

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Mariana Sanches de Mello

COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS RELACIONADAS AO TRANSPLANTE DE  
CELULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS: REVISÃO INTEGRATIVA

Belo Horizonte

2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Mariana Sanches de Mello

COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS RELACIONADAS AO TRANSPLANTE DE  
CELULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS: REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho apresentado ao Curso de Especialização em Prevenção e Controle de Infecções do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista.

Orientadora: Maria Aparecida Martins

Co-orientadora: Gláucia Helena Martinho

Belo Horizonte

2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Prof. Jaime Arturo Ramírez

Reitor

Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof.<sup>a</sup> Luciana de Gouvêa Viana

Superintendente do Hospital das Clínicas

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira

Gerente de Ensino e Pesquisa do Hospital das Clínicas da UFMG

CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM PREVENÇÃO E CONTROLE DE INFECÇÕES  
COMISSÃO DE COORDENAÇÃO DIDÁTICA

Coordenadora: Prof.<sup>a</sup> Maria Aparecida Martins

Subcoordenadora: Prof.<sup>a</sup> Adriana Cristina de Oliveira

Membros: Prof.<sup>a</sup> Edna Maria Rezende

Prof.<sup>a</sup> Wanessa Trindade Clemente

Representantes discentes: Tatiane Fernandes da Silveira Jales

Pollianna Kelly da Rocha Rodrigues

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades.

Ao Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, seu corpo docente, direção e administração que possibilitaram meu aprimoramento acadêmico e profissional.

A minha orientadora Maria Aparecida Martins e co-orientadora Gláucia Helena Martinho, pelo suporte no tempo que lhes couberam, pelas suas correções e incentivos.

Aos meus pais e avós, pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada.

## RESUMO

**Introdução:** As infecções são as principais complicações em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). **Objetivo:** Evidenciar as principais complicações infecciosas relacionadas a esse tipo de transplante. **Método:** Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, utilizando-se a *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram obtidos 75 artigos, sendo incluídos 17. Os critérios de inclusão foram: artigos que abordassem a temática em adultos ou crianças, internados para realizar transplante ou após transplantados. Os critérios de exclusão foram: monografias, dissertações, livros e publicações que não estivessem disponíveis. **Resultados:** As principais infecções descritas foram: sepse clínica, infecção da corrente sanguínea associada a cateter venoso central, diarreia bacteriana e viral, fungemias, pneumonias, infecções fúngicas, mucomicoses, mucosite, infecção por vírus (herpes, citomegalovírus, rotavírus, H1N1) e toxoplasmose. São fatores de risco para essas infecções a neutropenia, tipo de transplante, fonte de células, uso de antimicrobianos profiláticos, diferentes intensidades de condicionamento, doença do enxerto contra o hospedeiro, altas doses de corticoides. **Conclusão:** A maioria das publicações demonstrou que infecções bacterianas são as responsáveis pelas complicações infecciosas em pacientes submetidos ao TCTH, seguidas pelos vírus, fungos e parasitas. Monitorar a imunidade celular desses pacientes, reduzir o período de neutropenia, evitar o uso indiscriminado de drogas, controlar as infecções, melhorar os cuidados de suporte e evitar o uso de procedimentos invasivos são medidas importantes para a prevenção das complicações infecciosas relacionadas ao TCTH.

Palavras-chave: Transplante de células-tronco hematopoiéticas, infecções.

## ABSTRACT

**Introduction:** Infections are the main complications in patients undergoing transplantation of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). **Objective:** To highlight the major infectious complications related to this type of transplant. **Method:** An integrative literature review was performed using the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, in Portuguese, English and Spanish. 75 articles were obtained and included 17. The inclusion criteria were: papers discussing the issue in adults or children, hospitalized to perform transplantation and after transplant. Exclusion criteria were: monographs, dissertations, books and publications that were not available. **Results:** The main infections were described: clinical sepsis, bloodstream infection associated with central venous catheters, bacterial and viral diarrhea, fungemias, pneumonia, fungal infections, mucormycoses, mucositis, virus infection (herpes, cytomegalovirus, rotavirus, H1N1) and toxoplasmosis. Risk factors for these infections, neutropenia, transplant type, cell source, the use of prophylactic antibiotics, different intensities of conditioning, graft versus host, high doses of corticosteroids. **Conclusion:** Most publications demonstrated that bacterial infections are responsible for the infectious complications in patients undergoing HSCT, followed by viruses, fungi and parasites. Monitor the cellular immunity of these patients, reduce neutropenia period, avoid the indiscriminate use of drugs, control infections, improve supportive care and avoid the use of invasive procedures are important measures for the prevention of infectious complications related to HSCT.

Keywords: Hematopoietic stem cell transplantation, infections.

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	JUSTIFICATIVA.....	12
3	OBJETIVO.....	13
4	REVISÃO DE LITERATURA.....	14
4.1	Infecções relacionadas à assistência à saúde.....	14
4.2	Transplante de células-tronco hematopoiéticas e infecções relacionadas à assistência à saúde.....	15
5	METODOLOGIA.....	19
5.1	Desenho do estudo.....	19
5.2	Delineamento da pesquisa.....	19
5.3	Critérios de inclusão.....	19
5.4	Critérios de exclusão.....	20
5.5	Coleta de dados.....	20
5.6	Análise dos dados.....	20
6	RESULTADOS.....	21
7	DISCUSSÃO.....	31
8	CONCLUSÃO.....	39
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	40
	REFERÊNCIAS.....	41
	APÊNDICE.....	45

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ALL- Leucemia linfoblástica aguda
- AML – Leucemia mieloide aguda
- BAL – Lavado broncoalveolar
- BVS – Biblioteca virtual em saúde
- CCIH – Comissão de controle de infecção hospitalar
- CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*
- CMV – Citomegalovirus
- CTH – Células-tronco hematopoiéticas
- CVC – Cateter venoso central
- DECH – Doença do enxerto contra o hospedeiro
- DON – Neutropenia de início tardio
- HEPA - *High Efficiency Particulate Air*
- HHV – Vírus do herpes humano
- HLA – Antígeno de histocompatibilidade humano
- HSV – Vírus do herpes simplex
- IFI – Infecção fúngica invasiva
- IPA – Aspergilose pulmonar invasiva
- IRAS – Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
- LMC – Leucemia mieloide crônica
- MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
- PCR - Reação em cadeia da polimerase
- SAR – Síndrome da angustia respiratória
- SENIC – *Study on Efficacy of Nosocomial Infection Control*
- SVD – Sonda vesical de demora
- TCTH – Transplante de células-tronco hematopoiéticas
- UTI – Unidade de tratamento intensivo
- VRE – Enterococos resistente à vancomicina
- VSR – Vírus sincicial respiratório humano



## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 - Distribuição das publicações sobre infecções relacionadas ao transplante de células-tronco hematopoiéticas segundo autoria, ano de publicação, país de origem, idioma, periódico e delineamento de pesquisa.

Quadro 2 – Quadro analítico de trabalhos pesquisados.

## 1 INTRODUÇÃO

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) são aquelas adquiridas durante a prestação de cuidados de saúde, ou seja, são condições sistêmicas ou localizadas resultantes de reações adversas à presença de agentes infecciosos ou de suas toxinas que não estavam presentes ou em período de incubação à admissão do indivíduo no ambiente assistencial (HORAN, ANDRUS, DUDECK, 2008). Estas infecções representam a principal complicação na assistência aos usuários, tornando-se um dos grandes problemas de saúde pública (MARTINS, REZENDE, 2013).

A ocorrência das IRAS é um evento que merece atenção e acompanhamento, pois constituem relevante causa de morbidade, mortalidade e aumento dos custos com a prestação de serviços de saúde, seja no ambiente hospitalar ou extra-hospitalar. Tais infecções comprometem a assistência e a segurança desses pacientes.

As IRAS são eventos indesejáveis para qualquer paciente, porém quando se trata de IRAS em indivíduos imunocomprometidos este assunto torna-se mais complexo, considerando que são pacientes que apresentam diversidade de risco para o desenvolvimento de complicações infecciosas, tendo em vista os diversos fatores a eles instituídos (AL-AHWAL, AL-SAYWAS, JOHAR, 2005; EAPEN, ROCHA, 2008; FREIFELD, BOW, SEPKOWITZ, *et al.*, 2011).

Em 2009, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) definiu como pacientes imunossuprimidos aqueles com alto risco para aquisição de IRAS:

- a. *Pacientes com neutropenia severa e prolongada;*
- b. *Receptores de transplantes de pulmão e pulmão-coração;*
- c. *Pacientes com doenças hematológicas malignas recebendo quimioterapia e quando estiverem neutopênicos;*
- d. *Pacientes recebendo doses elevadas e prolongadas de esteroides.*

Dentre os indivíduos imunocomprometidos, estão os pacientes com neoplasias hematológicas e os submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Estes pacientes apresentam, usualmente, neutropenia mais grave associada à queda de barreira mucosa, além de serem frequentemente politransfundidos, fatores que contribuem para o aparecimento de

complicações infecciosas (AL-AHWAL, AL-SAYWS, JOHAR, 2005; EAPEN, ROCHA, 2008; FREIFELD, BOW, SEPKOWITZ, *et al.*, 2011).

O transplante de células-tronco hematopoiéticas é uma modalidade terapêutica que consiste na infusão de células-tronco hematopoiéticas (CTH) em um paciente doente. É um procedimento similar a uma transfusão sanguínea que substitui a medula doente do receptor por uma medula saudável (CAMPOS, *et al.*, 2003; EAPEN, ROCHA, 2008) e tem por finalidade o tratamento de doenças hematológicas, oncológicas, congênitas e imunológicas (ORTEGA, *et al.*, 2004; EAPEN, ROCHA, 2008).

Esse tipo de transplante pode ser dividido em três etapas: condicionamento, que é o momento em que o paciente é submetido a altas doses de quimioterapia e/ou de radioterapia com o intuito de extirpar a doença de base e provocar uma imunossupressão grave para evitar a rejeição do enxerto; infusão de CTH e suporte clínico das complicações pós-TCTH (ORTEGA, *et al.*, 2004; EAPEN, ROCHA, 2008).

