WILSON ML; WEINSTEIN MP - Update on Detection of Bacteremia and Fungemia. **Clin Microb Rev** 10(3):444-65, 1997.
- REX JH; WALSH TJ; SOBEL JD; FILLER SG; PAPPAS PG; DISMUKES WE; EDWARDS JE - Practice Guidelines for the Treatment of Candidiasis. **Clin Infect Dis** 30:662-78, 2000.
- RIBAUD P; CHASTANG C; LATGÉ J-P; BAFFROY-LAFITTE L; PARQUET N; DEVERGIE A; ESPÉROU H; SÉLIMI F; ROCHA V; DEROUIN F; SOCIÉ G; GLUCKMAN E - Survival and Prognostic Factors of Invasive Aspergillosis After Allogeneic Bone Marrow Transplantation. **Clin Infect Dis** 28:322-30, 1999.
- RICHARD C; ROMON I; BARO J; INSUNZA A; LOYOLA I; ZURBANO F; TAPIA M; IRIONDO A; CONDE E; ZUBIZARRETA A - Invasive Pulmonary Aspergillosis Prior to BMT in Acute Leukemia Patients Does Not Predict a Poor Outcome. **Bone Marrow Transplant** 12(3):237-41, 1993.
- RICHARDSON MD & KOKKI MH - Diagnosis and Prevention of Fungal Infection in the Immunocompromised Patient. **Blood Rev** 12(4):241-54, 1998.
- RICHARDSON MD & KOKKI MH - New Perspectives in the Diagnosis of Systemic Fungal Infections. **Ann Med** 31(5):327-35, 1999.
- RICHET HM; ANDREMONT A; TANCREDE C; PICO JL; JARVIS WR - Risk Factors for Candidemia in Patients with Acute Lymphocytic Leukemia. **Rev Infect Dis** 13(2):211-5, 1991.

- ROTSTEIN C; BOW EJ; LAVERDIERE M; IOANNOU S; CARR D; MOGHADDAM N - Randomized Placebo-Controlled Trial of Fluconazole Prophylaxis for Neutropenic Cancer Patients: Benefit Based on Purpose and Intensity of Cytotoxic Therapy. The Canadian Fluconazole Prophylaxis Study Group. **Clin Infect Dis** 28(2):331-40, 1999.
- ROTSTEIN C; BROCK L; ROBERTS RS - The Incidence of First Hickman Catheter-Related Infection and Predictors of Catheter Removal in Cancer Patients. **Infect Control Hosp Epidemiol** 16(8):451-8, 1995.
- ROTSTEIN C; CUMMINGS KM; TIDINGS J; KILLION K; POWELL E; GUSTAFSON TL; HIGBY D - An Outbreak of Invasive Aspergillosis Among Allogeneic Bone Marrow Transplants: A Case-Control Study. **Infect Control** 6(9):347-55, 1985.
- SABLE CA & DONOWITZ GR - Infections in Bone Marrow Transplant Recipients. **Clin Infect Dis** 18:273-84, 1994.
- SABOYA R - Infecções Bacterianas e Fúngicas no Transplante de Medula Óssea. Análise de 186 Pacientes. Tese(Doutorado). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 1998.
- SANCHEZ V; VAZQUEZ JA; BARTH-JONES D; DEMBRY L; SOBEL JD; ZERVOS MJ - Epidemiology of Nosocomial Acquisition of *Candida lusitanae*. **J Clin Microbiol** 30(11):3005-8, 1992.
- SANDFORD GR; MERZ WG; WINGARD JR; CHARACHE P; SARAL R - The Value of Fungal Surveillance Cultures as Predictors of Systemic Fungal Infections. **J Infect Dis** 142:503-9, 1980.
- SANTOS P; HOCHENFELLNER F; CASTRO G; CORDOBA S; CASALIS A; VIVOT W; RUBEGLIO E; RODERO L - Neonatal Candidosis: Nosocomial Transmission of *Candida albicans*. **Abstracts of the 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, pg. 355, 2000.

- SAYER HG; LONGTON G; BOWDEN R; PEPE M; STORB R - Increased Risk of Infection in Marrow Transplant Patients Receiving Methylprednisolone for Graft-versus-Host Disease Prevention. **Blood** 84(4):1328-32, 1994.
- SCHIODT I; BERGMANN OJ; JOHNSEN HE; HANSEN NE - Early Infections After Autologous Transplantation for Haematological Malignancies. **Med Oncol** 15(2):103-8, 1998.
- SCHMEISER T; WIESNETH M; BUNJES D; ARNOLD R; HERTENSTEIN B; HEIT W; KURRELE E - Infectious Complications After Allogeneic Bone Marrow Transplantation with and without T-Cell Depletion of Donor Marrow. **Infection** 17(3):124-30, 1989.
- SCHMIDT U; PFAFFENBACH B; QUABECK K; DONHUIJSEN K - Fungal Infections After Bone Marrow Transplantation--An Autopsy Study. **Mycoses** 34(Suppl 1):33-5, 1991.
- SCHWARTZ S; BEHRE G; HEINEMANN V; WANDT H; SCHILLING E; ARNING M; TRITTIN A; KERN WV; BOENISCH O; BOSSE D; LENZ K; LUDWIG WD; HIDDEMANN W; SIEGERT W; BEYER J - Aerosolized Amphotericin B Inhalations as Prophylaxis of Invasive *Aspergillus* Infections During Prolonged Neutropenia: Results of a Prospective, Randomized, Multicenter Trial. **Blood** 93(11):3654-61, 1999.
- SERODY JS & SHEA TC - Prevention of Infections in Bone Marrow Transplant Recipients. **Infect Dis Clin North Am** 11(2):459-77, 1997.
- SEROPIAN S; NADKARNI R; JILLELLA AP; SALLOUM E; BURTNES B; HU GL; ZELTERMAN D; COOPER DL -Neutropenic Infections in 100 Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma or Hodgkin's Disease Treated with High-Dose BEAM Chemotherapy and Peripheral Blood Progenitor Cell Transplant: Out-Patient Treatment is a Viable Option. **Bone Marrow Transplant** 23(6):599-605, 1999.

- SHERERTZ RJ; BELANI A; KRAMER BS; ELFENBEIN GJ; WEINER RS; SULLIVAN ML; THOMAS RG; SAMSA GP - Impact of Air Filtration on Nosocomial *Aspergillus* Infections. Unique Risk of Bone Marrow Transplant Recipients. **Am J Med** 83(4):709-18, 1987.
- SICKLES EA; GREENE WH; WIERNIK PH - Clinical Presentation of Infection in Granulocytopenic Patients. **Arch Intern Med** 135:715-9, 1975.
- SINGHAL S & MEHTA J - Reimmunization After Blood or Marrow Stem Cell Transplantation. **Bone Marrow Transplant** 23:637-46, 1999.
- SKINNER J; FINLAY JL; SONDEL PM; TRIGG ME - Infectious Complications in Pediatric Patients Undergoing Transplantation with T Lymphocyte-Depleted Bone Marrow. **Pediatr Infect Dis** 5(3):319-24, 1986.
- SLAVIN MA; OSBORNE B; ADAMS R; LEVENSTEIN MJ; GARY SCHOCH H; FELDMAN AR; MEYERS JD; BOWDEN RA - Efficacy and Safety of Fluconazole Prophylaxis for Fungal Infections after Marrow Transplantation - A Prospective, Randomized, Double-Blind Study. **J Infect Dis** 171:1545-52, 1995.
- SPARRELID E; HAGGLUND H; REMBERGER M; RINGDEN O; LONNQVIST B; LJUNGMAN P; ANDERSSON J - Bacteraemia During the Aplastic Phase After Allogeneic Bone Marrow Transplantation is Associated with Early Death from Invasive Fungal Infection. **Bone Marrow Transplant** 22(8):795-800, 1998.
- STEVENS DA; KAN VL; JUDSON MA; MORRISON VA; DUMMER S; DENNING DW; BENNET JE; WALHS TJ; PATTERSON TF; PANKEY GA - Practice Guidelines for Diseases Caused by *Aspergillus*. **Clin Infect Dis** 30:696-709, 2000.
- STORB R; WEIDEN PL; THOMAS ED - Use of Antithymocyte Serum in Clinical and Experimental Marrow Transplantation. **Postgrad Med J** 52(5 Suppl):96-103, 1976.
- STRAHILEVITZ J; SUGAR AM; ENGELHARD D - Fluconazole in Transplant Recipients: Options and Limitations. **Transpl Infect Dis** 2:62-71, 2000.
- SULLIVAN KM - **Graft versus host disease**. In: FORMAN SJ; BLUME KG; THOMAS ED (ed). **Bone Marrow Tansplantation**. Boston: Blackwell, 1994, p339.

- TEIRA R; LIZARRALDE E; MUÑOZ P; ZUBERO Z; BARAIA-ETXABURU J; BELTRAN DE HEREDIA JM; CISTERNA R; SANTAMARIA JM - Differences in the Incidence of Bacteremia Between Histologic Groups of Hematologic Malignancies. **Abstracts of the 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, pg. 429, 2000.
- TOLLEMAR J; GROSS N; DOLGIRAS N; JARSTRAND C; RINGDEN O; HAMMARSTROM L - Fungal Prophylaxis by Reduction of Fungal Colonization by Oral Administration of Bovine Anti-*Candida* Antibodies in Bone Marrow Transplant Recipients. **Bone Marrow Transplant** 23(3):283-90, 1999.
- TSOUROUNIS C & GUGLIELMO BJ - Aerosolized Amphotericin B in Prophylaxis of Pulmonary Aspergillosis. **Ann Pharmacother** 30(10):1175-6, 1996.
- UZUM O & ANAISSIE EJ - Antifungal Prophylaxis in Patients with Hematologic Malignancies: A Reappraisal. **Blood** 86(6):2063-72, 1995.
- VAN DEVENTER AJ; VAN VLIET HJ; HOP WC; GOESSENS WH - Diagnostic Value of Anti-*Candida* Enolase Antibodies. **J Clin Microbiol** 32(1):17-23, 1994.
- VERHOEF J - Prevention of Infections in the Neutropenic Patients. **Clin Infect Dis** 17(Suppl 2):S359-67, 1993.
- VERWEIJ PE & MEIS JFGM - Microbiological Diagnosis of Invasive Fungal Infections in Transplant Recipients. **Transpl Infect Dis** 2:80-7, 2000.
- VIGORITO AC; AZEVEDO WM; MARQUES JF; AZEVEDO AM; EID KA; ARANHA FJ; LORAND-METZE I; OLIVEIRA GB; CORREA ME; REIS AR; MIRANDA EC; DE SOUZA CA - A Randomized, Prospective Comparison of Allogeneic Bone Marrow and Peripheral Blood Progenitor Cell Transplantation in the Treatment of Haematological Malignancies. **Bone Marrow Transplant** 22(12):1145-51, 1998.