As complicações infecciosas são a maior causa de morbidade e mortalidade nos pacientes submetidos ao TCTH, sendo a neutropenia grave ( $\leq 500/\text{mm}^3$  de neutrófilos) o principal fator de risco (RAMPHAL, 2004; FREIFELD, BOW, SEPKOWITZ, *et al.*, 2011). A depleção medular causada pela quimioterapia também acomete as mucosas de revestimento do trato respiratório e gastrointestinal, predispondo às infecções invasivas por microrganismos colonizantes nesses pacientes (RAMPHAL, 2004; FREIFELD, BOW, SEPKOWITZ, *et al.*, 2011). Além do mais, a contaminação de dispositivos invasivos como cateteres venosos centrais (CVC) sondas vesicais de demora (SVD) associados à hospitalização prolongada e ao uso de antimicrobianos de amplo espectro, também aumentam o risco de infecção por microrganismos multirresistentes (RAMPHAL, 2004; EAPEN, ROCHA, 2008).

As complicações infecciosas decorrentes desta neutropenia intensa podem ocorrer em qualquer tipo de transplante (autólogo, alogênico e singênico), em qualquer época (pré-transplante e pós-transplante) e podem ser por qualquer agente etiológico (bactérias, fungos, vírus ou parasitas) (ORTEGA, *et al.*, 2004).

Os tipos de infecções e sua gravidade diferem de um paciente para outro, de acordo com a idade do paciente, doença que indicou o transplante, tipo de transplante, imunoprofilaxia para

doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e o regime de condicionamento utilizado (ORTEGA, *et al.*, 2004).

Os pacientes imunocomprometidos são mais susceptíveis ao risco de aquisição de IRAS. Calderwood e colaboradores (2008) comprovaram que pacientes transplantados de células-tronco hematopoiéticas, comparados a pacientes não transplantados, possuem maior colonização por bactérias multirresistentes, sendo respectivamente 67% para 21%. Chehata e colaboradores (2006) evidenciaram que dentre 233 episódios infecciosos ocorridos em uma instituição, 91% estavam relacionados a cuidados em saúde.

Estas constatações evidenciaram que cuidados fundamentais devem ser adotados com esses pacientes, que devem ser conscientizados e informados pela equipe multiprofissional sobre as possíveis complicações e o rigor na observância das normas vigentes para a prevenção e o controle de infecções, para que sejam evitados esses eventos indesejáveis.

Considerando que a prevenção e controle de infecções são medidas eficazes e simples na redução da morbimortalidade e custo do tratamento desses pacientes, foi proposto neste trabalho, descrever as complicações infecciosas relacionadas ao TCTH, procurando responder ao seguinte questionamento: quais são as principais complicações infecciosas relacionadas ao transplante de células-tronco hematopoiéticas?

## 2 JUSTIFICATIVA

As complicações infecciosas são a maior causa de morbidade e mortalidade nos pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas, sendo a neutropenia o principal fator de risco (RAMPHAL, 2004; FREIFELD, BOW, SEPKOWITZ, *et al.*, 2011). As infecções relacionadas à assistência à saúde prolongam o tempo de internação desses pacientes, elevam os custos do tratamento e da hospitalização, além de refletirem diretamente na segurança do paciente.

Compete ao profissional de saúde buscar constantemente na literatura, atualizações do conhecimento e respostas aos seus questionamentos. As medidas de prevenção e controle de infecções são baseadas em protocolos, *guidelines*, experiências clínicas, nacionais e internacionais.

### **3 OBJETIVO**

Descrever as principais complicações infecciosas relacionadas ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.

## 4 REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 Infecções relacionadas à assistência à saúde

As Infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), denominadas anteriormente, infecções hospitalares, são muito antigas. Durante séculos, os doentes eram internados em instituições de saúde sem separação quanto à nosologia que apresentavam. Pacientes infectados eram alocados em um mesmo ambiente que os não infectados, fazendo com que as doenças infectocontagiosas se disseminassem com rapidez e facilidade. Além de não separar os pacientes com infecções, as condições sanitárias insalubres destas instituições: abastecimento de água com origem incerta, manejo inadequado de alimentos e até leitos compartilhados por dois pacientes favoreciam o aparecimento de infecções e sua disseminação (HORAN, ANDRUS, *et al.*, 2008).

As IRAS são relatadas ao longo da história da humanidade na tentativa de aperfeiçoar os estudos, com o objetivo de prevenir e controlar estes eventos. Muitos são os relatos de iniciativas que visavam à prevenção e controle de doenças, sofrendo retrocessos e avanços ao longo dos tempos (HORAN, ANDRUS, *et al.*, 2008).

Algumas etapas históricas caracterizam as descobertas e avanços que envolvem as IRAS. Em 1847, Ignaz Philipp Semmelweis preconizou a lavagem das mãos com solução clorada antes de realizar o toque em pacientes grávidas. Nessa época, verificou-se que a taxa de mortalidade materna por infecção puerperal reduziu significativamente (SANFORD, 2000).

Posteriormente, foi identificado o papel do paciente contaminado na disseminação de doenças, levando Semmelweis em 1847 a introduzir a lavagem das mãos após as autopsias e antes de examinar pacientes (SANFORD, 2000).

As IRAS são aquelas adquiridas durante a prestação de cuidados de saúde, ou seja, tratam-se de condições sistêmicas ou localizadas resultantes de reações adversas à presença de agentes infecciosos ou de suas toxinas que não estavam presentes ou em período de incubação à admissão do indivíduo no ambiente assistencial (HORAN, ANDRUS, *et al.*, 2008). Essas infecções representam a principal complicação na assistência aos usuários, tornando-se um dos grandes problemas de saúde pública (MARTINS, REZENDE, 2013).

A ocorrência desses eventos merece atenção e acompanhamento, pois constituem relevante causa de morbidade, mortalidade e aumentam os custos com a prestação de serviços de saúde, seja no ambiente hospitalar ou extra-hospitalar. Tais infecções comprometem a assistência e a segurança desses pacientes.

#### **4.2 O transplante de células-tronco hematopoiéticas e as infecções relacionadas à assistência à saúde**

As infecções relacionadas à assistência à saúde são eventos indesejáveis para qualquer paciente, porém quando se trata de IRAS em indivíduos imunocomprometidos este assunto torna-se mais complexo, considerando que são pacientes que apresentam diversidade de risco para o desenvolvimento de complicações infecciosas, tendo em vista os diversos fatores a eles instituídos (AL-AHWAL, AL-SAYWS, JOHAR, *et al.*, 2005; EAPEN, ROCHA, 2008; FREIFELD, BOW, SEPKOWITZ, *et al.*, 2011).

Dentre os indivíduos imunocomprometidos, destacam-se os pacientes portadores de neoplasias hematológicas e os submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Esses pacientes apresentam, usualmente, mais intensidade à neutropenia associada à quebra de barreira mucosa, além de serem frequentemente politransfundidos, fatores que contribuem para o aparecimento de complicações infecciosas (AL-AHWAL, AL-SAYWS, JOHAR, *et al.*, 2005; EAPEN, ROCHA, 2008; FREIFELD, BOW, SEPKOWITZ, *et al.*, 2011).

O TCTH é uma modalidade terapêutica que consiste na infusão de células-tronco hematopoiéticas em um paciente doente. É um procedimento similar a uma transfusão sanguínea que substitui a medula doente do receptor por uma medula saudável (CAMPOS, *et al.*, 2003; EAPEN, ROCHA, 2008), e tem por finalidade o tratamento de doenças hematológicas, oncológicas, congênitas e imunológicas (ORTEGA, 2004; EAPEN, ROCHA, 2008).

O TCTH é classificado em três tipos, sendo caracterizados de acordo com a origem das células-tronco hematopoiéticas (CTH) dos doadores. Transplantes singênicos, quando o doador das CTH é um gêmeo univitelino, transplantes alogênicos, quando as células provêm de outro doador aparentado com antígeno de histocompatibilidade humano (HLA) e



transplante autólogo quando as CTH são procedentes do próprio paciente (PEREIRA, *et al.*, 2013).

O TCTH é dividido em três etapas: condicionamento, que é o momento pelo qual o paciente é submetido a altas doses de quimioterapia e/ou de radioterapia com o intuito de extirpar a doença de base e provocar uma imunossupressão grave para evitar a rejeição do enxerto; infusão de CTH e suporte clínico das complicações pós-TCTH (ORTEGA, *et al.*, 2004; EAPEN, ROCHA, 2008).

O período de condicionamento depende da doença de base e da terapia instituída e trata-se da aplicação de quimioterapia e por vezes de radioterapia. Nesse período algumas intervenções como hidratação, realização de hemogramas e de radiografias para controle da posição do cateter, culturas de vigilância devem ser instituídas. Complicações como náuseas, vômitos, cefaleia, diarreia, febre, dores no corpo, fraqueza, inapetência, dentre outras, podem estar presentes (ORTEGA, *et al.*, 2004).

O período de infusão de CTH tem duração de duas a quatro horas. O controle rigoroso do gotejamento da infusão é muito importante, pois o paciente pode apresentar instabilidade hemodinâmica, reação alérgica, nestes casos diminui-se o gotejamento, sem interrompê-lo. O profissional da área da saúde que o acompanha, controla e monitora várias funções (diurese, temperatura, pressão arterial, saturação) (ORTEGA, *et al.*, 2004; EAPEN, ROCHA, 2008).

O período pós-transplante, o mais crítico do ponto de vista de complicações infecciosas, é caracterizado pelo suporte clínico ao paciente: hidratação, administração de diuréticos, antibióticos, vitaminas, suplementos calóricos, reposição plaquetária e sanguínea e o número de exames (culturas, radiografias) é aumentado (ORTEGA, *et al.*, 2004).

As complicações infecciosas são a maior causa de morbidade e mortalidade nos pacientes submetidos ao TCTH, sendo a neutropenia grave ( $\leq 500/\text{mm}^3$  de neutrófilos) o principal fator de risco (PASQUINI, 2002; CHEHATA, *et al.*, 2003).

A depleção medular causada pela quimioterapia, também acomete as mucosas de revestimento do trato respiratório e gastrointestinal, predispondo às infecções invasivas por microrganismos colonizantes nesses pacientes (RAMPHAL, 2004; FREIFELD, BOW, SEPKOWITZ, *et al.*, 2011). Além disso, a contaminação de dispositivos invasivos como

cateteres venosos centrais, sondas vesicais de demora associados à hospitalização prolongada e ao uso de antimicrobianos de amplo espectro, também, aumentam o risco de infecções por microrganismos multirresistentes (RAMPHAL, 2004; EAPEN, ROCHA, 2008).

As complicações infecciosas decorrentes dessa neutropenia grave podem ocorrer em qualquer tipo de transplante (autólogo, alogênico e singênico), em qualquer época (pré-transplante e pós-transplante) e podem ter como causa qualquer agente etiológico (bactérias, fungos, vírus ou parasitas) (ORTEGA, *et al.*, 2004).

Os tipos de infecções e sua gravidade diferem de um paciente para outro, de acordo com a idade, doença que indicou o transplante, tipo de transplante, imunoprofilaxia para doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e o regime de condicionamento utilizado (ORTEGA, *et al.*, 2004).

As primeiras complicações surgem no período de pancitopenia, devido aos danos causados na barreira da mucosa oral e gastrointestinal, bem como a quebra da barreira intertegumentar. Nesse período, as infecções mais comuns são as bacterianas, que ocorrem durante o período de neutropenia, após o condicionamento. Entre os microrganismos mais encontrados estão os *Staphylococcus coagulase* positiva e negativa, e as bactérias Gram-negativas: *Echerichia coli*, *Klebsiella* e *Pseudomonas* (WINGARD, 1990; SHIH, MIASKOWSKI, DODD, *et al.*, 2003; ORTEGA, *et al.*, 2004; BRASIL, 2012).

Outras infecções encontradas são pelo vírus Epstein-Barr, vírus herpes simplex, vírus varicela zoster, citomegalovírus, infecção por bactérias multirresistentes, viroses respiratórias, dentre outros. (BRASIL, 2012).

No período de enxertia, as infecções mais comuns são as fúngicas, causadas por microrganismos como *Candida albicans* e *Aspergillus*, bactérias Gram-positivas e citomegalovírus. Este último, em especial, tem sua maior incidência entre o segundo e o terceiro mês pós-TCTH, e tal acometimento está relacionado à doença do enxerto contra o hospedeiro e à imunossupressão associada a ele (ORTEGA, 2004; BRASIL, 2012).

A fim de evitar IRAS, medidas de controle devem ser adotadas nos pacientes submetidos ao TCTH, tais como condutas profiláticas, técnica asséptica no cuidado dos CVC, cuidados com cateteres urinários, feridas, traqueostomias e respiradores. Para o controle de infecções por

bactérias multirresistentes, é importante prevenir a transmissão cruzada, através de medidas como a higiene das mãos, precauções de contato, limpeza do ambiente e uso racional de antimicrobianos (NUCCI, 2002; BRASIL, 2012).

As medidas profiláticas são instituídas em todos os pacientes que se submetem ao transplante de CTH, visando reduzir a incidência de infecções por bactérias, fungos e vírus, além da DECH (NUCCI, 2002).

O esquema profilático com antibióticos é utilizado para impedir que o paciente desenvolva febre ou infecção bacteriana (BRASIL, 1983; USUN, KANSU, SULIVAN, 2013). As infecções fúngicas apresentam alta taxa de mortalidade, portanto a profilaxia recomendada para TCTH é o uso de fluconazol (ABI-SAD, ANAISSIE, *et al.*, 1997). A infecção viral mais frequente no período de neutropenia é a estomatite causada pelo vírus herpes simplex, neste contexto, utiliza-se aciclovir (PASQUINI, 2002).

Os pacientes imunocomprometidos são mais susceptíveis ao risco de aquisição de IRAS, cuidados fundamentais devem ser adotados a estes pacientes, devem ser conscientizados e informados pela equipe multiprofissional sobre as possíveis complicações e o rigor na observância das normas vigentes para a prevenção e o controle de infecções, para que possam ser evitados esses eventos indesejáveis.

## **5 MÉTODOLOGIA**

### **5.1 Desenho do estudo:**

Utilizou-se a revisão integrativa da literatura como método de pesquisa. Esse método permite a inclusão de estudos experimentais, quase experimentais e não experimentais. Tem como propósito, a revisão de conceitos, teorias, evidências, permitindo uma síntese de vários estudos publicados e conclusões gerais acerca do tema investigado (SOUZA, PESSOA, *et al.*, 2013). Esse método tem a finalidade de reunir e sintetizar resultados de pesquisas sobre um delimitado tema ou questão, de maneira sistemática e ordenada, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento do tema investigado (ROMAN, 1998). A Revisão integrativa inclui análise de pesquisas relevantes que dão suporte para a tomada de decisão e melhoria da prática clínica (MENDES, SILVEIRA, GALVÃO, 2008).

A elaboração da revisão deve seguir padrões de rigor metodológico, os quais possibilitam o leitor identificar as características reais dos estudos analisados. O processo da elaboração da revisão integrativa encontra-se bem definido na literatura (MENDES, SILVEIRA, GALVÃO, 2008). Entretanto os autores adotam formas distintas de subdivisão de tal processo.

A proposta deste estudo é uma revisão integrativa de literatura, que procurou responder a pergunta: quais são as principais complicações infecciosas relacionadas ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.

### **5.2 Delineamento da pesquisa:**

A revisão bibliográfica foi realizada na Biblioteca virtual em saúde (BVS) por meio de artigos consultados na base de dados *Medical Analysis Retrieval System Online* (MEDLINE) sem limite de data devido à escassez de estudos disponíveis sobre o assunto.

### **5.3 Critérios de inclusão:**

Os critérios de inclusão adotados foram: artigos que abordaram as complicações infecciosas relacionadas ao transplante de células-tronco hematopoiéticas em adultos ou crianças, durante a internação para realização do transplante ou após a realização do transplante, publicados nos idiomas inglês, espanhol ou português.

Para a seleção dos artigos foram empregados os seguintes descritores: infecções oportunistas, infecção hospitalar, infecção, transplante de células-tronco hematopoiéticas, transplante de células-tronco, transplante de células-tronco de sangue periférico e sepse.

#### **5.4 Critérios de exclusão:**

Foram excluídos deste estudo as monografias, dissertações, capítulos de livros e publicações que não estivessem disponíveis na íntegra.

#### **5.5 Coleta de dados:**

Para a coleta dos dados foi utilizado um instrumento, previamente elaborado (Apêndice).

#### **5.6 Análise dos dados:**

Foi identificado um total de 75 artigos, através do cruzamento dos descritores selecionados. Os estudos foram analisados pelo título e resumo e excluídos aqueles que não atenderam aos critérios de inclusão definidos para esta pesquisa e os que não estavam disponíveis na íntegra na base de dados. Ao final da seleção foi identificada uma amostra de 17 artigos.

Do total de 75 referências encontradas no MEDLINE, excluíram-se 58 das quais, 29 não estavam disponíveis na íntegra e 29 não abordavam o tema infecções relacionadas ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.

## 6 RESULTADOS

Nesta revisão integrativa as publicações foram agrupadas segundo autoria, ano de publicação, país de origem, idioma, periódico e delineamento de pesquisa (Quadro 1).

De acordo com o ano de publicação observou-se que 05 artigos (29%) foram publicados no ano de 2012, 02 (12%) publicados no ano de 2013, 03 (17%) no ano de 2010, 02 (12%) no ano de 2009, 02 (12%) no ano de 2008, 01 (6%) no ano de 2006, 01 (6%) no ano de 2004 e 01 (6%) no ano de 2003.

Quanto ao país de origem da publicação, foram observados 05 artigos (29%) americanos, 03 (17%) japoneses, 02 (12%) alemães, 01 (6%) australiano, 01 (6%) espanhol, 01 (6%) suíço, 01 (6%) canadense, 01 (6%) grego, 01 (6%) holandês e 01 (6%) austríaco. Os 17 artigos (100%) incluídos nesta revisão foram publicados no idioma inglês.

Em relação ao delineamento de pesquisa, 06 (35%) estudos corresponderam a estudos de revisão, 05 (29%) estudos de coorte, 04 (24%) relatos de casos, 01 (6%) caso controle, 01 (6%) ensaio clínico randomizado.

Mesmo sendo uma revisão integrativa, optou-se por incluir artigos de revisão devido à escassez de publicações na literatura sobre o tema na Biblioteca Virtual em Saúde.

Foi construído um quadro a partir dos principais resultados e análises dos autores referenciados neste trabalho (Quadro 2).

Quadro 1 – Distribuição das publicações sobre infecções relacionadas ao transplante de células-tronco hematopoiéticas segundo autoria, ano de publicação, país de origem, idioma, periódico e delineamento de pesquisa.

<b>Estudo</b>	<b>Nome do autor</b>	<b>Ano de publicação</b>	<b>País de origem</b>	<b>Idioma</b>	<b>Periódico</b>	<b>Delineamento</b>
1	Pez-Duarte, Insunza, Conde., <i>et al</i>	2003	Espanha	Inglês	Eur J Clin Microbiol Infect Dis	Relato de caso
2	Yoshida e Ohno	2004	Japão	Inglês	Clinical Infectious Diseases	Revisão
3	Neuburger e Maschmeyer	2006	Alemanha	Inglês	Annals of Hematology	Revisão
4	Zirakzadeh, Gastineau, Mandrekar., <i>et al</i>	2008	Estados Unidos	Inglês	Bone Marrow Transplantation	Coorte retrospectiva
5	Eapen e Rocha	2008	Estados Unidos	Inglês	Lifetime Data Anal	Revisão
6	Cantoni, Weisser, Buser., <i>et al</i>	2009	Suíça	Inglês	European Journal of Haematology	Coorte retrospectiva
7	Sung, Gamis, Alonzo., <i>et al</i>	2009	Canadá	Inglês	American Cancer Society	Estudo randomizado
8	Hale, Shaw, Pozza., <i>et al</i>	2010	Austrália	Inglês	British Journal of Haematology	Caso controle
9	Kato, Yamamoto, Matsuo., <i>et al</i>	2010	Japão	Inglês	Annals of Oncology	Coorte retrospectiva
10	Swick, Reddy, Friedrichs., <i>et al</i>	2010	Estados Unidos	Inglês	Journal of Cutaneous Pathology	Relato de caso
11	Petrikkos, Skiada, Lortholary., <i>et al</i>	2012	Grécia	Inglês	Clinical Infectious Diseases	Revisão
12	Hilgendorf, Hilke, Kundt., <i>et al</i>	2012	Alemanha	Inglês	Transplant International	Coorte
13	Zwitsersloot, Groothuis, Galama., <i>et al</i>	2012	Holanda	Inglês	Scandinavian Journal of Infectious Diseases	Coorte retrospectiva
14	Iioka, Sada, Maesako., <i>et al</i>	2012	Japão	Inglês	International Journal of Hematology	Relato de caso
15	Krones e Högenauer	2012	Áustria	Inglês	Gastroenterol Clin N Am	Revisão
16	Gammon e Cotliar	2013	Estados Unidos	Inglês	British Journal of Dermatology	Relato de caso
17	Wudhikarn, Gingrich e Silverman	2013	Estados Unidos	Inglês	Annals of Hematology	Revisão