- VISCOLI C; GIRMENIA C; MARINUS A; COLLETTE L; MARTINO P; VANDERCAM B; DOYEN C; LEBEAU B; SPENCE D; KRCMERY V; DE PAUW B; MEUNIER F - Candidemia in Cancer Patients: A Prospective, Multicenter Surveillance Study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). **Clin Infect Dis** 28(5):1071-9, 1999.
- WAHYUNINGSIH R; FREISLEBEN HJ; SONNTAG HG; SCHNITZLER P - Simple and Rapid Detection of *Candida albicans* DNA in Serum by PCR for Diagnosis of Invasive Candidiasis. **J Clin Microbiol** 38(8):3016-21, 2000.
- WALSH TJ & LEE JW - Prevention of Invasive Fungal Infections in Patients with Neoplastic Disease. **Clin Infect Dis** 17(Suppl 2):S468-80, 1993.
- WALSH TJ & PIZZO PA - Nosocomial Fungal Infections: A Classification for Hospital-Acquired Fungal Infections and Mycosis Arising from Endogenous Flora or Reactivation. **Ann Rev Microbiol** 42:517-45, 1988.
- WALSH TJ; HATHORN JW; SOBEL JD; MERZ WG; SANCHEZ V; MARET SM; BUCKLEY HR; PFALLER MA; SCHAUFLELE R; SLIVA C; NAVARRO E; LECCIONES J; CHANDRASEKAR P, LEE P; PIZZO PA - Detection of Circulating *Candida* Enolase by Immunoassay in Patients with Cancer and Invasive Candidiasis. **N Engl J Med** 324(15):1026-31, 1991.
- WALSH TJ; HIEMENZ J; PIZZO PA - Evolving Risk Factors for Invasive Fungal Infections - All Neutropenic Patients Are Not the Same. **Clin Infect Dis** 18(5):793-8, 1994.
- WALSH TJ; HIEMENZ JW; ANAISSIE E - Recent Progress and Current Problems in Treatment of Invasive Fungal Infections in Neutropenic Patients. **Infect Dis Clin North Am** 10(2):365-400, 1996.
- WALTER EA & BOWDEN RA - Infection in the Bone Marrow Transplant Recipient. **Infect Dis Clin North Am** 9(4):823-47, 1995.
- WARNOCK DW - Fungal Infections in Neutropenia: Current Problems and Chemotherapeutic Control. **J Antimicrob Chemother** 41(Suppl D):95-105, 1998.



- WEBER D - SUS Reajustará Preço de Transplante de Medula Óssea. O Estado de São Paulo, dezembro, 2000. Disponível na Internet via WWW a partir de <<http://www.estadao.com.br/agestado/nacional/2000/nov/30/410.htm>>
- WEBER SF; PEACOCK Jr. JE; DO K-A; CRUZ JM; POWEL BL; CAPIZZI RL - Interaction of Granulocytopenia and Construction Activity as Risk Factors for Nosocomial Invasive Filamentous Fungal Disease in Patients with Hematologic Disorders. **Infect Control Hosp Epidemiol** 11(5):235-42, 1990.
- WEINBERGER M; SACKS T; SULKES J; SHAPIRO M; POLACHECK I - Increasing Fungal Isolation from Clinical Specimens: Experience in a University Hospital Over a Decade. **J Hosp Infect** 35(3):185-95, 1997.
- WEINSTEIN MP; TOWNS ML; QUERTEY SM; MIRRETT S; REIMER LG; PARMIGIANI G; BARTH RELLER L - The Clinical Significance of Positive Blood Cultures in the 1990s: a Prospective Comprehensive Evaluation of the Microbiology, Epidemiology, and Outcome of Bacteremia and Fungemia in Adults. **Clin Infect Dis** 24:584-602, 1997.
- WEY SB; MORI M; PFALLER MA; WOOLSON RF; WENZEL RP - Risk Factors for Hospital-Acquired Candidemia. A Matched Case-Control Study. **Arch Intern Med** 149(10):2349-53, 1989.
- WILEY JM; SMITH N; LEVENTHAL BG; GRAHAM ML; STRAUSS LC; HURWITZ CA; MODLIN J; MELLITS D; BAUMGARDNER R; CORDEN BJ - Invasive Fungal Disease in Pediatric Acute Leukemia Patients with Fever and Neutropenia During Induction Chemotherapy: A Multivariate Analysis of Risk Factors. **J Clin Oncol** 8(2):280-6, 1990.
- WILLIAMSON EC; LEEMING JP; PALMER HM; STEWARD CG; WARNOCK D; MARKS DI; MILLAR MR - Diagnosis of Invasive Aspergillosis in Bone Marrow Transplant Recipients by Polymerase Chain Reaction. **Br J Haematol** 108(1):132-9, 2000.



- WILLIAMSON EC; OLIVER DA; JOHNSON EM; FOOT AB; MARKS DI; WARNOCK DW - *Aspergillus* Antigen Testing in Bone Marrow Transplant Recipients. **J Clin Pathol** 53(5):362-6, 2000.
- WINGARD JR - Opportunistic Infections After Blood and Marrow Transplant. **Transpl Infect Dis** 1:3-20, 1999.
- WORTHY SA; FLINT JD; MULLER NL - Pulmonary Complications After Bone Marrow Transplantation: High-Resolution CT and Pathologic Findings. **Radiographics** 17(6):1359-71, 1997.
- WRIGHT WL & WENZEL RP - Nosocomial *Candida*. **Infect Dis Clin North Am** 2:411-25, 1997.
- YAMAMURA DL; ROTSTEIN C; NICOLLE LE; IOANNOU S - Candidemia at Selected Canadian Sites: Results from the Fungal Disease Registry, 1992-1994. Fungal Disease Registry of the Canadian Infectious Disease Society. **CMAJ** 160(4):493-9, 1999.
- YEGHEN T; KIBBLER CC; PRENTICE HG; BERGER LA; WALLESBY RK; McWHINNEY PHM; LAMPE FC; GILLESPIE S - Management of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Hematology Patients: A Review of 87 Consecutive Cases at a Single Institution. **Clin Infect Dis** 31:859-68, 2000.
- YUEN KY; WOO PC; IP MS; LIANG RH; CHIU EK; SIAU H; HO PL; CHEN FF; CHAN TK - Stage-Specific Manifestation of Mold Infections in Bone Marrow Transplant Recipients: Risk Factors and Clinical Significance of Positive Concentrated Smears. **Clin Infect Dis** 25(1):37-42, 1997.
- ZANCOPE-OLIVEIRA RM; JAMES MJ; DEROSI AP; SAMPAIO JL; MUNIZ MM; LI RK; NASCIMENTO AS; PERALTA JM; REISS E - Strain Characterization of *Candida parapsilosis* Fungemia by Molecular Typing Methods. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** 19(7):514-20, 2000.

## *9. Anexos*

## **ANEXO 1**

### **CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO AGUDA**

#### **Gravidade do envolvimento individual de órgãos**

##### **Pele**

- +1: erupção máculo-papular envolvendo menos do que 25% da superfície corporal.
- +2: erupção máculo-papular - 25-50% da superfície corporal.
- +3: eritrodermia generalizada.
- +4: eritrodermia generalizada com formação de bolhas e freqüente descamação.

##### **Fígado**

- +1: bilirrubinas entre 2 - 3 mg/dl.
- +2: bilirrubina entre 3,1 - 6 mg/dl.
- +3: bilirrubina entre 6,1 - 15 mg/dl.
- +4: bilirrubina > 15 mg/dl.

##### **Intestino**

- +1: diarreia > 500 ml/dia.
- +2: diarreia > 1000 ml/dia.
- +3: diarreia > 1500 ml/dia.
- +4: > 2000 ml/dia; ou dor acentuada.

## **Gravidade da DECH aguda**

### **Grau I**

- pele +1 a +2.
- sem envolvimento intestinal.
- fígado não maior a +1.
- sem piora do *performance status* ou febre.

### **Grau II**

- pele +1 a +3.
- intestino +1 a +2 e/ou fígado +1 a +2.
- diminuição leve do *performance status* ou febre.

### **Grau III**

- pele +2 a +4 e intestino +2 a +4, com ou sem fígado +2 a +4.
- diminuição acentuada do *performance status*, com ou sem febre.

### **Grau IV**

- gravidade da DECH semelhante ao grau III, com sintomas constitucionais extremos.

## ANEXO 2

### FICHA DE COLETA DE DADOS

#### I – IDENTIFICAÇÃO

NOME: \_\_\_\_\_ UPN: \_\_\_\_\_  
 SEXO: ☐ M ☐ F NASCIMENTO: \_\_/\_\_/\_\_ ADMISSÃO: \_\_/\_\_/\_\_ QUARTOS: \_\_\_\_\_  
 HC: \_\_\_\_\_

#### II – HISTÓRIA MÉDICA

DOENÇA DE BASE: ☐ DATA DIAGN: \_\_/\_\_/\_\_ FASE DA DOENÇA: \_\_\_\_\_  
 ÚLTIMO TRATAMENTO PARA A DOENÇA DE BASE: \_\_\_\_\_  
 COMORBIDADES: ☐ NÃO ☐ SIM: \_\_/\_\_/\_\_

#### HOSPITALIZAÇÕES PRÉVIAS AO TRANSPLANTE

ADMISSÃO ALTA	ENFERMARIA LEITO	CULTURA + OU DIAGN. DE INFECÇÃO	SENSIBILIDADE	EVOLUÇÃO

#### INFECÇÕES PRESENTES OU EM TRATAMENTO UMA SEMANA ANTES DO CONDICIONAMENTO:

DATA	MATERIAL	LOCAL	MICROORGANISMO	OUTROSEXAMES	EVOLUÇÃO

#### TMO

ICT ☐

DATA: \_\_/\_\_/\_\_ # \_\_\_\_\_ TIPO DE ENXERTO: \_\_\_\_\_ FONTE: ☐ MO ☐ CTP ☐ SGE CORDÃO  
 Nº CÉLULAS TOTAIS: \_\_\_\_\_ Nº CÉLULAS MONONUCLEARES: \_\_\_\_\_  
 CD3: \_\_\_\_\_ CD4: \_\_\_\_\_ CD8: \_\_\_\_\_ CD34: \_\_\_\_\_  
 DIA DA PEGA GRANULÓCITOS >500: \_\_\_\_\_ DIA DA PEGA PLAQUETAS >20x10<sup>3</sup>: \_\_\_\_\_  
 Nº TOTAL DE TRANSFUSÕES CH: \_\_\_\_\_ DATA DA ÚLTIMA: \_\_/\_\_/\_\_  
 Nº TOTAL DE TRANSFUSÕES CP: \_\_\_\_\_ DATA DA ÚLTIMA: \_\_/\_\_/\_\_

#### III- FATORES DE RISCO

1. NEUTROPENIA: <1000/mm<sup>3</sup> \_\_/\_\_/\_\_ ( ) A \_\_/\_\_/\_\_ ( )  
 <500/mm<sup>3</sup> \_\_/\_\_/\_\_ ( ) A \_\_/\_\_/\_\_ ( )  
 <100/mm<sup>3</sup> \_\_/\_\_/\_\_ ( ) A \_\_/\_\_/\_\_ ( )

2. ANTIBIÓTICOS: ☐ NÃO

CEFTAZIDIMA	__/__/__ a __/__/__	CIPROFLOXACINA	__/__/__ a __/__/__
AMICACINA	__/__/__ a __/__/__	SMX+TMP	__/__/__ a __/__/__
CEFEPIMA	__/__/__ a __/__/__	CEFTRIAXONA	__/__/__ a __/__/__
IMIPENEM	__/__/__ a __/__/__		__/__/__ a __/__/__
VANCOMICINA	__/__/__ a __/__/__		__/__/__ a __/__/__

3. ANTIFÚNGICOS: ☐ NÃO

ANFOTERICINA B	MOTIVO	DT
__/__/__ a __/__/__	1. PROF 2. EMP 3. LEVED 4. FILAM	
__/__/__ a __/__/__	1. PROF 2. EMP 3. LEVED 4. FILAM	
__/__/__ a __/__/__	1. PROF 2. EMP 3. LEVED 4. FILAM	
__/__/__ a __/__/__	1. PROF 2. EMP 3. LEVED 4. FILAM	



**IV – DADOS CLÍNICOS DA INFECÇÃO FÚNGICA:**

☐ NÃO HOUVE IF 1ª MANIFESTAÇÃO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
FEBRE ☐ INÍCIO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ DURAÇÃO: \_\_\_\_  
PNEUMONIA ☐ SINUSITE ☐  
HIPOTERMIA ☐ ENDOFTALMITE ☐  
HIPOTENSÃO ☐ ABDOMINAL ☐  
LESÕES CUTÂNEAS ☐ FLEBITE ☐

KARNOFSKY \_\_\_\_  
SEPSE ☐  
ITU ☐  
INFECÇÃO FÚNGICA SISTÊMICA ☐  
ALT. NEUROLÓGICA ☐  
MENINGOENCEFALITE ☐

**PORTA DE ENTRADA**

NÃO ☐ PNEUMONIA ☐ MUCOSITE INTESTINAL ☐  
SINUSITE ☐ CATETER ☐ MUCOSITE ORAL ☐  
LESÕES CUTÂNEAS ☐ ONICOMICOSE ☐ VIAS URINÁRIAS ☐

**PULMÃO**

TOSSE: \_\_\_\_ DOR TORÁCICA ☐ ATRITO PLEURAL ☐ DISPNEIA ☐ 1-UNILT. 2-BILT.  
RX TÓRAX: \_\_\_\_ TC DE TÓRAX \_\_\_\_

**SINUSITE**

CORIZA ☐ EPISTAXE ☐ CEFALÉIA/DOR FACIAL ☐ LESÃO NO PALATO ☐  
EDEMA/ERITEMA NARINA ☐ ENVOLVIMENTO ORBITÁRIO ☐ EXTENSÃO PARA CÉREBRO ☐  
RX SEIOS FACE: \_\_\_\_ TC SEIOS FACE: \_\_\_\_

**CEREBRAL**

CEFALÉIA ☐ CONVULSÃO ☐ ALTERAÇÃO MENTAL ☐ COMA ☐ SINAIS FOCAIS \_\_\_\_

OUTROS LOCAIS: LOCAL: \_\_\_\_ HEMOCULTURA POSITIVA ☐

**V – DADOS MICROBIOLÓGICOS**

CRITÉRIO DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_

**FUNGOS ISOLADOS**

DATA	DIA	MATERIAL	MICROORGANISMO	LOCAL	AMB	FCZ	ITZ	5FC	KCZ

**VI – MEDIDAS TERAPÊUTICAS**

RETIRADA CVC: ☐ \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ G-CSF ☐ GM-CSF ☐ IF-ALFA ☐ IF-GAMA ☐ TRANSF. GRANULÓCITOS ☐

**VII - OUTRAS INFECÇÕES**

DATA	DIA	MAT	LOCAL	MICROORGANISMO	TERAPIA	DIAS TTO/EVOL.

**VIII - EVOLUÇÃO:**

ÓBITO: ☐ NÃO; ☐ SIM \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ DIA: \_\_\_\_ CAUSA: \_\_\_\_ ATRIB. INF. FÚNG.: ☐ NÃO; ☐ SIM  
ALTA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ DIA: \_\_\_\_



### ANEXO 3

#### MÉTODOS MICROBIOLÓGICOS UTILIZADOS NA IDENTIFICAÇÃO DOS MICROORGANISMOS

- Todos os materiais biológicos foram coletados e manipulados na enfermaria e no laboratório de micologia de acordo com as normas de precauções universais para proteção dos profissionais ao contato com sangue e materiais infectantes;
- Hemocultura foi colhida em frasco para cultura da marca Vitek® após rigorosa anti-sepsia da pele com solução de PVP-i alcoólica seguida de enxágüe com soro fisiológico estéril; todas as coletas foram realizadas por enfermeiro treinado, com uso de luvas, avental e campo estéreis, máscara e gorro para a realização do procedimento, observando troca das luvas entre a anti-sepsia e a punção venosa; por ocasião das coletas de sangue para cultura através do cateter de Hickman-Broviac, a paramentação foi a mesma, observando-se anti-sepsia dos conectores com solução alcoólica de PVP-i seguida de enxágüe com soro fisiológico estéril. Todas as amostras de sangue foram coletadas em frascos de agar bifásico específicos para cultura de fungos;
- A coleta de urina para cultura de fungo foi realizada após anti-sepsia da glândula ou introito vaginal com solução tópica de PVP-i seguida de enxágüe com soro fisiológico estéril, desprezando-se o jato inicial e coletando-se o jato intermediário em frascos estéreis com boca larga;
- Para a coleta de escarro foi utilizada a primeira amostra matinal, após enxágüe da boca com soro fisiológico estéril. O espécimen foi coletado em frasco estéril de boca larga com tampa larga;
- Todos os materiais foram encaminhados imediatamente após a coleta para o Laboratório de Micologia, aonde foram processados;
- Uma alíquota de todos os materiais exceto sangue foi observada por microscopia direta para identificação presuntiva;
- Cada amostra foi cultivada em dois meios a 30°C por 10 dias em tubos de ensaio longos e dotados de tampa com rosca:

- Meio não seletivo de Sabouraud agar dextrose a 2%;
- Meio de Sabouraud agar dextrose a 2% contendo penicilina (20 U/mL), estreptomicina (40 U/mL), gentamicina (5µg/mL) e cloranfenicol (16µg/mL);
- Obs: ambos meios foram preparados no próprio laboratório de Micologia de tal modo que ficassem inclinados, para prevenir desidratação;
- A identificação foi realizada através de observação macroscópica inicial seguida de identificação microscópica, segundo método descrito por LACAZ et. al., 1991;
- A identificação inicial foi realizada através da observação macroscópica da morfologia das colônias nos meios de cultura:
- Leveduras: colônias mucóides ou pastosas, planas e lisas
- Fungos filamentosos: aspecto algodinoso
- Para análise microscópica, as colônias foram submetidas à prova de filamentação em agar fubá e de microcultivo. Foram observados os seguintes aspectos:
- Pigmentação das colônias;
- Crescimento no meio seletivo;
- Crescimento dimórfico;
- Tipo de esporulação ou formação de conídeos;
- Foram realizados testes fisiológicos de assimilação de carbono e hidrogênio e de fermentação de carboidratos;
- O método automatizado Vitek® (Biolab Mérieux) foi utilizado eventualmente para confrontar os resultados dos testes de assimilação de carbono e hidrogênio e de fermentação de carboidratos;
- Cepas padrão de *Candida parapsilosis* ATCC 22019 e *Candida krusei* ATCC 6258 foram utilizadas para controle dos testes de identificação das espécies de *Candida*;