Quadro 2 - Quadro analítico de trabalhos pesquisados					
Artigos	Autores/Ano	Objetivo	Delineamento	Complicações	Conclusão
01	Pez-Duarte, Insunza, Conde., <i>et al</i> 2003	Relatar o caso de um paciente que desenvolveu toxoplasmose cerebral após o transplante autólogo de CTH para tratamento de linfoma não Hodgkin.	Relato de caso	<p>Antes do transplante, o destinatário tinha sorologia positiva para citomegalovírus, varicela-zoster e herpes simplex, teste sorológico para o <i>Toxoplasma gondii</i> não foi realizado. O paciente apresentou sintomas no 70º dia pós-transplante, quando evoluiu com dor de cabeça, tonturas, vertigens e alterações comportamentais.</p> <p>A tomografia computadorizada revelou múltiplas lesões hipodensas em ambos os hemisférios cerebrais. Os testes de rotina para doenças bacterianas, virais, fúngicas e infecções parasitárias foram todos negativos, mas a reação em cadeia da polimerase (PCR) para <i>Toxoplasma</i> spp. não estava disponível na instituição. Devido à localização atípica das lesões, foi realizada uma biópsia. O resultado da biópsia foi positivo para parasitas intracelulares, levando ao diagnóstico definitivo da toxoplasmose.</p>	No transplante alogênico de CTH, o status sorológico do doador deve ser testado, uma vez que a toxoplasmose disseminada tem ocorrido em pacientes submetidos ao TCTH soronegativos que receberam transplantes de doadores soropositivos.



02	Yoshida, Ohno 2004	Descrever as principais profilaxias utilizadas no tratamento de infecções na neutropenia febril	Revisão	Febre e infecções (bacterianas, fúngicas e virais), microbiologicamente confirmadas, tais como pneumonia e candidíase oral em pacientes com neutropenia e TCTH. As infecções fúngicas são difíceis de serem diagnosticadas e tratadas com sucesso, enfatizando a importância dos profiláticos, principalmente para pacientes TCTH. Presença de lesões da pele ou na membrana mucosa devido ao herpes simplex ou varicela zoster, além de infecções devidas ao citomegalovírus.	Dois tipos de antibióticos orais são utilizados para quimioprofilaxia contra a infecção bacteriana: trimetoprim-sulfametoxazol e quinolonas. As desvantagens deste regime incluem potenciais reações adversas associadas à sulfonamida, tais como: mielossupressão, desenvolvimento de bactéria resistente aos medicamentos e candidíase oral. A profilaxia à base de quinolona reduz substancialmente a incidência de febre e infecções microbiologicamente documentadas em pacientes com neutropenia. No entanto, o aparecimento de bacilos Gram-negativos resistentes à quinolonas foi observado em pacientes que receberam a profilaxia. Outra desvantagem da profilaxia com quinolonas é a inadequada cobertura para as bactérias Gram-positivas. A profilaxia antifúngica pode ser apropriada em situações em que estas infecções são frequentes. O fluconazol foi utilizado para reduzir a frequência das infecções superficiais e sistêmicas em TCTH. A profilaxia com aciclovir deve ser considerada, na presença de lesões da pele ou mucosite e prevenção de citomegalovírus.
----	-----------------------	---	---------	--	--

03	Neuburger, Maschmeyer. 2006	Descrever as principais infecções relacionadas aos pacientes imunodeprimidos	Revisão	<p>Pacientes com neoplasias hematológicas, submetidos a intensas doses de quimioterapia sofrem comprometimento profundo do sistema imunológico, resultando em aumento do risco de complicações infecciosas associadas com morbidade e mortalidade significativas. Aproximadamente 50% dos episódios febris em pacientes neutropênicos são devidos a uma bacteremia ou fungemia. A incidência de infecções fúngicas invasivas (IFI) tem aumentado significativamente entre os pacientes com doenças hematológicas agressivas e em destinatários de transplante alogênico. A <i>C. albicans</i> continua sendo o fungo mais comum em pacientes com malignidades hematológicas e oncológicas. Além da supressão do hospedeiro, as infecções são induzidas por perturbações de superfícies mucosas, da atividade peristáltica e desequilíbrio microbiológico do intestino. Danos ao tegumento, devido a procedimentos invasivos, tais como a inserção de CVC ou biópsias percutâneas oferecem portas de entrada para patógenos provenientes da flora comensal. Em populações de alto risco, a incidência de aspergilose pulmonar invasiva (IPA) aumentou de forma contínua e as taxas de sobrevivência diminuíram.</p>	<p>As principais causas de bacteremias e fungemias são os estreptococos alfa-hemolítico e estafilococos coagulase-negativos e <i>Candida</i>. O espectro das IFI tem mudado provavelmente devido ao uso generalizado de fluconazol para profilaxia antifúngica. As infecções fúngicas por espécies não-albicans, tais como <i>Cândida glabrata</i>, <i>Cândida parapsilosis</i>, <i>Candida krusei</i> e <i>Candida tropicalis</i> tornaram-se mais frequentes. O <i>Aspergillus fumigatus</i> e <i>Aspergillus</i>, <i>Scedosporium spp</i>, <i>Fusarium spp</i>, e <i>Zygomycete</i> são agentes emergentes.</p>
----	-----------------------------------	--	---------	--	--

04	Zirakzadeh, Gastineau, Mandrekar., <i>et al</i> , 2008	Comparar os resultados clínicos entre pacientes TCTH colonizados por VRE e os pacientes não colonizados	Coorte retrospectiva	Enterococos resistentes à vancomicina (VRE) são responsáveis por quase 18% de todas as infecções enterocócicas invasivas em pacientes submetidos ao TCTH.	Destinatários de TCTH colonizados com VRE podem ter o risco aumentado de mortalidade. Fatores de risco para colonização por VRE: contagem média de plaquetas menor que $10^9$ no dia 0 do transplante, ter diagnóstico subjacente de Leucemia mieloide aguda (AML), ter episódios passados de insuficiência renal aguda, receber um regime de condicionamento mieloablativo e ter tido diarreia associada a <i>C. difficile</i> . Pacientes colonizados por VRE tinham duas vezes mais probabilidade de morrer em comparação com pacientes não colonizados. Pacientes colonizados foram significativamente mais propensos a desenvolver bacteremia por VRE em comparação com pacientes não colonizados.
05	Eapen, Rocha, 2008	Descrever o conceito, as complicações relacionadas, indicações, principais desfechos após o transplante e quando o transplante.	Revisão	A maioria das complicações que acontecem precocemente são consequências do procedimento e da doença que a indicou. Durante o período de internação, os pacientes têm profunda neutropenia e os riscos de infecções, hemorragias e toxicidade do regime de condicionamento são elevados. Os períodos mieloides e linfoides caracterizam a ocorrência da DECH. Após o transplante, os pacientes tem risco de infecções oportunistas e de reativação de infecções latentes como o CMV.	O uso do TCTH para o tratamento de várias doenças e os resultados satisfatórios após este procedimento vêm aumentando. Estima-se que existam cerca de 150.000 pessoas que sobrevivem após o transplante. No entanto, aqueles que se submeteram ao TCTH permanecem em risco para complicações tardias, algumas fatais e outras, debilitantes, como a neutropenia, DECH, reativação de infecções latentes como o CMV.
06	Cantoni, Weisser, Buser., <i>et al</i> , 2009	Examinar o impacto dos cuidados em ilhas para o cuidado em quartos individuais e das altas doses de tratamento endovenoso com imunoglobulinas na mortalidade e infecção em pacientes adultos que receberam transplante alogênico de CTH.	Coorte retrospectiva	Metade das infecções ocorreu durante a fase de neutropenia. Entre as que foram biologicamente documentadas, as infecções bacterianas foram responsáveis por 61,3% das infecções, os vírus por 33,5% e fungos por 5,2%. Nenhuma infecção parasitária foi documentada. Os microrganismos Gram-positivos prevaleceram (69,9%) comparados aos estafilococos coagulase- negativa (29,0%).	Melhorias nos cuidados de suporte a pacientes submetidos ao TCTH foram decisivas para queda significativa das infecções que acometem esses pacientes, no entanto, a pneumonia foi diagnosticada com uma frequência de 10,8-22,1%.