# ANEXO 4

## RELAÇÃO DOS PACIENTES COM INFECÇÃO FÚNGICA

UPN	Nome	HC	Sex	Data de nascimento	Raça	Doença	Data diagnóstico	Comor - bidade	Admissão para TMO	TBI
11	GAM	3938367	F	02/06/89	caucasóide	LLA	27/04/93	não	14/09/99	sim
94	MRSC	5597769	M	16/08/86	caucasóide	AAS	15/02/96	não	04/04/98	não
103	BVB	5730125	M	15/03/60	caucasóide	SMD	30/07/96	sim	07/01/97	não
116	JO	5230202	M	13/11/54	negróide	LMC	09/06/94	sim	28/05/97	não
121	EAT	5409992	F	13/06/75	caucasóide	LMC	27/03/96	não	24/07/97	sim
133	JLM	5904833	M	19/03/60	caucasóide	LLA	17/04/97	não	20/01/98	sim
134	IRSG	5733082	M	29/04/82	caucasóide	LMC	22/11/96	não	28/01/98	não
135	AMB	3295583	M	27/12/61	negróide	LMA	11/08/97	sim	05/02/98	não
137	MC	6261480	M	12/03/73	caucasóide	AAS	17/12/97	sim	05/03/98	não
150	KCT	6397308	F	27/07/77	caucasóide	LMA	27/05/98	sim	28/07/98	sim
155	ALO	6528092	F	24/01/87	caucasóide	AAS	15/01/98	não	24/09/98	não
171	ASS	6647561	M	16/10/72	negróide	AAS	15/01/99	não	27/02/99	não
172	SRB	6619108	M	31/12/75	caucasóide	LMC	15/09/98	não	11/03/99	não
186	PEAC	6524139	M	27/12/77	caucasóide	LLA	15/09/98	não	22/06/99	sim
204	DAM	6527878	F	20/09/83	negróide	LMC	15/03/98	não	04/10/99	não

continua...

...continuação

UPN	Data do TMO	Enxerto	Fonte células	100<Neutrófilos<500		Neutrófilos<100	
				Início	Fim	Início	Fim
11	30/09/99	ALO aparentado, HLA idêntico	CPP	29/09/99	22/10/99	30/09/99	20/10/99
94	09/04/98	ALO aparentado, HLA idêntico	CPP	06/04/98	08/05/98	06/04/98	28/04/98
103	16/01/97	ALO aparentado, HLA idêntico	MO	20/01/97	31/01/97	-	-
116	05/06/97	ALO aparentado, HLA idêntico	MO	12/06/97	06/07/97	-	-
121	04/08/97	Singênico	Cordão	04/08/97	02/09/97	07/08/97	02/09/97
133	29/01/98	ALO aparentado, HLA idêntico	MO	27/01/98	17/02/98	27/01/98	07/02/98
134	05/02/98	ALO aparentado, HLA idêntico	MO	09/02/98	22/04/98	09/02/98	22/04/98
135	12/02/98	ALO aparentado, HLA idêntico	MO	04/02/98	03/03/98	16/02/98	01/03/98
137	12/03/98	ALO aparentado, HLA idêntico	MO	07/03/98	31/03/98	12/03/98	27/03/98
150	07/08/98	ALO aparentado, HLA idêntico	MO	22/07/98	24/08/98	29/07/98	19/08/98
155	08/10/98	Singênico	Cordão	02/10/98	02/11/98	11/10/98	20/10/98
171	04/03/99	ALO aparentado, HLA idêntico	MO	27/02/99	16/03/99	02/03/99	16/03/99
172	18/03/99	Autólogo	MO	23/03/99	30/03/99	23/03/99	29/03/99
186	01/07/99	ALO aparentado, HLA idêntico	MO	30/06/99	15/07/99	01/07/99	15/07/99
204	18/10/99	ALO aparentado, HLA idêntico	CPP	24/10/99	05/11/99	25/10/99	02/11/99

continua...

...continuação

UPN	Cateter Venoso Central			Mucosite			Nutrição Parenteral	
	Tipo	Início	Fim	Grau	Início	Fim	Início	Fim
11	Hickman	21/09/99	10/11/99	4	03/10/99	16/10/99	01/10/99	12/10/99
94	Hickman	01/04/98	17/04/98	não				
103	Hickman	08/01/97	30/04/97	1	20/01/97	03/02/97		
116	Hickman	28/05/97	07/07/97	2	14/06/97	05/07/97	14/06/97	04/07/97
121	Hickman	25/07/97	02/09/97	2	06/08/97	25/08/97	08/08/97	02/09/97
133	Hickman	22/01/98	30/04/98	4	05/02/98	17/02/98	06/02/98	18/02/98
134	Hickman	28/02/98	18/05/98	2	09/02/98	17/02/98	06/02/98	17/02/98
135	Hickman	04/02/98	17/03/98	2	16/02/98	10/03/98	20/02/98	17/03/98
137	Hickman	04/03/98	25/05/98	2	17/03/98	25/03/98	13/03/98	31/03/98
150	Hickman	31/07/98	20/09/98	2	08/08/98	16/08/98	08/08/98	18/08/98
155	Hickman	30/09/98	11/11/98	2	15/10/98	20/10/98		
171	Intracath	24/02/99	16/03/99	não			03/03/99	16/03/99
172	Intracath	10/03/99	27/03/99	2	27/03/99	01/04/99		
186	Hickman	25/06/99	13/07/99	4	01/07/99	16/07/99	05/07/99	13/07/99
204	Hickman	06/10/99	05/11/99	4	25/10/99	03/11/99	25/10/99	03/11/99

continua...

...continuação

UPN	Ventilação Mecânica		Sondagem Vesical		Fator Estimulador Colônias		Recaída		VOD
	Início	Fim	Início	Fim	Início	Fim	Falência		
11	04/10/99	05/10/99	14/10/99	25/10/99	05/10/99	24/10/99	não	não	não
94					07/05/98	13/05/98	sim	não	não
103			12/01/97	14/01/97			não	não	não
116			02/06/97	04/06/97	05/07/97	07/07/97	não	não	não
121	01/09/97	02/09/97	01/09/97	03/09/97	16/08/97	26/08/97	não	não	não
133			26/01/98	28/01/98			não	não	não
134			01/02/98	05/02/98	05/03/98	10/03/98	não	sim	não
135	10/03/98	17/03/98	05/02/98	07/02/98			não	não	não
137			11/03/98	14/03/98			não	não	não
150					18/08/98	25/08/98	sim	não	não
155					29/10/98	13/11/98	não	não	não
171			27/02/99	16/03/99	09/03/99	15/03/99	ign.	ign.	sim
172			14/03/99	16/03/99	28/03/99	31/03/99	não	não	não
186	10/07/99	16/07/99	28/06/99	30/06/99			não	não	não
204							sim	não	não

continua...

...continuação

UPN	Colonização			DECH aguda				Saída			Situação em 31/12/2000	
	Bact.	Fúng.		Grau	Pele	Figado	TGI	Data	Morte ?	Óbito dia +100	Óbito	Data
11	sim	não	não					10/11/99	não	sim	sim	30/11/99
94	não	sim	não					19/05/98	não	não	sim	15/08/00
103	não	sim	sim	2	0	0	4	05/02/97	sim	sim	sim	02/05/97
116	sim	sim	não					07/07/97	não	não	não	
121	sim	sim	ign.					02/09/97	sim	sim	sim	02/09/97
133	não	sim	sim	4	3	4	3	20/02/98	não	sim	sim	30/04/98
134	sim	sim	não					22/04/98	não	não	não	
135	não	sim	sim	3	0	0	4	17/03/98	sim	sim	sim	17/03/98
137	não	sim	sim	2	0	0	4	09/04/98	não	não	sim	06/02/99
150	não	não	não					30/08/98	não	não	sim	05/02/99
155	não	sim	não					18/11/98	não	não	não	
171	não	não	ign.					16/03/99	sim	sim	sim	16/03/99
172	não	não	autólogo					05/04/99	não	não	não	
186	não	não	não					16/07/99	sim	sim	sim	16/07/99
204	não	não	não					05/11/99	não	não	não	

continua...



...continuação

UPN	Infecção Fúngica					
	Data	Classif.	Local	Patógeno	Material	Data
11	11/10/99	Provada	Fungemia	<i>Fusarium</i> sp.	sangue	14/10/99
94	17/04/98	Possível	Sinusite			14/04/98
103	21/01/97	Provada	Fungemia	<i>Candida parapsilosis</i>	sangue	21/01/97
116	17/06/97	Provada	Fungemia	<i>Trichosporon inkin</i>	sangue	17/06/97
121	24/08/97	Provada	Fungemia	<i>Fusarium</i> sp.	sangue	24/08/97
133	18/02/98	Possível	Sinusite			26/01/98
134	08/04/98	Possível	Disseminada			
135	22/02/98	Provada	Fungemia	<i>Candida parapsilosis</i>	sangue	22/02/98
137	22/03/98	Possível	Pneumonia			
150	10/08/98	Possível	Sinusite			
155	25/10/98	Possível	Sinusite			28/09/98
171	09/03/99	Provada	Fungemia	<i>Candida parapsilosis</i>	sangue	09/03/99
172	27/03/99	Provada	Fungemia	<i>Candida albicans</i>	sangue	22/03/99
186	13/07/99	Possível	Pneumonia			
204	29/10/99	Provada	Fungemia	<i>Candida lusitanae</i>	sangue	29/10/99

continua...