07	Sung, Gamis, Alonzo., <i>et al</i> , 2009	Comparar infecções durante a terapia pré-TCTH para leucemia mieloide aguda com diferentes intensidades	Estudo prospectivo randomizado	As crianças que recebem diferentes intensidades de quimioterapia irão experimentar diferentes complicações infecciosas. Raramente são terapias diferentes administradas em populações com a mesma doença, e, portanto, tem sido difícil de entender se a terapia, a doença, hospedeiro, ou características ambientais são mais influentes nos riscos de infecção. Houve um aumento significativo na infecção por estreptococos do grupo <i>viridans</i> associadas com a indução intensiva de quimioterapia. As infecções fúngicas também foram mais comuns em tempo intensivo para as leveduras e bolores. As infecções virais ocorreram com maior frequência durante o condicionamento intensivo.	A prevalência de infecção varia de acordo com a intensidade e tipo de tratamento. A prevalência da infecção varia dependendo do tipo de tratamento, com o maior risco de infecções associadas com a indução intensiva de quimioterapia.
08	Hale, Shaw, Pozza., <i>et al</i> , 2010	Fornecer novas informações sobre infecções fúngicas invasivas em pacientes pediátricos	Caso controle	Houve 106 casos de infecções fúngicas invasivas durante o estudo. A incidência de infecção fúngica invasiva foi de 21% em leucemia linfoblástica aguda, 15% na leucemia mielóide aguda e 25% após o TCTH. 60% pacientes neutropênicos no momento do diagnóstico e 39% tiveram bacteremia concomitante.	A DECH, o uso de esteroides, a realização de um transplante de um doador não aparentado ou de uma fonte de células do cordão umbilical não aparentado e um diagnóstico de anemia aplásica foram identificados como fatores de risco significativos para infecções fúngicas. A aspergilose invasiva e a candidemia foram as IFI predominantes em crianças com neutropenia, incluindo aqueles submetidos à quimioterapia. Houve uma predominância de <i>C. parapsilosis</i> em crianças com neoplasia hematológica ou transplante. A ALL de baixo risco foi considerada um fator protetor. A ALL de alto risco, recidiva de doença, internação na UTI e DECH permaneceram como fatores de risco significativos.
09	Kato, Yamamoto, Matsuo., <i>et al</i> 2010	Examinar fatores de risco e impacto clínico da neutropenia de início tardio.	Coorte retrospectiva	A neutropenia de início tardio (DON) foi citada como uma complicação tardia de uso rituximabe. A DON reversível relacionada com rituximabe tende a ocorrer dentro de alguns meses após a última infusão de rituximabe. A DON ocorreu mais frequentemente em pacientes que receberam rituximabe em combinação com a terapia intensiva, que, por vezes, teve uma experiência de DON após TCTH mesmo nos pacientes sem exposição ao rituximabe. A DON ocorreu com maior frequência no grupo com o uso de rituximabe.	Embora DON esteja associada à ocorrência de eventos infecciosos após o TCTH, a maioria dos eventos foram geralmente leves a moderadas. Mesmo quando a DON estava presente, percebe-se que o tratamento adequado e em tempo hábil é capaz de suprimir as complicações infecciosas. Porém, considerando a lenta recuperação de linfócitos e do sistema imunitário após o uso rituximabe, cuidados adequados são necessários para evitar eventos infecciosos graves. A DON permaneceu como um fator significativo para eventos infecciosos totais e infecção respiratória superior.

10	Swick, Reddy, Friedrichs., <i>et al</i> , 2010	Descrever um caso de infecção disseminada de <i>Scopulariopsis</i> fatal em um paciente submetido ao TCTH.	Relato de caso	Admitido com icterícia e diarreia sanguinolenta persistente associada com DECH grau quatro no trato gastrointestinal após três meses de realização do TCTH. Aproximadamente uma semana após a admissão, houve hemoculturas com crescimento de <i>Staphylococcus coagulase-negativa</i> e PCR confirmando CMV. Sessenta dias após a admissão, o paciente apresentou lesões de pele que não apresentaram evidência clínica de onicomicose. Após biópsia da lesão, os fungos foram morfológicamente suspeitos para <i>Fusarium</i> ou <i>Aspergillus</i> . Na cultura da biópsia foi identificado <i>Scopulariopsis</i> . O paciente foi a óbito e a autópsia revelou infecção fúngica disseminada angioinvasivas envolvendo os pulmões e pele, confirmando assim o diagnóstico de infecção disseminada <i>Scopulariopsis</i> .	Os pacientes imunodeprimidos, especialmente os que foram submetidos ao TCTH, estão particularmente em risco de infecções fúngicas oportunistas. Os principais fatores de risco incluem neutropenia grave, CVC e SVD, alterações das mucosas gastrointestinal e orofaríngea por quimioterapia, uso de antibióticos de largo espectro e terapêutica com doses elevadas de corticosteróides para prevenir a DECH. Além disso, a infecção por CMV pode afetar o sistema de defesa do hospedeiro e pode aumentar o risco de infecções oportunistas no paciente submetido a transplante. A infecção disseminada por <i>Scopulariopsis</i> é clinicamente difícil de distinguir da infecção disseminada causada por <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> e zigomicoses. O diagnóstico da infecção fúngica disseminada no paciente imunocomprometido e de transplante de órgãos é um desafio devido à baixa sensibilidade de hemoculturas de confirmação, especialmente na infecção disseminada por <i>Aspergillus</i> . A biópsia de uma lesão cutânea suspeita não pode distinguir uma infecção disseminada de outra, portanto distinguir estes organismos é crucial. No entanto, a <i>Scopulariopsis</i> disseminada continua sendo difícil de erradicar com antifúngicos existentes além de ser fatal.
11	Petrikos, Skiada, Lortholary., <i>et al</i> , 2012	Descrever a epidemiologia emergente das manifestações clínicas das mucomicosis.	Revisão	A micose em ordem de importância, após a candidíase e aspergilose em pacientes com doenças hematológicas e de TCTH. Em países desenvolvidos, a doença continua a ser pouco frequente e, relatada principalmente em pacientes com diabetes mellitus, doenças hematológicas e aqueles submetidos à quimioterapia e aqueles que receberam TCTH.	A mucomicose é uma infecção fúngica rara, mas emergente com uma alta taxa de mortalidade em populações específicas. A incidência de mucomicosis parece estar aumentando em pacientes com leucemia e TCTH cronicamente expostos a agentes <i>Aspergillus</i> -ativas, embora a generalização desta observação seja controversa. São necessários dados mais representativos em grupos específicos de pacientes para uma melhor avaliação da infecção.

12	Hilgendorf, Hilke, Kundt., <i>et al</i> , 2012	Determinar o impacto das subpopulações de linfócitos na DECH.	Coorte	A presença de células B em pacientes com a DECH ativa (n = 52) foram significativamente menores em comparação com aqueles com a doença inativa (n = 18) ou sem a doença (n = 28). Além disso, as células B de memória IgM + (CD19 + CD27 + IgM + IgD +) estavam ausentes em pacientes com a DECH, mas não em pacientes com a doença inativa ou sem.	Estreita associação entre diminuição da contagem de células B com a DECH, bem como taxas de infecções graves. As células B de memória em pacientes com a DECH pode indicar asplenia funcional, resultando no comprometimento imunológico, levando a um aumento da taxa de infecções graves, principalmente infecções bacterianas.
13	Zwitserloot, Groothuis, Galama., <i>et al</i> , 2012	Analisar episódios de infecções microbiologicamente comprovados em crianças com doença hematológica durante o período total de tratamento.	Coorte	Quarenta e dois por cento dos 184 episódios infecciosos microbiologicamente comprovados foram diagnosticados em pacientes submetidos à quimioterapia, e 58% ocorreram em pacientes submetidos ao TCTH. Durante a neutropenia, 123 (67%) episódios de infecção foram diagnosticados em infecção de corrente sanguínea, citomegalovírus, Epstein Barr e fungemias. Das espécies isoladas 83% foram bacterianas, fúngicas 6%, e 11% viral. Dos episódios infecciosos diagnosticados em pacientes tratados com um transplante, 52% ocorreu no período pós-enxerto. Em contraste, nos pacientes tratados com quimioterapia, 92% dos episódios infecciosos foram diagnosticados durante a neutropenia.	O número de episódios de infecções comprovadas no pós-TCTH não foi influenciado pela presença de neutropenia, enquanto que em doentes que receberam quimioterapia o número de episódios infecciosos comprovados, significativamente menores, foram diagnosticados fora do período de neutropenia.
14	Iioka, Sada, Maesako., <i>et al</i> , 2012.	Relatar surto de vírus H1N1 que ocorreu na enfermaria de hematologia de uma instituição durante a temporada 2010-2011.	Relato de caso	A infecção pelo vírus influenza (H1N1) está associada freqüentemente a doenças respiratórias grave em receptores de TCTH. Por outro lado, tem sido mostrado que o início precoce do tratamento com oseltamivir para pacientes da gripe H1N1 com câncer e/ou receptores de TCTH levou a resultados clínicos favoráveis sem morbidade grave ou mortalidade relacionada à influenza, apesar da alta taxa de hospitalização. A mutação H275Y neuraminidase foi detectada em espécimes pulmonares de três pacientes, que receberam terapêutico. Caso 4 tornou-se mutante-positivo em associação com a piora do desconforto respiratório e essa positividade persistiu até sua morte. Caso 5 foi inicialmente infectado com o tipo selvagem H1N1, enquanto que a segunda amostra apresentou a mutação após três semanas.	O surto de H1N1 na enfermaria de hematologia levou a resultados clínicos fatais e o surgimento de um vírus resistente a uma taxa significativamente alta. Portanto, é desejável para todos os profissionais de saúde nas enfermarias de hematologia, a implementação de medidas de prevenção e controle de infecção rigorosas durante uma época de gripe. O risco de o vírus H1N1 desenvolver uma mutação H275Y que confere resistência ao oseltamivir é maior em pacientes imunocomprometidos. A quimioprofilaxia universal com oseltamivir para pacientes imunodeprimidos, como os receptores de TCTH, durante um surto, pode facilitar o desenvolvimento e/ou crescimento seletivo do vírus resistente ao oseltamivir. A resposta à vacinação contra a gripe é significativamente reduzida em pacientes imunocomprometidos. Os antivirais são centrais para tratamento da infecção por H1N1.

15	Krones, Högenauer, 2012	Analisar as causas mais importantes de diarreia em pacientes imunodeprimidos, causas infecciosas e causas não infecciosas de diarreia. Diarreia em situações específicas.	Revisão	Os doentes com estados imunocomprometidos estão em alto risco para infecções gastrointestinais graves causadas por vírus, bactérias e parasitas Principais agentes infecciosos: adenovírus, rotavírus, norovírus, e coxsackievirus, <i>C difficile</i> .	A diarreia é um problema comum em pacientes com condições imunocomprometedoras. O espectro etiológico difere significativamente dos doentes com diarreia que têm um sistema imunológico normal. Em comparação com os anfitriões saudáveis, essas doenças infecciosas frequentemente executam um curso clínico mais grave em pacientes imunocomprometidos e estão associadas à morbidade e mortalidade significativas em todo o mundo.
16	Gammon, Cotliar. 2013	Descrever casos de infecção associada à doença do enxerto contra o hospedeiro	Relato de caso	Determinadas infecções virais têm sido relatadas para aumentar o risco de desenvolvimento e DECH aguda. Em particular, o vírus da herpes simplex, citomegalovírus e vírus do herpes humano (HHV) -6 têm sido associados com uma incidência mais elevada de DECH aguda.	Uma infecção viral aguda desencadeada pela ativação imune e um alargamento resultante de DECH. É difícil tirar conclusões definitivas com base em uma pequena série de casos, mas o papel da infecção viral em quadros de DECH merece mais investigação. A observação da associação temporal do parainfluenza e infecção por rinovirus com um alargamento de DECH aguda baseia-se relatórios anteriores que a infecção com o CMV, HSV ou o HHV pode conferir um aumento do risco de desenvolvimento de DECH aguda.
17	Wudhikarn, Gingrich e Silverman, 2013	Apresentar o tema sobre enterococos resistentes à daptomicina	Revisão	Infecção bacteriana multirresistente é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes portadores de doenças hematológica e transplante de células tronco. Enterococos resistentes à Vancomicina têm sido uma preocupação constante nesses pacientes. Daptomicina é comumente usado para o tratamento de VRE nestes pacientes devido ao seu perfil de efeitos secundários toleráveis. Aumentou-se o número de casos enterococos não susceptíveis a Daptomicina.	Mais estudos são necessários para nos ajudar a compreender melhor vários aspectos da resistência à daptomicina incluindo epidemiologia e tratamento ideal. Implementação de estratégias de controle infecciosas e saúde pública para estes microrganismo emergentes são necessários para evitar que ele se torne um problema futuro, como VRE.

## 7 DISCUSSÃO

Em virtude do regime de condicionamento, durante o período de internação para a realização do transplante de células-tronco hematopoiéticas, os pacientes têm grave neutropenia devido ao uso de quimioterápicos, o sistema imunológico é comprometido, aumentando o risco de complicações infecciosas, principalmente por bactérias multirresistentes que aparecem pelo uso prévio de antimicrobianos. (NEUBURGER, MASHMEYER, 2006; EAPEN, ROCHA, 2008; HALE, SHAW, POZZA, *et al.*, 2010; KRONES, HOGENAUER, 2012).

Nesse contexto, os principais fatores de risco para infecções identificados são a doença do enxerto contra o hospedeiro, o uso de esteroides, a recepção de células-tronco hematopoiéticas de um doador não aparentado ou de uma fonte de células do cordão umbilical não aparentado e um diagnóstico de anemia aplásica (HALE, SHAW, POZZA, *et al.*, 2010). Um estudo realizado por Nathan e colaboradores (2009) que examinou o impacto dos cuidados em quartos individuais e das altas doses de tratamento endovenoso com imunoglobulinas na mortalidade e infecção em pacientes adultos que receberam transplante alogênico de CTH revelou um menor índice de infecções no período de neutropenia, comparado ao período sem neutropenia.

Ainda com relação ao período de aparecimento das infecções, uma coorte de Annelies e colaboradores (2012) analisou os episódios de infecções microbiologicamente comprovados em crianças no período de internação. Os resultados evidenciaram que, entre os eventos infecciosos diagnosticados em pacientes tratados com um transplante, metade das infecções notificadas ocorreu no período pós-enxerto.

A supressão do hospedeiro, provocada pelo uso de quimioterápicos/radioterápicos e corticoides, causa alterações nas superfícies mucosas, na atividade peristáltica e microbiológica do intestino, tornando o indivíduo mais susceptível a infecções. Além disso, danos ao tegumento oriundos da realização de procedimentos invasivos, tais como cateteres venosos centrais e biopsias percutâneas, oferecem portas de entrada para patógenos da flora comensal (NEUBURGER, MASHMEYER, 2006).

Outro fator decisivo para a ocorrência de infecções é o tipo de condicionamento utilizado, por exemplo, o uso de citarabina em altas doses é fator de risco específico para infecções por *Streptococcus viridans* (SUNG, GAMIS, ALONZO, *et al.*, 2009; SWICK, REDDY,



FREDRICHS, *et al.*, 2010). O uso de rituximabe antes e após o TCTH favorece o aparecimento da neutropenia de início tardio (DON). Tal complicação tende a ocorrer alguns meses após a última infusão de rituximabe. Eventos infecciosos como varicela zoster, herpes *simplex*, citomegalovirus, pneumonia, gastroenterites, infecção do trato urinário e infecções respiratórias foram observados durante esta complicação (HILGENDORF, HILKE, KUNDT, *et al.*, 2012).

Uma coorte realizada por Kato e colaboradores (2010) que avaliou fatores de risco para infecção evidenciou, em análises univariáveis, que DON ( $P = 0,001$ ) e idade ( $P = 0,072$ ) são fatores de risco para eventos infecciosos totais. No entanto, essas infecções são autolimitadas e não se desdobram em complicações graves para pacientes pós-TCTH.

Apesar da baixa gravidade das infecções durante a DON, não se deve desconsiderar a lenta recuperação de linfócitos e do sistema imunológico após o uso de rituximabe, portanto são necessários cuidados adequados para evitar eventos infecciosos graves (KATO, YAMAMOTO, MATSUO, *et al.*, 2010).

Outro fator de risco descrito em uma coorte de Inken e colaboradores (2012) que determinou o impacto das subpopulações de linfócitos na DECH, evidenciou estreita associação entre a diminuição da contagem de células B e o aparecimento da DECH e de taxas de infecções graves. As células B de memória em pacientes com DECH podem indicar asplenia funcional, resultando no comprometimento imunológico e, conseqüentemente, no aumento das taxas de infecções graves como bacteremia, aspergiloses, fungemia e sepse principalmente bacterianas.

Pelo exposto, todos os fatores supracitados, somados a diferentes intensidades de quimioterapia e a doses elevadas de corticoides para evitar DECH, influenciam o aparecimento de infecções (SUNG, GAMIS, ALONZO, *et al.*, 2009; SWICK, REDDY, FREDRICHS, *et al.*, 2010).

A coorte de Nathan e colaboradores (2009) demonstrou que melhorias nos cuidados de suporte a pacientes submetidos ao TCTH, redução do período de neutropenia e dos CVC foram decisivos para queda significativa das infecções. Portanto, torna-se difícil compreender o que é mais influente no aparecimento de infecções: terapia, doença que originou o

transplante, hospedeiro, doador ou características ambientais (SUNG, GAMIS, ALONZO, *et al.*, 2009; SWICK, REDDY, FREDRICH, *et al.*, 2010).

O Trimetoprim-sulfametoxazol provou ser altamente eficaz na prevenção de pneumonia devido a *Pneumocystis carinii* em pacientes com neutropenia. As desvantagens deste regime incluem reações adversas associadas à sulfonamida, tais como mielosupressão, desenvolvimento de bactéria resistente aos medicamentos e candidíase oral. Além disso, o espectro de sulfametoxazol-trimetoprim não inclui *Pseudomonas aeruginosas*, que ainda é frequentemente isolada (YOSHIDA, OHNO, 2004).

Aproximadamente metade dos episódios febris em pacientes submetidos ao TCTH é devida à bacteremia ou fungemia (NEUBURGER, MASHMEYER, 2006). A neutropenia favorece o aparecimento de infecções fúngicas que geralmente podem estar associadas às bacteremias (HALE, SHAW, POZZA, *et al.*, 2010). As infecções bacterianas foram responsáveis pela maioria das infecções relatadas em pacientes submetidos ao TCTH, em segundo lugar, os vírus, e em terceiro, os fungos (CANATONI, WEISSER, BUSER, *et al.*, 2009; ZWITSERLOOT, GROOTHUIS, GALANA, *et al.*, 2012).

A epidemiologia das infecções bacterianas mudou bastante. Enquanto bactérias Gram-negativas dominavam a microbiologia das infecções, atualmente os cocos Gram-positivos são frequentemente isolados em muitos centros de cânceres (NEUBURGER, MASHMEYER, 2006; CANATONI, WEISSER, BUSER, *et al.*, 2009). O *Staphylococcus coagulase-negativa* foi o microrganismo mais prevalente (CANATONI, WEISSER, BUSER, *et al.*, 2009), juntamente com os *Streptococos alfa-hemolíticos* que caracterizam microrganismos de infecções relacionadas ao CVC. (NEUBURGER, MASHMEYER, 2006).

A coorte de Nathan e colaboradores (2009) identificou que entre 248 infecções microbiologicamente identificadas em pacientes pós-TCTH, 72 delas corresponderam à sepse primária. Os danos na mucosa e a longa permanência de CVC são fatores frequentemente relacionados ao aparecimento de infecção de corrente sanguínea associada ao CVC, bacteremias ou fungemias associadas ao CVC, principalmente por microrganismos como os *Streptococos alfa-hemolítico*, *Staphylococcus coagulase-negativa* e *Candida* (NEUBURGER, MASHMEYER, 2006; HALE, SHAW, POZZA, *et al.*, 2010).

Um fator que está diretamente relacionado à prevalência dos microrganismos mencionados anteriormente é a intensidade da quimioterapia empregada para o condicionamento. Uma coorte de Lillian e colaboradores (2009) que comparou os casos de infecções de acordo com intensidade desta medicação demonstrou aumento significativo das infecções por *Streptococcus* do grupo *viridans* associadas à indução intensiva de quimioterapia. Em contraste, as infecções por *Staphylococcus coagulase-negativa* e *Staphylococcus aureus* ocorreram com frequência semelhante nos grupos de cronometragem intensivo e padrão. A prevalência da infecção foi maior com o tempo intensivo em comparação com a indução padrão (CANATONI, WEISSER, BUSER, *et al.*, SUNG, GAMIS, ALONZO, *et al.*, 2009).

Outra bactéria comumente identificada em infecções de paciente TCTH é o *Enterococcus spp*, resistente à Vancomicina (VRE), que é o principal responsável por bacteremias nesses pacientes. A daptomicina é comumente utilizada no tratamento de VRE nestes pacientes devido ao seu perfil de efeitos secundários toleráveis. Entretanto, devido ao uso indiscriminado de daptomicina, aumentou-se o número de casos de enterococos não susceptíveis a daptomicina. O mecanismo de resistência a daptomicina está envolvido em processos genéticos complexos durante a terapia com esse antibiótico (WUDHIKARN, GINGRICH, SILVERMAN, *et al.*, 2013).

Um estudo de coorte, de Zirakzadeh e colaboradores (2008) que comparou resultados clínicos entre pacientes submetidos ao TCTH colonizados com VRE e pacientes não colonizados, demonstrou que, de 217, 22 eram colonizados com VRE antes do TCTH, enquanto os demais 195 não apontaram nenhuma evidência de colonização. Pacientes colonizados por VRE tiveram duas vezes mais probabilidade de morrer e foram significativamente mais propensos a desenvolver bacteremia em comparação a pacientes não colonizados. Dos seis pacientes colonizados que desenvolveram bacteremia com VRE pós-transplante, cinco não sobreviveram apesar do tratamento com antibióticos ativos contra VRE. A colonização bacteriana gastrointestinal desempenha um papel importante no desenvolvimento de bacteremia, pois pode aumentar a presença de VRE no trato gastrointestinal, aumentando, potencialmente, o risco de translocação e eventual infecção.

A diarreia após o transplante é uma complicação comum e, em muitos casos, grave nestes pacientes, e merece considerações especiais de diagnóstico diferencial. Patógenos entéricos foram encontrados em 40% dos pacientes após TCTH (KRONES, HOGENAUER, 2012).

A causa mais comum de doenças infecciosas diarreicas após o transplante é o *C. difficile*, que pode ser encontrado em 9% de pacientes após TCTH autólogo. Após o transplante alogênico, DECH é a causa mais comum de diarreia. A doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) intestinal após o transplante alogênico é a causa mais comum de diarreia neste grupo de doentes. Ocorre geralmente quinze dias após o transplante, e pode resultar em um alto volume de diarreia aquosa, enteropatia perdedora de proteínas, e diarreia com sangue, necessitando de transfusões de sangue. A síndrome clínica costuma responder bem a esteroides (KRONES, HOGENAUER, 2012).

Determinadas infecções virais têm sido relatadas para aumentar o risco de desenvolvimento de DECH aguda. Em particular, o vírus do herpes simplex, citomegalovírus e vírus do herpes humano (HHV) têm sido associados com uma incidência mais elevada de DECH aguda. A observação da associação temporal do vírus parainfluenza e da infecção por rinovírus com um alargamento de DECH aguda baseia-se em relatórios anteriores que a infecção com o citomegalovírus (CMV), vírus do herpes simplex (HSV) ou o vírus do herpes humano (HHV) pode conferir um aumento do risco de desenvolvimento de DECH aguda (GAMMO, COTLIAR, 2013).

De acordo com Lillian e colaboradores (2009) e Nathan e colaboradores (2009) o tipo de condicionamento também predispõe às infecções virais. Durante a terapia intensiva com quimioterapia, foram constatadas infecções pelos vírus herpes simplex, rotavírus, CMV, gripe, herpes zoster, parainfluenza, adenovírus e vírus sincicial respiratório humano (VSR).

A doença gastrointestinal por CMV geralmente ocorre entre os indivíduos submetidos ao TCTH ou imunodeficiência secundária devido à corticosteróides, tratamento imunossupressor, ou quimioterapia. A doença causada pelo CMV é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes imunocomprometidos, sendo que o diagnóstico na fase precoce é essencial (KRONES, HOGENAUER, 2012).

O Norovírus é a causa mais comum de gastroenterites não bacterianas em todo o mundo, foi recentemente identificada como causa suspeita de morbidade e mortalidade após quimioterapia prolongada e após TCTH. Normalmente, apresenta-se com início súbito de vômitos e diarreia, pode causar gastroenterite grave em receptores de TCTH e, por conseguinte, deve ser considerada como um possível agente infeccioso no diagnóstico diferencial de diarreia nestes pacientes. Nos casos de sintomas graves, a redução de

medicação imunossupressora pode ser considerada, e deve ser realizada com grande cuidado (KRONES, HOGENAUER, 2012).

Outra grande preocupação com relação às infecções virais em TCTH é o vírus da influenza A, causada pelo vírus H1N1. Um relato de caso de Futoshi e colaboradores (2012) evidenciou que um surto do vírus H1N1 em uma enfermaria de hematologia levou a resultados clínicos fatais e ao surgimento de um vírus resistente a uma taxa significativamente alta. Portanto, é desejável para todos os profissionais de saúde, nas enfermarias de hematologia, a implementação de medidas rigorosas de controle de infecção, durante épocas de gripe. O risco de o vírus H1N1 desenvolver uma mutação H275Y, que confere resistência ao oseltamivir, é maior em pacientes imunocomprometidos. A quimioprofilaxia universal com oseltamivir para pacientes imunodeprimidos, como os receptores de TCTH, durante um surto, pode facilitar o desenvolvimento e/ou crescimento seletivo do vírus resistente ao oseltamivir, porém os antivirais são centrais para o tratamento da infecção pelo vírus H1N1.

Quanto às infecções fúngicas, tem-se observado que as complicações infecciosas invasivas aumentaram significativamente entre os pacientes destinatários de CTH (HALE, SHAW, POZZA, *et al.*, 2010). A *C. albicans* continua sendo o fungo mais comum em pacientes com malignidades hematológicas e oncológicas, principalmente nas mucosites. No entanto, desde o início de 1990, o espectro e a incidência de fungos patogênicos vêm mudando, provavelmente devido ao uso generalizado de fluconazol para profilaxia antifúngica. Infecções por espécies não-albicans, tais como *Cândida glabrata*, *Cândida parapsilosis*, *Candida krusei* ou *Candida tropicalis* tornaram-se mais frequentes (NEUBURGER, MASHMEYER, 2006).

Em populações de alto risco, a incidência de aspergilose pulmonar invasiva aumentou de forma contínua, e as taxas de sobrevivência do doente diminuíram. Fungos *Aspergillus*, tais como *Scedosporium spp.*, *Fusarium spp.*, e *Zygomycetes*, tornaram-se os agentes patogênicos mais comuns em infecções pulmonares, de corrente sanguínea, cerebral e em infecções disseminadas (NEUBURGER, MASHMEYER, 2006), entretanto verificou-se a predominância de *C. parapsilosis* em crianças submetidas ao TCTH (HALE, SHAW, POZZA, *et al.*, 2010).

A leucemia de alto risco, recidiva da doença, insuficiência renal, internação em unidade de terapia intensiva (UTI), transplante alogênico de doador não aparentado e DECH foram

significativamente associados ao desenvolvimento de infecções fúngicas em crianças (HALE, SHAW, POZZA, *et al.*, 2010).

Além dos fungos já mencionados, verifica-se o aparecimento do *Scopulariopsis* que é um fungo filamentoso não dermatofítico tipicamente encontrado em plantas e no solo. Importante frisar que o número de casos que apresentam o potencial patogênico deste fungo tem aumentado, e um estudo de caso relata esta infecção em paciente submetido ao TCTH (SWICK, REDDY, FREDRICHS, *et al.*, 2010).

A infecção disseminada por *Scopulariopsis* é clinicamente difícil de distinguir da infecção sistêmica causada por *Aspergillus*, *Fusarium* e zigomicoses. Ademais, o diagnóstico da infecção micelial disseminada no paciente submetido ao TCTH é um desafio por causa da baixa sensibilidade de hemoculturas de confirmação, especialmente na infecção disseminada por *Aspergillus*. A infecção disseminada por *Scopulariopsis*, na população que realizou o TCTH, é clínica e histopatologicamente indistinguível de infecções disseminadas causadas por espécies de *Aspergillus* e *Fusarium*, tornando-se uma infecção difícil de erradicar com os antifúngicos existentes (SWICK, REDDY, FREDRICHS, *et al.*, 2010).

Outro fator evidenciado por Brian e colaboradores (2010) que influencia no aparecimento de infecções fúngicas é a infecção prévia pelo CMV, que pode afetar o sistema de defesa do hospedeiro e aumentar o risco de infecções oportunistas no paciente submetido ao transplante. Além disso, a infecção disseminada por *Fusarium*, embora não seja a causa mais comum de infecção fúngica, muitas vezes pode ocasionar lesões cutâneas na população de pacientes submetidos ao TCTH. Espécies *Mucor* e *Rhizopus* são causas crescentes de infecção fúngica disseminada de pele nestes pacientes, especialmente aqueles que receberam profilaxia com voriconazol.

Uma infecção fúngica emergente em TCTH é a mucomicose, que é uma infecção fúngica rara, com alta taxa de mortalidade nesses pacientes. A incidência de mucomicoses está aumentando em pacientes submetidos ao TCTH cronicamente expostos a agentes *Aspergillus-ativos*, embora a generalização desta observação seja controversa (PETRIKKOS, SKIADA, LORTHOLARY, *et al.*, 2012).

Apesar das infecções parasitárias serem pouco frequentes em pacientes transplantados de CTH, um estudo de caso de M. Lopez-Duarte e colaboradores (2003) relatou a confirmação

de toxoplasmose cerebral em um paciente submetido ao TCTH, porém tal infecção parece ser rara, sendo a maioria dos casos notificados em transplantes alogênicos, principalmente naqueles pacientes que desenvolveram a DECH ou receberam CTH de doadores soropositivos para toxoplasmose, indicando uma reativação dos cistos em tecidos após o transplante.

## 8 CONCLUSÃO

A maioria das publicações relatou que os principais agentes responsáveis por complicações infecciosas relacionadas ao transplante de células-tronco hematopoiéticas são as bactérias, seguidas pelos vírus, fungos e parasitas.

As infecções mais frequentes nesses pacientes transplantados são causadas por essas bactérias e são representadas pela sepse clínica, infecções de corrente sanguínea associadas ao cateter venoso central, e diarreias crônicas.

Os cocos Gram-positivos são os principais patógenos isolados em pacientes pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas, como o *Staphylococcus coagulase-negativa*, *Streptococcus alfa-hemolítico*, *Enterococcus spp*, resistente à vancomicina e o *C. difficile*.

As infecções virais prevalentes são causadas pelos vírus do herpes simplex, herpes zoster, citomegalovírus, gripe, rotavírus, parainfluenza, adenovírus, vírus sincicial respiratório humano.

A *Candida albicans* é o fungo mais frequente nas infecções fúngicas, representadas pelas fungemias e mucosites.

Alguns autores relatam que o espectro e a incidência de fungos patogênicos estão mudando, com aparecimento de infecções por espécies não-albicans, tais como *Cândida glabrata*, *Cândida parapsilosis*, *Candida krusei* ou *Candida tropicalis*.

Fungos como *Aspergillus*, *Fusarium spp*, *Scedosporium spp*, *Zygomycetes* e *Scopulariopsis* com frequência são agentes etiológicos de pneumonias e infecções fúngicas disseminadas.

As infecções parasitárias são pouco frequentes em pacientes transplantados de células-tronco hematopoiéticas.



## **9 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O desenvolvimento deste trabalho permitiu analisar as principais complicações infecciosas relacionadas ao transplante de células-tronco hematopoiéticas e identificar a existência de poucos estudos e publicações sobre o tema. Diante disso, verifica-se a necessidade de uma busca mais ampliada e em outros bancos de dados.

O estudo realizado permitiu observar que outras complicações infecciosas relacionadas ao TCTH, além da sepse e daquelas associadas aos cateteres venosos centrais, são frequentemente descritas na literatura, levando-nos a repensar e redobrar os cuidados prestados a estes pacientes.

Verifica-se a necessidade da instituição de medidas rigorosas de controle de infecção, melhorias nos cuidados de suporte a pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas, redução do período de neutropenia e das invasões por cateteres venosos centrais e sondas vesicais de demora, para o controle das infecções relacionadas ao transplante.

## REFERÊNCIAS

- ABI-SAD D, ANAISSIE E.J, UZUN O, RAAD I, PINZEOWSKI H, VARTIVARIANS S. The epidemiology of hematogeneous candidiasis caused by different *Candida* species. **Clin Infect Dis** 1997; 24:1122-3.
- AL-AHWAL M.S, AL-SAYWS F, JOHAR I. Febrile Neutropenia Comparison Between Solid Tumors and Hematological Malignencies. **Pan Arab J Oncology**. 2005; (4); 4-7.
- BRASIL. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea. 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº196 de 24 de junho de 1983. **Diário Oficial**. Brasília. 28 de junho de 1983.
- CALDERWOOD.M.S, *et al.* Epidemiology of Vancomycin-Resistant Enterococci Among Patients on Adult Stem Cell Transplant Unit: Observations from an Surveillance Program.**Infection control and hospital epidemiology** 2008(29)11, 1019-25.
- CAMPOS. E.M.P. *et al.* Estados emocionais do paciente candidato a transplante de medula óssea. **Psicologia: Teoria e prática**. 2003; 5(2)23-26.
- CANTONI. N, WEISSER. M, BUSER. A, ARBER. C, STERN. M, HEIM. D, HALTER. J, CHRISTEN. S, TSAKIRIS. D. A, DROLL. A, FREI. R, WIDMER. A. F, FLUCKGER. U, PASSWEG. J, TICHELLI. A, GRATWOHL. A. Infection prevention strategies in a stem cell transplant unit: impact of change of care in isolation practice and routine use of high dose intravenous immunoglobulins on infectious complications and transplant related mortality. **European Journal of Haematology** 2009 83 (130-138).
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Pacientes imunossuprimidos. 2009.
- CHEHATA.S. *et al.* Applying the concept of healthcare-associated infections to hematology programs. **Haematologica** (2006); 91:1414-1417. **Clin Microbiol Infect Dis** 2003; 22:548-50.
- DUARTE. M.L, INSUNZA. A, CONDE. E, IRIONDO. A, MAZORRA. F, ZUBIZARRETA. A. Cerebral toxoplasmosis after autologous peripheral blood stem cell transplantation. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**. 2003 22:548-550.
- EAPEN. M, ROCHA. V, Principles and analysis of hematopoietic stem cell transplantation outcomes: the physician's perspective. **Lifetime Data Anal** 2008, 14:379-388.
- FREIFELD A.G, BOW E.J, SEPKOWITZ K.A, BOECKH M.J, ITO J.I, MULLEN C.A, *et al.* Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clin Infect Dis**. 2011; 52:e56-93.
- GAMMON. B, COTLIAR. J. Viral infection as a trigger in flares of acute graft-versus-host disease. **British Association of Dermatologists**, 2013: 168 (871-914).
- HALE. K. A, SHAW. P. J, POZZA. L. D, MACINTYRE. C. R, ISAACS. D, SORRELL. T. C. Epidemiology of pediatric invasive fungal infections and a case-control study of risk factors in acute leukaemia or post stem cell transplant. **British Journal of Haematology**, 2010, 149, 263-272.

HILGENDORF. I, HILKE. B. M, KUNDT. G, HOLLER. E, HOFFMANN. P, EDINGER. M, FREUND. M, WOLFF. D. The lack of memory B cells including T cell independent IgM IgD memory B cell in chronic graft-versus host disease is associated with susceptibility to infection. **Transplant international**. 2012, 87-96.

HORAN T.C, ANDRUS M, DUDECK M.A. CDC-NHSN surveillance definition of health care associated infection and criteria for specific types of infection in the acute care setting. **Am J Infect Control**. 2008; 36 (5):309-32.

IIOKA. F, SADA. R, MAESAKO. Y, NAKAMURA. F, OHNO. H. Outbreak of pandemic 2009 influenza A/H1N1 infection in the hematology ward: fatal clinical outcome of hematopoietic stem cell transplant recipients and emergence of the H275Y neuraminidase mutation. **Int. J Hematol**, 2012, 96: 364-369.

KATO. H, YAMAMOTO. K, MATSUO. K, OKI. Y, TAJI. H, KUWATSUKA. Y, SETO. M, KAGAMI. Y, MORISHIMA. Y. Clinical impact and predisposing factors of delayed-onset neutropenia after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for B-cell non-Hodkin lymphoma: association with an incremental risk of infectious events. **Annals of Oncology**, 2010 21: 1699-1705.

KRONES. E, HOGENAUER. C. Diarrhea in the immunocompromised patient. **Gastroenterol Clin N Am**, 2012, 677-701.

MARTINS M.A, REZENDE E.M. Epidemiologia, Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. O processo educativo no controle de infecções relacionadas à assistência à saúde. 2013.

MENDES KDS, SILVEIRA RCCP, GALVÃO CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto Contexto Enferm.**, Florianópolis, 2008 out-dez; 17(4): 758-64.

NEUBURGER. S, MASCHMEYER. G. Update on management of infectious in cancer and stem cell transplant patients. **Annals of Hematology** 2006 85:345-356.

NUCCI M. Infecções no paciente com neoplasia hematológica: diagnóstico, tratamento e prevenção. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia, fundamentos e práticas. 1ª edição. São Paulo: Atheneu; 2002. p.419-29.

ORTEGA E.T *et al*. Compêndio de enfermagem em transplante de células tronco hematopoéticas: rotinas e procedimentos em cuidados essenciais e complicações. 1ª. Edição Curitiba(PR): Editora Maio; 2004.

PASQUINI R. Fundamentos e biologia do transplante de células hematopoiéticas. In: ZAGO M.A, FALCÃO R.P, PASQUINI R. Hematologia, fundamentos e práticas. 1ª edição. São Paulo: Atheneu; 2002. p. 913-34.

PEREIRA. J.Z.A. *et al*. Permanência do Cateter de Hickman em Pacientes Submetidos a Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas Alogênico: Estudo Retrospectivo. **Revista Brasileira de Cancerologia** 2013; 59(4): 539-546.

PETRIKKOS. G, SKIADA. A, LORTHOLARY. O, ROILIDES. E, WALSH. T. J, KONTOYIANNIS. D. P. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. **Clinical Infectious Diseases**. 2012;54 (Suppl1).

RAMPHAL R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. **Clin Infect Dis**. 2004;39(Suppl 1):S25-31.

ROMAN AR, Friedlander MR. Revisão integrativa de pesquisa aplicada à Enfermagem. **Cogitare Enferm**. 1998 Jul-Dez; 3(2): 109-12.

SANFORD J.P. Foreward. In: BENNETT J.V, BRACHMAN P.S. Hospital Infection. 3<sup>a</sup> ed., Boston/Toronto: Lon/Toronto: Little, Brown and Co., 1992. In: ARMITAGE J.O, ANTMAN K.H, editors. High dose cancer therapy pharmacology, hematopoietins, stem cells. 3<sup>rd</sup> ed. Baltimore: Lippincot & Wilkins; 2000. P.535-56.

SHIH A, MIASKOWSKI C, DODD M.J, STOTTS N.A, MACPHAIL L. Mechanisms for radiation-induced oral mucositis and the consequences. **Cancer Nurs** 2003; 26(3):222-9.

SOUZA LAF, PESSOA APC, BARBOSA MA, PEREIRA LV. O modelo bioético principialista aplicado no manejo da dor. **Rev. Gaúcha Enferm**. 2013; 34(1): 187-195

SUNG. L, GAMIS. A, ALONZO. T. A, BUXTON. A, BRITTON. K, WALLACE. J. D. S, WOODS. W. G. Infections and association with different intensity of chemotherapy in children with acute myeloid leukemia. **American Cancer Society**. 2009.

SWICK. B. L, REDDY, S. C, FRIEDRICHS. A, STONE. M. S, Disseminated Scopulariopsis – culture is required to distinguish from other disseminated mould infections. **Journal of Cutaneous Pathology** 2010; 37: 687-691.

USUN O, KANSU E, SULLIVAN K. Infectious complications after high dose chemotherapy. 2013.

WINGARD J.R, Advances in the management of infectious complications after bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplant** 1990; 6:371-83.

WUDHIKARAN. K, GINGRICH. R. D, SILVERMAN. M. N. Daptomycin nonsusceptible enterococci in hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients: an emerging threat. **Ann hematol**, 2013, 92: 129- 131.

YOSHIDA. M, OHNO. R. Antimicrobial prophylaxis in febrile neutropenia. **Clinical Infectious Diseases**. CID 2004;39 (Suppl 1).

ZIRAKZEDEH. A, GASTINEAU. D.A, MANDREKAR. J. N, BURKE. J. P, JOHNSTON. P. B, PATEL. P. **Bone Marrow Transplantation**, 2008 41, 385-392.

ZWITSERLOOT. A. M, GROOTHUIS. A. M. C. M, GALANA. J. M, VERWEIJ. P. E, HOOGERBRUGGE. P. M, WARRIS. A. Importance of neutropenia for development of invasive infections at various phases of treatment for hemato-oncological diseases in children. **Scandinavian Journal of infectious diseases**, 2012, 44: 355-362.

**APÊNDICE 1-  
Instrumento de Coleta de Dados**

**Publicação:**

**Autores:**

**Relacionadas às publicações:**

1. Fonte:

---

2. Ano de publicação:

---

3. Tipo de publicação:

---

5. Delineamento do estudo:

---

**Relacionadas à variável de interesse: “Quais são as principais complicações infecciosas relacionadas ao TCTH?”.**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