...continuação

UPN	Infecção Fúngica	
	Critério	
11	Hemocultura + febre	
94	Neutropenia > 10d + sintoma infecção respiratória alta + pansinusite (TC)	
103	Hemocultura + febre	
116	Hemocultura + febre	
121	Hemocultura + febre	
133	Neutropenia > 10d + sint. infec. resp. alta + velamento seios paranasais (RX)	
134	Neutropenia > 10d + lesões cutâneas negras em ambos pés e mão D	
135	Hemocultura + febre	
137	Neutropenia > 10d + corticoterapia + nódulo no lobo superior pulmão E	
150	Neutropenia > 10d + sint. inf. resp. alta + edema periorbitário + pansinusite (RX)	
155	Neutropenia > 10d + sint. inf. resp. alta + espessamento seio maxilar D (TC)	
171	Hemocultura + febre	
172	Hemocultura + febre	
186	Neutropenia > 10d + sint. inf. resp. baixa + nódulos pulmonares (RX e CT)	
204	Hemocultura + febre	

## ANEXO 5

### PROTOCOLO PARA TRANSPLANTE AUTÓLOGO EM PACIENTES COM L.M.C.

...

#### 6. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

1. LMC Ph-positivo ou BCR-ABL positivo recém diagnosticada (não mais do que 6m do diagnóstico).
2. Idade 18-65.
3. Doença em fase crônica (sem evidência clínica ou laboratorial de aceleração [ver anexo 1] ou crise blástica).
4. Ausência de doador aparentado com HLA-idêntico.
5. Termo de consentimento.
6. Intervalo do diagnóstico ao registro não deve exceder 6 meses.
7. Nenhum órgão vital envolvido (perdido)
8. Nenhuma contra-indicação para a coleta de células progenitoras do sangue periférico antes de iniciar o tratamento.
9. Ausência de gravidez (uso de um contraceptivo eficaz, se necessário).

...

#### 8. Transplante de célula precursora Alogênico

##### 8.1. Transplante HLA idêntico aparentado

A tipagem do HLA do paciente e de todos os seus irmãos deve ser realizada o mais breve possível após o diagnóstico e antes de entrar no estudo. Os pacientes que tiverem irmão HLA-idêntico devem ser aconselhados a fazer o transplante alogênico. Se o paciente por qualquer razão não quiser receber o transplante alogênico e por outro lado satisfazer os critérios de elegibilidade ele pode fazer a randomização para o nosso estudo.

##### 8.2. A pesquisa para doadores potenciais não relacionados

A recomendação para realizar um transplante usando doadores alternativos depende da conduta de cada médico ou instituição. Atualmente, a pesquisa para um possível doador não relacionado voluntário levará aproximadamente seis meses. Consequentemente, o paciente pode ser randomizado enquanto a pesquisa é realizada, embora fosse preferível que as decisões relativas ao paciente fossem tomadas previamente. Os pacientes abaixo de 40 anos que desejam receber o transplante de um doador alternativo podem deixar o estudo a qualquer momento. Estes pacientes, uma vez randomizados, continuarão a ser acompanhados dentro do contexto do estudo.

#### 9. BRAÇO A: TRANSPLANTE AUTÓLOGO & INTERFERON

Muitos médicos podem considerar o transplante autólogo para os pacientes com diagnóstico de LMC recém diagnosticada um procedimento potencialmente perigoso. Os coordenadores desse estudo estão conscientes do risco do tratamento relacionado a mortalidade que poderia frustrar qualquer melhora no controle da doença. Consequentemente, nós recomendamos que a mobilização e o transplante sejam feitos em centros experientes no uso desses procedimentos em pacientes com LMC. Esses centros devem preencher os seguintes critérios:

1. Experiência com transplante autólogo e/ou alogênico em leucemia.
2. Experiência com criopreservação de célula precursora
3. Serviço de coleta de células periféricas do sangue disponível 6/7 dias por semana (obrigatório).
4. Acesso a técnicas de biologia molecular, celular e citogenética.

O transplante autólogo dentro desse estudo pode ser realizado com a coleta de células precursoras ao diagnóstico ou após a mobilização. Os centros devem optar por uma das abordagens no começo do estudo e mantê-la durante todo o mesmo. Se por alguma razão, após uma tentativa de mobilização de células precursoras para o sangue periférico, não houver número suficiente (falha na mobilização), o paciente deve ser auto-transplantado com as células precursoras coletadas ao diagnóstico.

##### 9.1. Opções de Mobilização (auto-transplante mobilizado)

Somente para os centros que escolherem a mobilização.

##### 1. QUIMIOTERAPIA MINI-ICE:

Dia -1	Alopurinol: 300mg vo diariamente por 10 dias
Dias + 1-3	Idarubicina: 8mg/m <sup>2</sup> através de infusão IV durante 10 minutos
	Etoposide: 150mg/m <sup>2</sup> através de infusão IV durante 2 horas
	Ara-C: 800mg/m <sup>2</sup> através de infusão IV durante 2 horas



Dia +11 G-CSF 5µg/kg sc diariamente até os neutrófilos  $> 1 \times 10^9/l$  por 3 dias consecutivos ou até as leucófereses estarem completas.

## 2. HIDROXIUREA

Ministrar hidroxiurea 2 g/m<sup>2</sup> vo até a contagem de neutrófilos cair abaixo de  $1.0 \times 10^9/l$  ou a contagem das plaquetas abaixo de  $20 \times 10^9/l$ . Se após 14 dias de tratamento a contagem de neutrófilos ou plaquetas estiver acima desses níveis, a hidroxiurea deve ser aumentada para 1 g/m<sup>2</sup> diariamente por no máximo mais 14 dias. O G-CSF na dose de 5 µg/kg deve ser iniciado 24 horas após a última dose de hidroxiurea, por 3 dias consecutivos ou até a leucóferese estar completa.

## 3. ALTAS DOSES DE ARA-C

Dias 1-3 Ara-C: 1.5 g/m<sup>2</sup>/dia através de infusão IV durante 2 horas

Dia +10 G-CSF: 5µg/kg sc diariamente até os neutrófilos  $> 1 \times 10^9/l$  por 3 dias consecutivos ou até a leucóferese estar completa.

## 4. OUTROS MÉTODOS DE MOBILIZAÇÃO

Os centros podem escolher para mobilização diferentes regimes quimioterápicos, contanto que eles tenham uma experiência razoável tanto no procedimento de coleta e no grau da negatividade do Philadelphia. Os centros devem escolher uma abordagem no início do estudo e continuar com a mesma no decorrer do mesmo.

### 9.2. A coleta das células precursoras após a quimioterapia de mobilização

Esta coleta deve ser iniciada quando os glóbulos brancos excederem  $1.0 \times 10^9/l$  e a contagem das células periféricas CD34+ excederem  $5 \times 10^6/l$ . Nós sugerimos a coleta de  $5 \times 10^8/kg$  de células nucleadas com um mínimo de  $2 \times 10^6/kg$  de células CD34+. Para cada coleta de aferese as seguintes avaliações são obrigatórias:

1. Células Mononucleares  $10^8/kg$
2. Células frescas para citogenética
3. Fenótipo incluindo CD3, CD34+  $\times 10^6/kg$ .
4. CFU-GM  $\times 10^4/kg$ .

Parâmetros adicionais tais como LTC-IC, CD34+/Thy1+, FISH para BCR/ABL, etc nas células frescas são também recomendados. Nas coletas que tiverem 100% de Philadelphia negativo, é enfaticamente recomendado que sejam feitas análises de PCR para a translocação BCR/ABL. Se não for possível, uma aliquota criopreservada deve ser reservada para que o teste de PCR seja realizado no laboratório central do EBMT no futuro. A maneira sugerida para armazenar amostras para PCR-RT é primeiro lisar as hemácias e então lisar os leucócitos em GTC (4M thiodinato de Guanidina). Ver anexo 4 para maiores detalhes.

### 9.3. Análise das coletas

Existe vários possíveis resultados da quimioterapia de mobilização.

1. Uma coleta satisfatória é definida como que contendo no mínimo  $2 \times 10^6/kg$  de células CD34+. Uma coleta satisfatória pode ser tanto 100% Philadelphia negativo, 100% positivo ou parcialmente negativo.
2. Se o número de progenitores for inadequado (menor que  $2 \times 10^6/kg$  de células CD34+), então, a coleta deve ser considerada como "insatisfatória", independente do grau de negatividade do Ph. **O paciente receberá o auto-transplante recebendo as células precursoras coletadas como backup ao diagnóstico.**
3. O status do Ph do produto da aferese no mesmo pacientes pode variar. Neste caso o paciente deve receber o auto-transplante com células suficientes para fornecer no mínimo  $2 \times 10^6/kg$  de células CD34+.

Os pacientes randomizados para o auto-transplante que por diferentes razões não se submeterem ao transplante serão avaliados baseados na "intenção de tratar".

### 9.4. Transplante autólogo com células não manipuladas (auto-transplante sem mobilização)

Todos os pacientes devem ser submetidos à leucóferese antes de iniciar o tratamento. Devem ser coletadas células precursoras suficientes e criopreservadas para conseguir recuperação após a terapia mieloablativa. O número recomendado de células nucleadas periféricas é de  $10 \times 10^8/kg$ . A recomendação é baseada na contagem de células nucleadas por causa da variação considerável entre os laboratórios dos números de CFC ou das células CD34+. Para cada coleta de aferese as avaliações abaixo são obrigatórias:

1. Células mononucleares de  $10^8/kg$
2. Células "frescas" para citogenética
3. CFU-GM  $\times 10^4/kg$

### 9.5. Período para o auto-transplante

Os pacientes devem ser submetidos ao transplante no período de seis meses da data do diagnóstico. O registro e a randomização podem ser realizados a qualquer hora, assim que a opção do transplante alogênico for excluída, mas sempre dentro dos seis meses a partir da data do diagnóstico. Se o centro optar pelo transplante com mobilização (células precursoras coletadas após a quimioterapia de mobilização), deve haver um tempo suficiente para a realização da mobilização para que o transplante ocorra dentro dos seis meses a partir do diagnóstico.

### **9.6. Protocolo de condicionamento**

Nós sugerimos o uso de bussulfan sozinho como regime de condicionamento para o auto-transplante. Outros regimes, tais como bussulfan e melfalan são também aceitáveis. Não existe vantagem evidente para o uso de irradiação total e isto pode aumentar a morbidade e mortalidade relativa ao transplante. A profilaxia de crises convulsivas induzidas pelo bussulfan é mandatório:

Dia -6	Aloprinol: 300 mg vo diariamente por 10 dias
Dia -5	Bussulfan: 4 mg/kg vo
Dia -4	Bussulfan: 4 mg/kg vo
Dia -3	Bussulfan: 4 mg/kg vo
Dia -2	Bussulfan: 4 mg/kg vo
Dia 0	Infusão das células precursoras

### **10. BRAÇO B: INTERFERON MAIS ARA-C**

## ANEXO 6

### PROTOCOLO PARA TRANSPLANTE EM PACIENTES COM L.M.A.

...

#### 4.0 Critérios de Inclusão e Exclusão

##### 4.1. Inclusão:

- Idade: 18 - 55 anos.
- diagnóstico de leucemia mielóide aguda subtipos M0 a M7 (exceto M3) em primeira remissão completa, sem doador com HLA compatível;
- Aspectos funcionais: ECG normal (no caso de dúvidas, necessário avaliar se há fração de ejeção ventricular > 55% através do Ecocardiograma);  
Creatinina: < 1.7 mg;  
Função respiratória, hepática e renal normais;
- Termo de Consentimento: assinado pelo paciente ou responsável;

##### 4.2. Exclusão:

- Terapia pregressa (1ª linha) com quimioterapia e/ou radioterapia;
- Comprometimento da função respiratória; renal (creatinina > 1.7) ou hepática (bilirrubina e/ou transaminases com valores > 1.5 vezes dos limites normais);
- Doença neoplásica maligna pregressa ou concomitante (exceto câncer cervical uterino e cutâneo baso-celular);
- Retardo mental e/ou impossibilidade sócio-econômica que possa prejudicar o seguimento adequado;
- Sorologias para o HBSAg ou anti-HCV ou anti-HIV positivos;
- Região geográfica inacessível;
- Gravidez;

#### 5.0 Plano de Tratamento

##### ESTUDO RANDOMIZADO - DESENHO DO ESTUDO (GRÁFICO 1)

Os pacientes serão tratados com os esquemas de indução e consolidação convencionais da instituição, especificados no protocolo de quimioterapia. O paciente será randomizado após o primeiro ciclo de consolidação com Ara-C HD (altas doses), após firmar o termo de consentimento informado.

##### A) *Paciente randomizado no braço de manutenção (A)*

Fará tratamento quimioterápico de manutenção por 12 meses (Anexo 2), após o 2º ciclo de consolidação com o Ara-C HD.

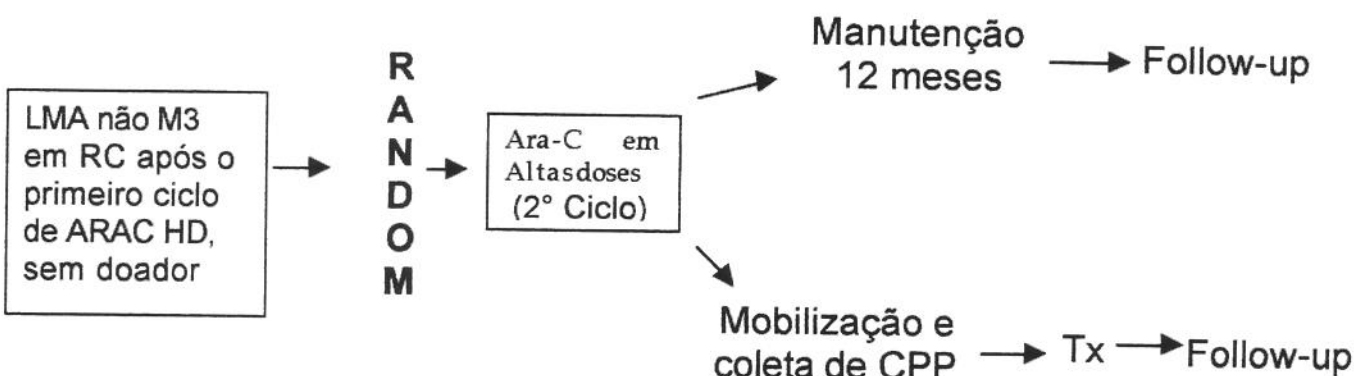
##### B) *Paciente randomizado para o braço Ara-C HD + TMO com resgate com CPP (células progenitoras periféricas) (B):*

OS PACIENTES SERÃO TRATADOS COM O ESQUEMA ARA-C HD COM COLETA DE CÉLULAS PRECURSORAS PERIFÉRICAS MOBILIZADAS COM G-CSF APÓS O D+5 DO TÉRMINO DA QUIMIOTERAPIA. DEPOIS DE 30-45 DIAS DO TÉRMINO DO ARA-C SERÁ EFETUADO UMA QUIMIOTERAPIA SUPRA MÁXIMA UTILIZANDO O ESQUEMA DE CONDICIONAMENTO PARA LMA (BUSSULFAN+CICLOFOSFAMIDA) (FICHA 5) COM INFUSÃO DE CÉLULAS PROGENITORAS PERIFÉRICAS NO DIA ZERO, ISTO É, O DIA DO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA.

**OBS<sup>1</sup>:** Peso ajustado =  $\text{Peso Ideal} + 0,25 \times (\text{Peso Real} - \text{Peso Ideal})$

G-CSF deverá ser administrado em altas doses de 5 µg/kg, em infusão contínua a partir do dia +5. Para o sucesso do tratamento deve haver uma infusão mínima de CD34<sup>+</sup> de 5,0 x 10<sup>6</sup>/Kg do receptor.

## Desenho do estudo



### Anexo 2: TERAPIA – Manutenção

Consta de ciclos mensais de quimioterapia com Citarabina (Ara-C) combinada alternadamente com Daunomicina, Tioguanina ou Ciclofosfamida, com duração total de 12 meses.

#### Manutenção 1

Dia	1	2	3	4	5
Ara-C 100 mg/m <sup>2</sup> 12/12h SC	X	X	X	X	X
Daunomicina 45mg/m <sup>2</sup> IV		X	X		

#### Manutenção 2 – (meses pares)

Dia	1	2	3	4	5
Ara-C 100 mg/m <sup>2</sup> 12/12h SC	X	X	X	X	X
Tioguanina 200mg/m <sup>2</sup> /dia VO	X	X	X	X	X

#### Manutenção 3

Dia	1	2	3	4	5
Ara-C 100 mg/m <sup>2</sup> 12/12h SC	X	X	X	X	X
Ciclofosfamida 1000mg/m <sup>2</sup> IV			X		

Manutenção 4: idem 2

Manutenção 6: idem 2

Manutenção 5: idem 1

Manutenção 7: idem 3, etc

Ordem: 1-2-3-2-1-2-3-2-1-2-3-2.....

Substituir Daunomicina por Mitoxantrone 10 mg/m<sup>2</sup> quando dose total de antraciclina for igual ou superior à 500 mg/m<sup>2</sup>.

Se houver aplasia durante a manutenção reduzir 50% da dose da quimioterapia.

## ANEXO 7

### PROTOCOLO PARA TRANSPLANTE EM PACIENTES COM L.L.A.

#### Primeira Remissão

1- TMO alogênico para todos os pacientes de Alto Risco com doador (Baixo Risco e T não transplantar):  
Ph /Bcr-abl – positivo  
-t(4;11) - positiva  
RC > 4 semanas (não entrou em CR após fase 1)  
leucócitos > 30.000 /  $\mu$ l  
somente pacientes de 15 a 50 anos

#### Segunda Remissão

TMO alogênico relacionado para todos – dentro de 2 meses depois de atingida a RC :

#### Observações:

- Não serão transplantados pacientes em terceira recidiva.
- Não está previsto transplante autólogo em nenhuma situação.
- Não está previsto transplante de MO não relacionado.

#### **LLA de ALTO RISCO**

Profilaxia do SNC: 15mg de MTX (IT) ..... dia 1

Não realizar se plaquetas < 20000

Se houver alta taxa de Leucócitos, fazer primeiro a citorredução, para não haver risco de células tumorais invadirem canal medular.

#### **Grupo 3 (45ª semana)**

Profilaxia do SNC: MAIT (IT) ..... dia 1

#### **Grupo 4 (51ª semana)**

Profilaxia do SNC :

MAIT-:dia 1 da semana 51

#### **BAIXO RISCO**

Profilaxia do SNC: 15mg de MTX (IT) ..... dia 1

Não realizar se plaquetas < 20000

Se houver alta taxa de Leucócitos, fazer primeiro a citorredução, para não haver risco de células tumorais invadirem canal medular.

#### Irradiação Profilática do SNC

Deverá ser realizada irradiação profilática do SNC com 18 Gy depois de atingida a completa remissão, em geral paralelo à Fase II da indução.

#### **Esquema para LLA-T/massa mediastinal**

#### Irradiação mediastinal:

Irradiação profilática de mediastino não será realizada. Após a Fase I será realizada em pacientes que apresentarem massa Tumoral > ou = a 2cm (24 Gy).

#### Irradiação de SNC profilática

Deverá ser realizada após a RC que em geral se dá após a fase I da indução, ficando portanto a irradiação com 18 Gy durante a fase II da indução. Se a CR for alcançada somente após a Fase II fica a irradiação para depois da Fase II.

Profilaxia do SNC: 15mg de MTX (IT) ..... dia 1

#### **Fase 2- semanas 5 a 8 (dias 29 a 57)**

Radioterapia do mediastino: Durante fase 2 da indução - desde que remissão completa após fase 1.

Depois da fase 2 - se remissão completa for após fase 2.

2.400 rads durante 22 dias

#### Profilaxia do SNC:

Liquor + 15 mg de MTX (IT).....dias 31, 38, 45 e 52

Radioterapia intra craniana: total de 1800 rads divididos .....dias 29 a 50 (22 dias)

## LLA B

Pré-fase - Deve ser realizada para todos os pacientes.

Bloco A e Bloco B - Alternados com intervalo mínimo de 2 semanas.

Fazer ABABAB (AB-3 vezes alternando)

Pacientes que não atingiram a remissão completa após bloco A1 e B1 deverão entrar para programa de transplante autólogo ou alogênico.

Alternativas para RC: Fazer A2

Bloco C

CHOP

irradiação-Bulk para organomegalia persistente

Profilaxia do SNC - MAIT nos dias 1 e 5 dos blocos A e B

### Pré-fase

Ciclofosfamida : 200 mg /m<sub>2</sub>/dia (IV) .....dias 1 a 5

Prednisona : 60 mg /m<sub>2</sub>/dia (vo).....dias 1 a 5

## **BLOCO A**

Profilaxia do SNC - MAIT .....dias 1 e 5

### Quimioterapia sistêmica:

Vincristina : 2 mg (IV) .....dia 1

Metotrexate: 3000 mg /m<sub>2</sub> / dia (IV) em 24 hr.....dia 1

1/10 da dose em 30 minutos

Ifosfamida : 800 mg /m<sub>2</sub> / dia (IV) por 1 hora.....dias 1 a 5

Dexametasona : 10 mg/ m<sub>2</sub>/dia (vo) .....dias 1 a 5

VM 26 100 mg/m<sub>2</sub> (IV) em 1 hr.....dias 4 e 5

Citosina Arabinosídeo : 150 mg/ m<sub>2</sub>/dia (IV) cada 12 hs por 1 hora.....dias 4 e 5

## **BLOCO B**

Profilaxia do SNC - MAIT .....dias 1 e 5

### Quimioterapia sistêmica:

Vincristina : 2 mg (IV) .....dia 1

Metotrexate: 3000 mg /m<sub>2</sub> / dia (IV) ...3000?.....dia 1

1/10 da dose em 30 minutos

9/10 da dose para completar 24 hs

Ciclofosfamida : 200 mg /m<sub>2</sub> / dia (IV) por 1 hora.....dias 1 a 5

Adriamicina : 25 mg/ m<sub>2</sub>/dia (IV) em quinze min.....dias 4 e 5

Dexametasona : 10 mg/ m<sub>2</sub>/dia (vo) .....dias 1 a 5

## **BLOCO C**

Este bloco é opcional para pacientes que após dois blocos A, B não atingem CR ou apresentam progressão da doença precoce.

Vindesene: 3 mg (IV) .....dia 1

ARA-C: 2g/m<sub>2</sub> (IV) de 12/12 hr.....dias 1 e 2

VP16: 150 mg (IV) .....dias 3, 4 e 5

Dexametasona: 10 mg/m<sub>2</sub> (VO).....dias 1 a 5



## ANEXO 8

### PROTOCOLO PARA TRANSPLANTE EM PACIENTES COM L.N.H.

...

#### **Crítérios de Inclusão e Exclusão**

##### **1. Inclusão:**

- Idade: 18 - 60 anos.
- Histologia (difusa): *Grupo: F, G, H, K do WF* (A histologia vem indicada segundo o WF, Kiel e Real: ver material e método). A imunofenotipagem no material histológico deverá estabelecer se a linhagem é B ou T.
- Estadiamento: *II Bulky, III e IV de Ann Arbor*
- IPI: (Internat. Prognostic Index): Risco Intermediário alto e Alto Risco
- Aspectos funcionais: ECG normal (no caso de dúvidas, necessário avaliar se há fração de ejeção ventricular >55% através do Ecocardiograma)
- Creatinina: < 1.7 mg;
- Função respiratória, hepática e renal normais

##### **2. Exclusão:**

- Terapia progressa (1a. linha) - Quimioterapia e radioterapia;
- Comprometimento da função respiratória, renal (creatinina > 1.7), hepática (bilirrubina e/ou transaminases com valores > 1.5 limite normal);
- Patologia neoplásica maligna progressa ou concomitantemente (exceto câncer cervical uterino e cutâneo baso-celular);
- Retardo mental e/ou impossibilidade que garanta um seguimento adequado;
- HBSAg ou HIV positivo;
- Região geográfica inacessível

#### **6.0 Plano de Tratamento**

##### **ESTUDO RANDOMIZADO - DESENHO DO ESTUDO (GRÁFICO 1)**

##### **A) Paciente randomizado no braço VACOP-B (Anexo 2):**

Receberão 6 ciclos de VACOP-B com re-estadiamento a seguir e a conduta se baseará na avaliação da resposta:

I) Nos casos de Remissão Completa (RC) ou Resposta Parcial (RP), os pacientes receberão mais 6 ciclos de VACOP-B, completando os 12 ciclos, podendo receber radioterapia sobre eventuais sedes residuais ou grandes massas iniciais (> 10 cm).

Destes pacientes, os que estiverem em Remissão Completa seguirão apenas com Follow-Up, enquanto que os pacientes que estiverem com Resposta Parcial, após os 12 ciclos, entrarão na Terapia de Salvamento que engloba 2 ciclos de DHAP + CY4 + VP16 + PBPC.

II) Já os pacientes que após os 6 ciclos, no re-estadiamento, apresentarem Progressão da Doença (PD) ou serem Não Responsivos (NR) deverão ir diretamente para a Terapia de Salvamento com CY4 + VP16 + PBPC.

##### **B) Paciente randomizado para o braço VACOP-B + CY4 + VP-16 + resgate com PBPC:**

Os pacientes serão tratados com 6 ciclos de VACOP-B e depois re-estadiados. Independente do status da doença (RC, RP, NR, DP), passarão às fases sucessivas do tratamento: CY4, VP-16 e PBPC.

Os pacientes que obtiverem RC, após completarem toda a sequência terapêutica, deverão apenas seguir com o Follow-Up. Enquanto que os pacientes em Resposta Parcial, Progressão da Doença ou Não Responsivos deverão partir para uma outra "Terapia de Salvamento", definida por cada Instituição.

1- Depois de 15-30 dias do fim do VACOP-B, o paciente se submeterá a citoredução com a utilização de Cy 4 gr/m<sup>2</sup> + GM-CSF ou G-CSF, com objetivo de redução de massa tumoral e para coleta de PBPC

2- Depois de 30-45 dias da utilização do Cy os pacientes serão submetidos à redução de massa tumoral com a utilização do VP-16-213 - altas doses de 2 gr/m<sup>2</sup> + GM-CSF ou G-CSF.

**OBS<sup>1</sup>:** será possível proceder uma nova coleta das células progenitoras periféricas precursoras após o VP-16-213, se a coleta após o CY for insuficiente.

**OBS<sup>2</sup>:** Peso ajustado =  $\text{Peso Ideal} + 0,25 \times (\text{Peso Real} - \text{Peso Ideal})$

3- Depois de 30-45 dias do término do VP-16 será efetuado uma quimioterapia supra máxima utilizando o esquema de condicionamento BEAM (Ficha 5) com infusão de células progenitoras periféricas no dia zero (Transplante).



4- GM-CSF ou G-CSF deverão ser administrados em altas doses de 5 µg/kg, em infusão contínua a partir do dia +1. Para o sucesso do tratamento deve haver uma infusão mínima de CD34+ de  $5,0 \times 10^6/\text{Kg}$ .

**NOTA<sup>1</sup>:** A radioterapia em massas residuais (Bulky), exceto do mediastino, deverá ser executada após o transplante. Os pacientes com suspeita de massa mediastinal residual deverão ser observados por 3 meses e se ainda persistirem dúvidas, realizar cintilografia diagnóstica. Caso haja crescimento da massa no período ou captação anormal do radio-farmaco, o paciente deve ser submetido a radioterapia em campo envolvido local.

**NOTA<sup>2</sup>:** O grupo de estudos se encarregará de estabelecer e cumprir o fluxo de encaminhamento dos pacientes que farão o PBPC quando o serviço de origem não tiver estruturado para realizar o procedimento. A mobilização de PBPC também pode ser referenciado entre os participantes do grupo.

...

Protocolo de tratamento para Cy ( $4 \text{ g/m}^2$ )

Hora	Cyclofosfamida	Uromitexan
0	Cy $1.0 \text{ g/m}^2$ / i.v. / 1 hora	
1		1.0 g / i.v. / bolus
3	Cy $1.0 \text{ g/m}^2$ / i.v. / 1 hora	
4		1.0 g / i.v. / bolus
6	Cy $1.0 \text{ g/m}^2$ / i.v. / 1 hora	
7		1.0 g / i.v. / bolus
9	Cy $1.0 \text{ g/m}^2$ / i.v. / 1 hora	
10		1.0 g / i.v. / bolus
12/15/18/21/24/27/30		

- Hiper-hidratação: S. F. + KCL 30 mEq/L +  $\text{NaHCO}_3$  30 mEq/L (3000 mL/ $\text{m}^2$ /24 horas)
- Furosemide 20 mg antes da primeira administração do Cy.
- pH Urina > 7, avaliação a cada 2 horas,  $\text{NaHCO}_3$  8.4% quando necessário.
- Diurese a cada 2 horas, balanço a cada 12 horas - a ser corrigido com furosemide quando necessário.
- Acetazolamide 250 mg p.o a cada 6 horas, começando 4 horas antes do Cy.
- Ondansetrone 8 mg antes do Cy e toda 8 hs i.v. quando necessário
- Começo da hiper-hidratação, deve ser de no mínimo 12 horas antes de iniciar a Cyclofosfamida.

## ANEXO 9

### PROTOCOLO PARA TRANSPLANTE EM PACIENTES COM A.A.S.

#### SELEÇÃO DE PACIENTES:

##### 1. INCLUSÃO:

- Serão tratados por este protocolo pacientes portadores de anemia aplástica grave (pelo menos duas citopenias intensas o suficiente para colocar em risco a vida do paciente).
- Os pacientes deverão possuir um doador HLA compatível (Locus A, B, C, D, DR) e estar em condições clínicas de tolerar o procedimento.

##### 2. EXCLUSÕES:

- Não serão considerados para tratamento por este protocolo pacientes nas seguintes situações:
  - Pacientes com falências em outros órgãos (fígado, rim, pulmões, etc).
  - Pacientes com mielofibrose intensa.
  - Pacientes com antecedentes de mielodisplasia (estes serão tratados pelo protocolo de leucemias agudas)

#### PLANO DE TRATAMENTO:

##### 1. CONDICIONAMENTO:

Plano Geral:

DIA	HORA	DROGA	DOSE
-5	20 h	CFM	50 mg/kg
-4	08 h	ATG	30 mg/kg
	22 h	CFM	50 mg/kg
-3	08 h	ATG	30 mg/kg
	22 h	CFM	50 mg/kg
-2	08 h	ATG	30 mg/kg
	22 h	CFM	50 mg/kg

-1	repouso
0	infusão medular

DIA	HORA	DROGA	DOSE
-5		CFM BU	50 mg/kg 1 mg/kg
-4		CFM	50 mg/kg
-3		CFM	50 mg/kg
-2		CFM	50 mg/kg

-1	repouso

##### – NÚMERO DE CÉLULAS:

- Deve se obter, durante a aspiração de M.O. o maior volume de M.O. possível

##### – PLASMAFERESE:

- Caso seja indicado plasmaferese no receptor para remoção de algum anticorpo. A dose de ATG do dia -2 deve ser dada no dia -5 e o procedimento realizado nos dias -1 e 0.

##### III.1.a. ADMINISTRAÇÃO DA CICLOSFAMIDA:

- dose de 50 mg/Kg EV em quatro doses consecutivas (usar o peso ideal para cálculo em obesos).
- Hiperhidratação e outras medidas de prevenção de cistite hemorrágica devem ser tomadas. A irrigação vesical continua com soro fisiológico iniciada 1 hora antes da primeira dose de ciclofosfamida e mantida até 24 horas após a última dose.

##### III.1.b. ADMINISTRAÇÃO DO ATG:

- DOSAGEM: 30 mg/kg/dia em 3 dias sucessivos (-4, -3 e -2)

##### III.1.e. ESQUEMA PARA ADMINISTRAÇÃO DE BUSSULFAN:

- Será dado via oral na dose de 4 mg/kg (1 mg/kg/dose), no 1o. dia do condicionamento. O paciente deverá receber fenitoina (dose de ataque: 14 mg/kg e manutenção 5 mg/kg/dia do dia anterior até 48 h após a última dose do bussulfan como profilaxia de crises convulsivas).

##### III.1.f. INFUSÃO MEDULAR:

- A medula óssea deve ser infundida o mais rápido possível após a coleta o número de células infundidas é muito importante para a pega e manutenção da medula transplantada.

##### III.1.g. IMUNOSSUPRESSÃO:

- A profilaxia da GVHD será feita com outro de CSA MTX, conforme protocolo para tratamento e profilaxia de GVHD.

#### IV. AVALIAÇÃO:

##### IV.1. AVALIAÇÃO CLÍNICA:

##### IV.2. AVALIAÇÃO LABORATORIAL BÁSICA:

- Hemograma completo
- Contagem de plaquetas e de reticulócitos.
- Dosagem de bilirrubinas, transaminases, fosfatase alcalina, eletroforese de proteínas séricas, creatinina, ácido úrico, glicose, cálcio, fósforo, magnésio, cloro, sódio e potássio.
- Determinação da atividade de protrombina.
- Pesquisa de hemossiderina na urina.
- Dosagem de Hemoglobina Fetal.
- Cultura de vigilância (de acordo com a rotina): Colher no dia da admissão do paciente na unidade de internação.

##### IV.3. AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA ESPECÍFICA:

- Mielograma.
- Estudo anatomopatológico da medula óssea (histológico e imunohistológico).
- Estudo do crescimento e diferenciação de precursores hematopoieticos da MO "in vitro".
- Teste de Ham.

##### IV.4. AVALIAÇÃO IMUNOLÓGICA:

- Dosagem de imunoglobulinas séricas ( IgG, IgA, IgM ).
- Dosagem de componentes do Complemento ( C3 e C4 ).
- Quantificação de subpopulações de linfócitos no sangue periférico (CD4/CD8).
- Determinação da presença de linfócitos T supressores ativados (CD8 + DR+), no sangue periférico.
- Determinação da produção "in vitro" de Fator de Necrose Tumoral ( TNF alfa ) e interferon gama por células mononucleadas do sangue periférico.
- Determinação das concentrações plasmáticas de TNF e Interferon Gama.
- Contagem de micronúcleos em cultura de linfócitos estimulados por mitógenos.

##### IV.5. AVALIAÇÃO CITOGENÉTICA:

- Estudo dos cromossomos de células da medula óssea com pesquisa de fragilidade cromossômica, com agentes clastogênicos.

##### IV.6. AVALIAÇÃO SOROLÓGICA:

- Pesquisa de anticorpos (IgG, IgM) para : Vírus das hepatites A, B e C, citomegalovírus, Epstein-Barr, herpes simples e vírus da imunodeficiência humana (HIV).

##### IV.7. AVALIAÇÃO DURANTE OS PRIMEIROS 100 DIAS PÓS T.M.O.:

- Exames de rotina pós T.M.O.:
  - De acordo com as normas do serviço.

#### V. RECUPERAÇÃO HEMATOPOIÉTICA:

- A "pega" da medula óssea será caracterizada pelo aparecimento de precursores hematopoieticos na medula associada à manutenção de granulócitos acima de  $500/\text{mm}^3$  por três dias consecutivos.
- A "falência de pega" será caracterizada pela persistência de pancitopenia (granulócitos  $< 500/\text{mm}^3$ )
- plaquetas  $< 20.000/\text{mm}^3$  e dependência de transfusão de hemácias) após o dia +28 pós TMO.
- A "rejeição" será caracterizada por perda da função medular (retorno da pancitopenia severa e despopulação da medula após uma pega inicial pode ser precoce ou tardia (após o dia + )

#### VI. TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA MEDULAR PÓS TMO:

- FALÊNCIA DE PEGA: A utilização de fatores de crescimento (GM-CSF ou G-CSF) tem sido útil nestes casos. Também é possível dar outra "dose" de medula óssea, associada ou não a novo condicionamento.
- **O tratamento deve ser individualizado e decidido caso a caso.**
- As rejeições precoces devem ser tratadas como a falência de pega.
- As rejeições tardias devem ser tratadas com aumento da imunossupressão, associada ou não ao uso de fatores de crescimento (GM-CSF, G-CSF, IL3, etc) em geral há boa resposta ao uso da CSA, associada ou não à corticoesteróides.

## ANEXO 10

### PROTOCOLO PARA TRANSPLANTE EM PACIENTES COM L.H.

...

#### 1. *Estadiamento (segundo Ann Arbor)*

#### III. *Critérios de Inclusão*

Todos os pacientes com diagnóstico de Linfoma de Hodgkin.

#### IV. *Critérios de Exclusão*

Sem definição

#### V. *Quimioterapia*

A quimioterapia de escolha será o esquema "MOPP-ABV" (J. Clin. Oncol. 3:1174, 1985). Cada ciclo deverá ser repetido a cada 28 dias.

#### VI. *Tratamento*

##### 1. *Para os estádios IA/IB/IIA*

- \* 2 ciclos de quimioterapia MOPP/ABV
- \* radioterapia "extended field" com 35 Gy ("mantle" ou Y invertido)

##### 2. *Para os estágios IIB/IIIA/IVA/IVB*

- \* 6 ciclos de quimioterapia "MOPP/ABV"
- \* radioterapia "involved field" com 35 Gy em grandes massas no final do tratamento

##### 3. *Para todos os estágios com "grande massa" de mediastino*

- \* 6 ciclos de quimioterapia "MOPP/ABV"
- \* a radioterapia deverá ser "mantle" ao final do tratamento

## ANEXO 11

### PROTOCOLO PARA TRANSPLANTE EM PACIENTES COM M.M.

#### *Crítérios de Inclusão*

- <60 anos de idade
- diagnóstico <12 meses
- performance status 0-2
- estágio II/III
- plasmocitoma ou estágio I ao diagnóstico
- sem resposta ou recidiva ao tratamento
- leucemia de células plasmática
- sem cardiopatia
- sem pneumopatia (bronquite crônica)
- clearance creatinina >30 mL/min
- <30% de infiltração medular após a terapia de indução com "VAD"
- consentimento informado assinado
- número de células CD34 > 5 X10<sup>6</sup>/kg/receptor

#### *Crítérios de Exclusão*

- >60 anos de idade
- <60 anos e Estádio I
- tratamento por + de 6 meses com Melfalan.
- insuficiência ventricular.
- alteração grave da função pulmonar.
- exames da função hepática com aumento de 2X do valor normal.
- segundo tumor.
- infecção pelo HIV.
- gravidez.
- terapia com MP e/ou CTX por mais de 6 meses.
- número insuficiente número de células CD34+ ( $<5 \times 10^6$ /kg/receptor)

#### *Plano de tratamento*

≤ 60 anos:	Estádio II/III	- 3 VAD - HDCTX - coleta células para PBPC - IEV - PBPC
	Estádio I	- 3 VAD - HDCTX - coleta células para PBPC - refratário/recidiva PBPC

**ANEXO 12**

**PROTOCOLO PARA TRANSPLANTE EM PACIENTES COM S.M.D.**

**PROTOCOLO PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM  
SÍNDROME MIELODISPLÁSICA**

...

**TMO SERÁ EMPREGADO NOS PACIENTES COM SMD com RAEB, RAEBt  
e LMMC com score maior ou igual a 2 e com idade menor ou igual a 50 anos**

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE