

FERNANDA LOUREIRO DE ANDRADE ORSI

**Complicações Infeciosas em Pacientes Randomizados a
Receber Transplante Alogênico de Células Progenitoras
Hematopoiéticas de Sangue Periférico ou de Medula Óssea**

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre
em Clínica Médica, área de Clínica Médica.*

Orientador: Prof Dr Cármino Antonio de Souza

CAMPINAS

2005

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**
Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

O8c Orsi, Fernanda Loureiro de Andrade
Complicações infecciosas em pacientes randomizados a receber
transplante alogênico de células progenitoras hematopoiéticas de
sangue periférico ou de medula óssea. / Fernanda Loureiro de Andrade
Orsi. Campinas, SP : [s.n.], 2005.

Orientador : Cármino Antonio de Souza
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Infecção 2. Incidência. 3. Corticosteróides. 4. Medula
óssea. 5. Transplante. I. Souza, Cármino Antonio de. II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
III. Título.

(CT/Fcm)

Título em inglês: *Infectious complications in patients randomized to receive allogeneic bone marrow or peripheral blood transplantation*

Keywords: Infection; Incidence; Adrenal cortex hormones; Bone marrow; Transplantation

Área de concentração: Clínica médica

Titulação: Mestrado

Banca examinadora: Prof^o.Dr^o. Cármino Antônio de Souza ; Prof^a.Dr^a Irene Lorand-Metze; Prof^o.Dr^o Carlos Sérgio Chiattonne

Data da defesa: 02 / 12 / 2005

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador(a): *Prof. Dr. Cármino Antonio de Souza*

Membros:

1. Prof(a). Dr(a). Carlos Sérgio Chiattonne
2. Prof(a). Dra(a). Irene Gyongyvér Heidemarie Lorand Metz
3. Prof(a). Dr(a). Cármino Antonio de Souza

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

Data: 02/12/2005

DEDICATÓRIA

*Dedico os benefícios pessoais alcançados com este trabalho
a todos os seres vivos.*

Com amor, agradeço:

- ✓ aos meus pais, Marcus e Mariza, responsáveis únicos pela minha formação física, psíquica e moral.
- ✓ aos meus queridos irmãos, Marcus, João, Helena e Heloísa, que são meus espelhos.
- ✓ ao Artur por dividir comigo o caminho.

Com admiração, agradeço aos professores que estiveram mais perto de mim:

- ✓ Prof. Dr. Cármino de Souza, meu orientador.
- ✓ Profa.Dra. Irene Lorand-Metze e Prof. Dr. Valder de Arruda que me iniciaram cientificamente ainda na faculdade.
- ✓ Prof. Dr. Márcio Nucci, co-responsável por este trabalho.

Com muito carinho, agradeço aos meus companheiros de trabalho:

- ✓ à Márcia pela constante ajuda e apoio, muito do que conquistei devo a ela.
- ✓ à Adriana pela oportunidade de crescermos juntas.
- ✓ ao Lupa, meu querido amigo, que é minha referência.

Ainda com carinho, agradeço a todos os médicos e profissionais do Hemocentro da UNICAMP pela oportunidade de aprendizado e trabalho que sempre me deram, são todos importantes exemplos para mim.

Muito obrigada a todos.

	PÁG.
RESUMO	<i>xii</i>
ABSTRACT	<i>xiv</i>
INTRODUÇÃO	16
1. Infecções nos Transplantes de Células Progenitoras Hematopoiéticas (TCPH) Alogênicos.....	17
2. Reconstituição Imunológica Após Transplante de Células Progenitoras Hematopoiéticas.....	17
3. Períodos de Risco e Agentes Infecciosos no Transplante de Célula Progenitora Hematopoiética (TCPH) Alogênico.....	18
4. Comparações entre os TCPH de Sangue Periférico (SP) e de Medula Óssea (MO).....	19
4.1. Recuperação hematopoiética.....	19
4.2. Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH).....	20
4.3. Efeito enxerto contra neoplasia e recaída.....	20
4.4. Sobrevida.....	21
4.5. Recuperação imunológica.....	21
4.6. Complicações infecciosas.....	21
OBJETIVOS	23
CASUÍSTICA E MÉTODOS	25
1. Seleção de pacientes.....	26
2. Mobilização de células de sangue periférico e critérios de pega.....	26

3. Regimes de condicionamento, profilaxias antimicrobianas e terapêuticas munossupressoras.....	27
4. Análise retrospectiva.....	28
5. Variáveis do período pré “pega” medular.....	28
6. Variáveis do período pós “pega” medular.....	28
7- Análise estatística.....	29
RESULTADOS.....	30
1. Características gerais dos pacientes.....	31
2. Frequência e gravidade da DECH.....	32
3. Período pré “pega” medular.....	33
4. Período pós “pega” medular.....	35
5. Mortalidade.....	39
6. Análises univariada e multivariada.....	40
DISCUSSÃO.....	41
CONCLUSÕES.....	48
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50
ANEXOS.....	58
APÊNDICES.....	66

LISTA DE ABREVIATURAS

Baumanii	Acinetobacter baumanii
BMT	“bone marrow transplantation “
Células NK	células “natural killer”
CI	intervalo de confiança
CMV	citomegalovírus
DECH	doença do enxerto contra o hospedeiro
DECHa	doença do enxerto contra o hospedeiro aguda
DECHc	doença do enxerto contra o hospedeiro crônica
dl	decilitros
E. cloacae	Enterobacter cloacae
G-CSF	fator estimulador de colônias de granulócitos
GVHD	graft versus host disease
HEPA	“high efficiency particulate air”
HLA	antígeno de histocompatibilidade de leucócitos
HPV	papiloma vírus humano
kg	quilograma
K.pneumoniae	Klebsiella pneumoniae
l	litro
mg	miligramas
ml	mililitros
MO	medula óssea
n	número

N°	número
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
PCR	reação de cadeia de polimerase
PBSCT	“peripheral blood stem cell transplantation “
RR	razão de risco
SIDA	síndrome da imunodeficiência adquirida
SP	sangue periférico
TCPH	transplante de células progenitoras hematopoiéticas
µg	micrograma

LISTA DE TABELAS

	<i>PÁG.</i>
Tabela 1- Características dos pacientes.....	31
Tabela 2- Frequência e gravidade da DECH aguda nos dois grupos.....	32
Tabela 3- Neutropenia, infecções, antimicrobianos e tempo de hospitalização no período pré “pega”.....	34
Tabela 4- Complicações infecciosas no período pós “pega”.....	37
Tabela 5- Frequência de episódios infecciosos e de uso de agentes antimicrobianos no período pós “pega” (razão por 1000 de dias de risco).....	39
Tabela 6- Causas de óbito.....	39
Tabela 7- Variáveis relacionadas à ocorrência de episódios de infecção....	40

	PÁG.
Figura 1- Relação entre a duração do uso de ciclosporina e episódios de infecção.....	35
Figura 2- Relação entre a duração do uso de corticosteróides e episódios de infecção.....	35
Figura 3- Ocorrência de episódios infecciosos e uso de agentes anti-microbianos nos transplantes de medula óssea e sangue periférico.....	38
Figura 4- Sobrevida global nos TCPH de MO e SP.....	40

RESUMO

Poucos dados científicos são disponíveis comparando as complicações infecciosas entre os transplantes de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH) de sangue periférico (SP) e de medula óssea (MO). Neste estudo foram avaliados, retrospectivamente, 56 pacientes incluídos randomicamente em um estudo prospectivo que comparou TCPH de SP (27 pacientes) e MO (29 pacientes). Foram comparados, no período pré “pega” medular, o número de dias de neutropenia e hospitalização, a ocorrência de febre, de infecção e o uso de antimicrobianos terapêuticos. No período pós “pega” medular foram comparadas a ocorrência e a gravidade da DECH, aguda e crônica, a duração do uso de ciclosporina e corticóide, a profilaxia antimicrobiana e os episódios de infecção. A duração da neutropenia foi menor nos pacientes que receberam SP ($p=0.002$) mas a incidência de infecções e os tempos de antibioticoterapia e de internação foram semelhantes. No grupo do SP houve maior frequência de DECH crônica extensa (65% vs. 39%, $p=0.08$), maior duração do uso de ciclosporina (razão de risco [RR] 1.97), corticosteróides (RR 1.66), profilaxia antibacteriana (RR 2.60), antifúngica (RR 2.50), anti-*Pneumocystis jiroveci* (RR 2.06), anti-citomegalovírus (RR 1.44) e maior incidência de episódios de infecção no período pós “pega” (3.65 vs. 2.32 por 1000 dias de risco, RR1.57). A sobrevida global foi semelhante entre os grupos. Na análise multivariada, o uso de corticosteróides foi associado aos episódios de infecção. O estudo, mostrou que o TCPH de SP está relacionado a mais infecções no período pós “pega” medular.

ABSTRACT

Very few data are available on the comparison of infectious complications in peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) and bone marrow transplant (BMT). The charts of all patients included in a randomized clinical trial comparing PBSCT (27 patients) and BMT (29 patients) were retrospectively reviewed. In the pre-engraftment period were analysed the duration of neutropenia and hospitalization, occurrence of infections and antibiotic use. In the post-engraftment period were analysed the occurrence and severity of acute and chronic GVHD, duration of cyclosporin-A and corticosteroids use, antibiotic prophylaxis and episodes of infection. Patients receiving PBSCT had shorter duration of neutropenia but there were no differences in the incidence of infections or duration of antibiotic therapy. Patients receiving PBSCT had a higher incidence of extensive chronic GVHD (65% vs. 39%, $p=0.08$), longer duration of cyclosporin-A use (risk ratio [RR] 1.97), corticosteroids (RR 1.66), antibacterial (RR 2.60), antifungal (2.50), anti-*Pneumocystis jiroveci* (RR 2.06) and anti-cytomegalovirus (RR 1.44) prophylaxis, and more infectious episodes (3.65 vs. 2.32 per 1000 days at risk, RR1.57). There were no differences in terms of survival. Multivariate analysis identified use of corticosteroids as the most significant variable associated with infectious episodes. PBSCT was associated with more infections in the post-engraftment period.

INTRODUÇÃO

1. Infecções nos Transplantes de Células Progenitoras Hematopoiéticas (TCPH) Alogênicos

Infecção e doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) são as principais causas de morbidade e mortalidade dos pacientes submetidos ao TCPH (SABLE e DONOWITZ, 1994; WALTER e BOWDEN, 1995; WINGARD, 1999). A exposição ao patógeno, a imunidade do receptor e a virulência do microorganismo determinam a ocorrência e as características da complicação infecciosa. (WINGARD, 1999).

Apesar dos regimes de imunossupressão mais eficazes, do uso de fatores de crescimento, do suporte hemoterápico, dos novos agentes antimicrobianos e das medidas de controle de infecção, a lenta reconstituição imunológica nos TCPH alogênicos permanece inalterada (WINGARD, 1999). A imunodeficiência pós-TCPH dura por mais de um ano e leva à maior susceptibilidade a infecções (STOREK *et al.*, 2001).

2. Reconstituição Imunológica Após Transplante de Células Progenitoras Hematopoiéticas

Após a pega medular, as alterações imunológicas segundo SABLE e DONOWITZ (*Clin Infect Dis*, 1994) são:

A) Imunidade celular: diminuição no número e função de células citotóxicas não específicas, como as *Natural Killers* (NK), durante 30 dias; diminuição no número de linfócitos T durante 120 dias; diminuição no número de células CD4+ durante 6 meses a 1 ano; diminuição no número de células CD8+ e na razão CD4/CD8 durante 1 a 6 meses; diminuição na produção de interleucina 2 durante 100 dias a 1 ano; diminuição do reconhecimento de antígenos durante 4 anos.

B) Imunidade humoral: diminuição dos níveis de IgG e IgM durante 30 a 160 dias; diminuição da resposta da IgA ao estímulo antigênico durante 180 dias.

C) Função fagocitária: diminuição da quimiotaxia de neutrófilos por 4 meses e de macrófagos alveolares por mais de 1 ano; diminuição da fagocitose e das atividades bactericidas e fungicidas por mais de 1 ano.

3. Períodos de Risco e Agentes Infecciosos no Transplante de Célula Progenitora Hematopoiética (TCPH) Alogênico

A imunidade do receptor varia conforme quatro períodos de risco: pré-transplante, pré “pega” medular, pós “pega” precoce (30 - 100 dias pós-transplante) e pós “pega” tardia (<100 dias pós-transplante) (SABLE e DONOWITZ, 1994; WINGARD, 1999).

No **período pré-transplante** a doença de base ou o tratamento quimioterápico podem causar neutropenia e alteração de barreiras anatômicas, sendo a maioria das infecções por bacilos gram-negativos (SABLE e DONOWITZ, 1994).

No **período pré- “pega”** a imunidade é comprometida pela neutropenia, pelo dano às barreiras anatômicas e pelo uso de imunossupressores e antibióticos de amplo espectro. Os principais agentes infecciosos são bactérias gram negativas e positivas, *Candida albicans* e herpes vírus simples (SABLE e DONOWITZ, 1994; WINGARD, 1999; BROWN *et al.*, 2001).

No **período pós- “pega” precoce** a imunodeficiência decorre da imaturidade do novo sistema imunológico do receptor, da ocorrência de DECH aguda e do uso de imunossupressores (SABLE e DONOWITZ, 1994). São mais comuns as infecções associadas à imunodeficiência celular, como por exemplo por Citomegalovírus (CMV) (SABLE e DONOWITZ, 1994; WINGARD, 1999; BROWN *et al.*, 2001). Também podem ocorrer infecções por adenovírus, BK vírus, vírus entéricos ou vírus sincicial respiratório (SABLE e DONOWITZ, 1994). As infecções bacterianas e fúngicas são mais raras (WINGARD, 1999).

No período pós “pega” tardio (> 100 dias de transplante) a DECH crônica, além de levar ao uso de imunossupressores, causa alteração das barreiras anatômicas, atraso na reconstituição imunológica, celular e humoral, e asplenia funcional (SABLE e DONOWITZ, 1994). Os agentes infecciosos mais importantes são o vírus da varicela-zoster, as bactérias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis*), *Pneumocystis jiroveci* e *Cândida sp* (SABLE e DONOWITZ, 1994; WINGARD, 1999; SOCIE *et al.*, 2003). Infecções tardias por CMV podem ocorrer, principalmente, em pacientes submetidos à profilaxia nos primeiros 100 dias pós-transplante (SABLE e DONOWITZ, 1994; WINGARD, 1999).

A identificação desses períodos de risco e dos patógenos mais prevalentes ou virulentos é importante porque ajuda a definir as estratégias de profilaxia infecciosa, através de vacinações, terapêutica antimicrobiana e cuidados clínicos.

Nas últimas décadas, novas práticas de TCPH, terapias antimicrobianas e métodos diagnósticos têm mudado o perfil das complicações infecciosas. As diversas profilaxias antimicrobianas diminuíram a incidência de infecções por bactérias gram negativas, por *Cândida*, por herpes vírus simples e por *Pneumocystis jiroveci*. Mas aumentaram a incidência de infecções por *Clostridium difficile*, por enterococos resistentes a vancomicina e retardaram o tempo de ocorrência de infecções por CMV. Os transplantes com doadores não aparentados fizeram aumentar a incidência de infecções fúngicas. Por outro lado os métodos diagnósticos tornaram-se mais eficazes na detecção dos vírus influenza, parainfluenza e sincicial respiratório (WINGARD, 1999).

4. Comparações entre os TCPH de Sangue Periférico (SP) e de Medula Óssea (MO)

4.1. Recuperação hematopoiética

Comparado ao enxerto de MO, o enxerto de SP contém 3 a 4 vezes mais células CD 34+ e 10 vezes mais linfócitos quando mobilizados com G-CSF (KORBLING e ANDERLINI, 2001). A recuperação de neutrófilos e plaquetas é mais rápida nos TCPH de SP, porém, aparentemente, sem provocar impacto sobre o tempo de hospitalização e a

necessidade transfusional dos pacientes (HAGGLUND *et al.*, 1998; BLAISE *et al.*, 2000; CHAMPLIN *et al.*, 2000; HELDAL *et al.*, 2000; POWLES *et al.*, 2000; BENSINGER *et al.*, 2001; DREGER e SCHMITZ, 2001; NIVISON-SMITH *et al.*, 2001; REMBERGER *et al.*, 2001; COUBAN *et al.*, 2002; ELMAAGACLI *et al.*, 2002; GUARDIOLA *et al.*, 2002; Stem Cell Trialists' Collaborative Group, 2005).

4.2. Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)

Alguns estudos sugerem que haja maior risco de DECH aguda grave, graus 3-4, entre os pacientes que recebem transplante de SP (CUTLER *et al.*, 2001; MORTON *et al.*, 2001; SCHMITZ *et al.*, 2002; Stem Cell Trialists' Collaborative Group, 2005). Além disso, a maioria indica que a DECH crônica extensa é mais incidente, ou pelo menos mais refratária ao tratamento, nos transplantados de SP (VIGORITO *et al.*, 1998; BLAISE *et al.*, 2000; CHAMPLIN *et al.*, 2000; CUTLER *et al.*, 2001; DREGER e SCHMITZ, 2001; MORTON *et al.*, 2001; VIGORITO *et al.*, 2001; ELMAAGACLI *et al.*, 2002; FLOWERS *et al.*, 2002; SCHMITZ *et al.*, 2002; Stem Cell Trialists' Collaborative Group, 2005).

4.3. Efeito enxerto contra neoplasia e recaída

O número de células T infundidas e a ocorrência de DECH crônica nos transplantes de SP podem promover um efeito enxerto contra neoplasia mais pronunciado, principalmente em pacientes com doenças avançadas, diminuindo portanto o risco de recaída pós-transplante da doença de base. De fato, muitos estudos constataram que pacientes transplantados de SP têm menos recaída da doença de base (BENSINGER *et al.*, 2001; BRUNET *et al.*, 2001; KORBLING e ANDERLINI, 2001; Stem Cell Trialists' Collaborative Group, 2005).

4.4. Sobrevida

A sobrevida global, comparando TCPH de SP e MO, não foi significativamente diferente na maioria dos estudos (HAGGLUND *et al.*, 1998; SCHMITZ *et al.*, 1998; HELDAL *et al.*, 2000; NIVISON-SMITH *et al.*, 2001; REMBERGER *et al.*, 2001; VIGORITO *et al.*, 2001; FLOWERS *et al.*, 2002; GUARDIOLA *et al.*, 2002). Aparentemente a sobrevida global é maior nos pacientes com doenças avançadas que foram transplantados com SP (BENSINGE *et al.*, 2001; Stem Cell Trialists' Collaborative Group, 2005).

4.5. Recuperação imunológica

No primeiro mês pós transplante, os enxertos de SP teriam uma recuperação dos linfócitos T maior que os enxertos de MO, por causa do maior número de células infundidas (TAYEBI *et al.*, 2001).

Storek et al (Blood 2001) mostraram que até o primeiro ano pós-transplante pacientes que receberam SP tinham a contagem de células T, células B e NK maior que os pacientes que receberam MO (STOREK *et al.*, 2001).

4.6. Complicações infecciosas

Apenas Storek et al. (Blood 2001) compararam os TCPH de SP e MO quanto ao risco de complicações infecciosas. Os autores mostraram mais episódios de infecções graves, bacterianas, fúngicas e virais em pacientes que receberam MO. Provavelmente pelo menor número de linfócitos totais em relação aos enxertos de SP.

A incidência de DECH, profilaxia contra infecção e medicações imunossupressoras foram semelhantes neste estudo. Porém, segundo os autores, se a incidência de DECH for maior nos pacientes que recebem SP é possível que o risco de infecções destes pacientes aumente (STOREK *et al.*, 2001).

Portanto muito ainda pode ser estudado a respeito das complicações infecciosas nos transplantes de SP em relação aos de MO, tendo em vista as diferenças no tempo de aplasia, na incidência de DECH e no número de linfócitos totais do enxerto.

É de se esperar que pacientes que recebam transplante de SP tenham, durante a fase de aplasia, menos infecções por ficarem menos dias neutropênicos. Porém, após a “pega” medular, a hipótese é que estes pacientes apresentem ou mais complicações infecciosas, por terem mais DECH, ou menos doenças infecciosas, por terem uma melhor recuperação imunológica.

OBJETIVOS

Avaliar as complicações infecciosas no período de aplasia (fase pré “pega”) do transplante alogênico, comparando sangue periférico com medula óssea.

Avaliar as complicações infecciosas no período pós “pega”, comparando sangue periférico com medula óssea.

Determinar os fatores de risco para infecção em ambos os períodos dos transplantes.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

1. Seleção de pacientes

Os pacientes analisados neste estudo foram os incluídos em um estudo randomizado, realizado no Hospital das Clínicas da UNICAMP, comparando TCPH do SP e da MO (VIGORITO *et al.*, 1998; VIGORITO *et al.*, 2001). Entre fevereiro de 1995 e Maio de 1999, 60 pacientes admitidos pelo Hospital das Clínicas da UNICAMP foram randomizados para participarem desse estudo, 30 no braço de MO e 30 no de SP.

Tinham de 7 a 60 anos de idade, doença hematológica maligna (leucemia aguda, síndrome mielodisplásica, leucemia mielóide crônica, mieloma múltiplo ou linfoma agressivo, doença avançada ou não) e um doador aparentado HLA idêntico.

Foram consideradas doenças não avançadas as leucemias mielóides crônicas em primeira fase crônica, as mielodisplasias que não estivessem em transformação blástica e as leucemias agudas em primeira remissão completa.

Dos 60 pacientes, 4 (3 no grupo do SP e 1 no da MO) foram retirados do estudo, um por recusa em receber transplante de SP e os outros por não preencherem os critérios de inclusão.

2. Mobilização de células de sangue periférico e critérios de pega

Todos os doadores de SP usaram fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) 10µg/kg/dia durante 5 dias consecutivos, a aférese foi realizada no quinto dia de administração do G-CSF.

Foi considerado dia zero (D0) do transplante o dia da infusão da MO ou do SP. A “pega” ocorreu no primeiro dia em que foram atingidos um mínimo de $0,5 \times 10^9/l$ granulócitos por 2 dias consecutivos e $20 \times 10^9/l$ plaquetas por 7 dias consecutivos sem transfusão de plaquetas.

3. Regimes de condicionamento, profilaxias antimicrobianas e terapêuticas imunossupressoras

Todos os pacientes receberam um regime de condicionamento mieloablativo, a maioria com ciclofosfamida e bussulfan. Como tratamento de suporte os pacientes foram internados em quartos individuais providos de filtro HEPA e pressão positiva.

Ceftazidime ou Ciprofloxacina, conforme o protocolo vigente na época, foram dados a pacientes não febris assim que a contagem de neutrófilos caísse abaixo de $0.5 \times 10^9/l$, e eram substituídos se o paciente apresentasse febre. Caso não apresentassem febre, estes antibióticos eram mantidos até a recuperação hematológica. Durante a neutropenia todos os pacientes receberam fluconazol (200mg/dia) como profilaxia antifúngica.

Em caso de apresentarem febre, os pacientes recebiam antibioticoterapia empírica com Ceftazidime e Amicacina ou Cefepime, conforme o protocolo vigente na época. Se a febre persistisse após 4 a 7 dias era associado Vancomicina ou Anfotericina B, conforme critério clínico.

Os medicamentos usados para profilaxia de DECH foram: em 6 pacientes ciclosporina e prednisona e em 50 pacientes ciclosporina contínua e metotrexate nos dias +1, +3, +5, +11 pós TCPH. O tratamento da DECH aguda (graus 2-4) foi realizado com metilprednisolona 2mg/kg/dia e da DECH crônica com ciclosporina e prednisona, em dias alternados.

No período pós-“pega”, todos os pacientes receberam profilaxia anti CMV com ganciclovir (5mg/Kg/dia 3x por semana) desde a recuperação medular até o dia +75 pós-transplante.

Foram realizadas profilaxia antifúngica (fluconazol 200mg/dia) em todos os pacientes com DECH em uso de corticosteróides, profilaxia anti- *Pneumocystis jiroveci* (sulfametoxazol-trimetropin) nos pacientes em uso de ciclosporina e profilaxia antibacteriana (penicilina V) em todos os pacientes em tratamento para DECH crônica.

4. Análise retrospectiva

Neste presente estudo, para avaliação das complicações infecciosas, foram analisados, retrospectivamente, os prontuários de todos os pacientes submetidos ao estudo descrito acima, separando os dados em dois períodos, o período pré “pega” e o período pós “pega” medular.

5. Variáveis do período pré “pega” medular

No período pré “pega” comparamos, nos dois grupos, o número de dias de neutropenia e hospitalização, a ocorrência de febre, documentação da infecção, o agente infeccioso, a ocorrência de superinfecção e o uso de antimicrobianos terapêuticos.

Os episódios febris foram classificados, conforme os critérios da Immunocompromised Host Society (J Infect Dis 1990), explicados no Anexo IV, como: febre de origem indeterminada, infecção microbiologicamente documentada com ou sem bacteremia e infecção clinicamente documentada (PIZZO *et al.*, 1990).

Superinfecção foi definida como uma infecção microbiologicamente documentada que ocorresse ou após três dias de antibioticoterapia ou em até sete dias do término do antibiótico (NUCCI *et al.*, 1997). As infecções fúngicas sistêmicas foram classificadas com provadas, prováveis ou possíveis conforme os critérios definidos em consenso internacional (ASCIUGLU *et al.*, 2002); mostrados nos Anexos V e VI.

6. Variáveis do período pós “pega” medular

No período pós “pega”, avaliamos a ocorrência e a gravidade da DECH aguda e crônica (Anexos I a III) - segundo os critérios vigentes (GLUCKSBERG *et al.*, 1974; SHULMAN *et al.*, 1980), duração do uso de ciclosporina e corticóide, duração da profilaxia antimicrobiana, o número de episódios de infecção e suas características, o óbito e a causa do óbito em ambos os grupos.

Os episódios de infecção no período pós-“pega” foram definidos conforme critério clínico. As infecções foram classificadas como “provadas” caso houvesse documentação microbiológica, com exceção do herpes zoster cujo diagnóstico é clínico. Infecções sem documentação microbiológica foram classificadas como “prováveis”. Episódios de reativação de CMV documentados por reação de cadeia de polimerase (PCR) ou por antigenemia foram considerados infecções provadas mesmo sem manifestações clínicas de doença. Episódios de febre sem outras manifestações ou documentações laboratoriais foram considerados infecção caso houvesse resposta clínica (eliminação da febre) após a antibioticoterapia empírica.

Os pacientes foram avaliados até o dia do último “*follow – up*” (data do último retorno ou óbito) ou até a recaída da doença de base.

7. Análise estatística

Estatisticamente, os episódios de infecção foram expressos em razão por 1000 dias de risco e o uso de agentes imunossupressores e antibióticos foram expressos por número acumulado de dias de uso por 1000 dias de risco. Os dias de risco pós-“pega” foram considerados desde a data da “pega” até a última avaliação ou óbito.

Variáveis contínuas foram comparadas usando o teste de Wilcoxon e variáveis dicotômicas foram comparadas usando o teste de Chi -quadrado ou de Fisher. As variáveis de “tempo para evento” foram analisadas usando as curvas de Kaplan-Meier. A análise multivariada dos fatores de risco foi feita por regressão linear. Foram considerados estatisticamente significantes valores de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

1. Características gerais dos pacientes

A mediana de “*follow-up*” dos pacientes foi de 989 dias. Em ambos os grupos variáveis como idade, sexo, doença de base, regime de condicionamento, profilaxia da DECH e profilaxia antimicrobiana foram similares.

A Tabela 1 mostra que as medianas de idade foram 30 anos para TCPH de SP e 36 anos para MO, o número de homens foi 17 para SP e 21 para MO, a principal doença de base foi Leucemia Mielóide Crônica, com 16 e 15 pacientes respectivamente. Em 26 pacientes que receberam SP e 24 pacientes que receberam MO o regime de condicionamento foi Bulssufan e Ciclofosfamida e de profilaxia para DECH foi Ciclosporina e Metotrexate, segundo protocolo institucional.

Tabela 1- Características dos pacientes

	Pacientes randomizados para TCPH	
	SP	MO
Características	N=27	N=29
Mediana de idade	30 (7 – 52)	36 (17-60)
Razão homens:mulheres	17:10	21:8
Doença de base		
Leucemia mielóide crônica	16	15
Leucemia mielóide aguda	6	5
Leucemia linfóide aguda	1	4
Mielodisplasia	2	3
Mieloma múltiplo	2	1
Linfoma não Hodgkin	0	1
Regime de condicionamento		
Bussulfan + ciclofosfamida	26	24
Irradiação corporal total + ciclofosfamida	1	2
Bussulfan + ciclofosfamida + etoposide	0	3
Profilaxia da DECH		
Ciclosporina + metotrexate	26	24
Ciclosporina + corticosteróide	1	5

p não significativo para todas as comparações

TCPH = transplante de células progenitora hematopoiética **MO** = medula óssea **SP** = sangue periférico

DECH = doença do enxerto contra o hospedeiro

2. Frequência e gravidade da DECH

Como mostrado na Tabela 2, a DECH aguda ocorreu mais frequentemente no grupo do SP (46% vs. 34%), porém esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0.38$). A DECH crônica ocorreu em 65% dos pacientes no grupo do SP e 54% no grupo da MO ($p=0.54$).

Entretanto, a frequência de DECH crônica extensa foi maior no grupo do SP, com tendência estatística para o SP (65% vs. 37%, $p=0.05$). Em todos os 15 pacientes que receberam SP e tiveram DECH crônica a doença foi extensa, contra 9 dos 13 pacientes com DECH crônica no grupo da MO ($p=0.03$).

Como consequência, pacientes que receberam SP usaram mais ciclosporina (razão de risco [RR] 1.97, 95% intervalo confiança [95% CI] 1.92 – 2.03) e corticosteróides (RR 1.66, 95% CI 1.57 – 1.74).

Tabela 2- Frequência e gravidade da DECH aguda nos dois grupos

	Pacientes		
	SP	MO	<i>p</i>
DECH aguda – pacientes avaliáveis	N = 27	N = 29	
DECH aguda (%)	12 (46)	10 (33)	0.33
DECH aguda, grau I ou II (%)	8 (31)	9 (30)	0.95
DECH aguda grau III ou IV (%)	4 (15)	1 (3)	0.18
DECH crônica – pacientes avaliáveis	N = 23	N = 24	
DECH crônica (%)	15 (65)	13(54)	0.54
DECH crônica localizada (%)	0	4(17)	0.11
DECH crônica extensa (%)	15 (65)	9 (37)	0.05
Forma extensa/DECH crônica (%)	15/15 (100)	9/13 (39)	0.03
Nº. dias de ciclosporina por 1000 dias de risco*	600	304	<0.001
Nº. dias de corticosteróides por 1000 dias de risco**	142	86	<0.001
MO = medula óssea SP = sangue periférico DECH = doença do enxerto contra o hospedeiro			
* razão de risco – 1.97 (95% intervalo de confiança 1.92 – 2.03)			
** razão de risco – 1.66 (95% intervalo de confiança 1.57 – 1.74)			

3. Período pré “pega” medular

No período pré “pega” medular, em comparação com os pacientes do braço do transplante de MO, pacientes transplantados no braço do SP receberam mais células mononucleadas (mediana $2.74 \times 10^8/\text{kg}$ [0.94 – 5.66] vs. mediana 1.89 [0.62 – 3.36], $p=0.001$) e mais células CD34+ no enxerto (mediana $5.12 \times 10^6/\text{kg}$ [1.25 – 13.8] vs. mediana 2.59 [1.55 – 9.10], $p=0.047$).

A mediana de duração da neutropenia foi menor nos pacientes que receberam SP (12 dias vs. 16 dias, $p=0.002$). Porém, não houve diferenças entre os dois grupos no que se refere à frequência de febre, ocorrência de episódio infeccioso, uso de terapia antifúngica empírica, tempo de uso de antibióticos ou duração da internação (Tabela 3).

Neste período pré “pega” as medianas de dias de hospitalização para os pacientes que receberam SP e MO foram de 22 e 26 dias, respectivamente, e as medianas de uso de terapia antibiótica foram 13,5 e 18 dias, respectivamente, ($p=0.11$ e $p=0.24$).

Quanto aos episódios febris, foram observados nos pacientes transplantados com células progenitoras de SP e MO respectivamente 11 e 15 episódios de febre de origem indeterminada ($p=0.41$), 12 e 11 episódios de bacteremia ($p=0.61$) e 2 e 3 episódios de superinfecção. Somente no grupo de MO houve episódios de infecção fúngica sistêmica (1 episódio) e de infecção documentada microbiologicamente sem bacteremia (2 episódios). Ocorreram 3 episódios de infecções documentadas apenas clinicamente, todos no grupo de SP (Tabela 3).

Tabela 3- Neutropenia, infecções, antimicrobianos e tempo de hospitalização no período pré “pega”

	Pacientes randomizados para TCPH		
	SP N=27	MO N=29	<i>p</i>
Período pré “pega”			
Duração da neutropenia, mediana	12 (7-30)	16 (9-59)	0.002
Duração da hospitalização, mediana	22 (16-54)	26 (15-69)	0.11
Duração da antibioticoterapia, mediana	13.5(0-32)	18 (0-35)	0.24
Terapia antifúngica empírica, n (%)	7 (27)	6 (21)	0.64
Classificação dos episódios febris*			
Febre de origem desconhecida	11	15	0.41
Bacteremia	12	11	0.61
<i>Coagulase-negative staphylococci</i>	4	5	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	
<i>Bacillus sp.</i>	1	1	
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	1	
<i>Micrococcus sp.</i>	1	-	
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	-	
<i>Escherichia coli</i>	1	-	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	-	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-	1	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	1	
Documentada por microbiologia sem bacteremia	0	2	0.49
Documentada clinicamente	3**	0	0.10
Infecção fúngica sistêmica	0	1***	1.0
Superinfecção	2****	3*****	1.0

TCPH = transplante de célula progenitora hematopoiética, MO = medula óssea, SP = sangue periférico

* um paciente no grupo SP e dois no grupo MO não tiveram neutropenia febril,

abscesso perianal, herpes zoster, sinusite, * candidemia, **** bacteremia por *A. baumannii* e *Bacillus sp.*, ***** candidemia; bacteremia por *Staphylococcus coagulase-negativa*

4. Período pós “pega” medular

No período pós “pega” medular, este estudo mostrou uma correlação linear entre o uso de agentes imunossupressores e o número de episódios de infecção (ciclosporina – $p<0.001$, corticosteróides – $p<0.001$), como ilustram as Figuras 1 e 2

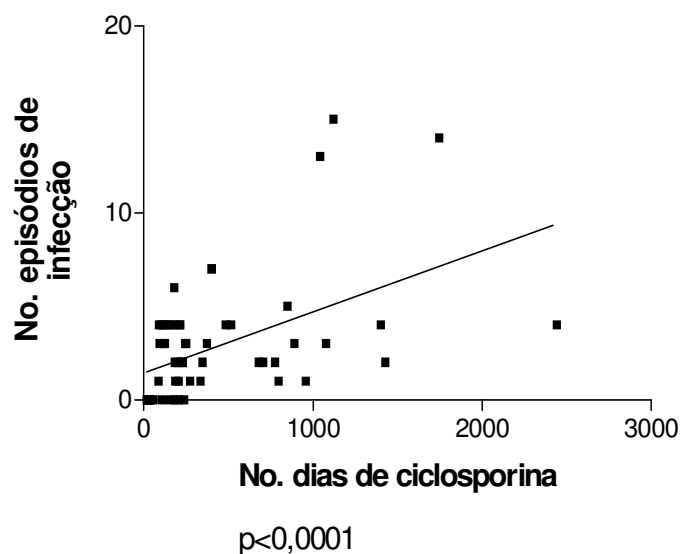


Figura 1- Relação entre a duração do uso de ciclosporina e episódios de infecção.

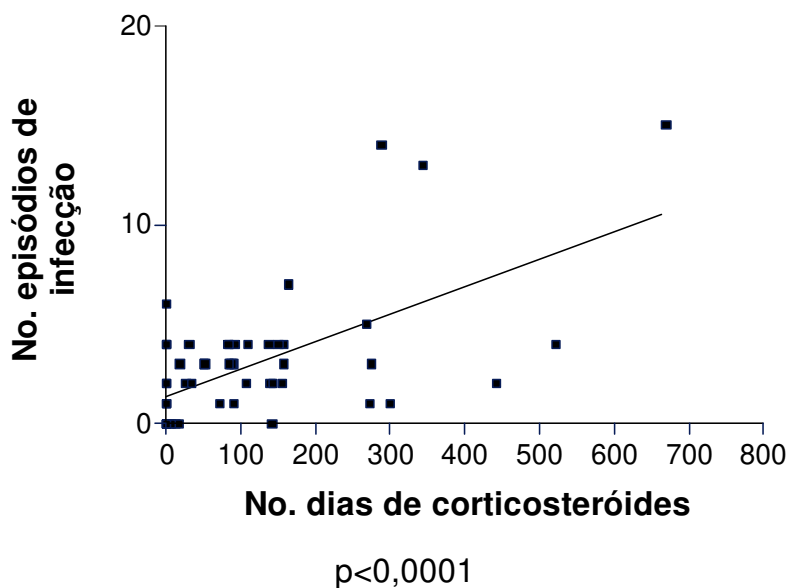


Figura 2- Relação entre a duração do uso de corticosteróides e episódios de infecção.

Neste período, os pacientes que receberam SP tiveram um total de 92 episódios de infecção em 24,875 dias de risco e os pacientes que receberam MO tiveram 65 episódios em 27,090 dias de risco($p=0.006$) (Tabela 4).

Porém, a análise dos tipos de infecção (Tabela 5 e Figura 3) mostra que não houve diferença significativa em relação ao número de episódios de bacteremia (14 vs. 9 episódios nos grupos de SP e MO, respectivamente), reativação de CMV (6 episódios cada), ou internações por complicações infecciosas (33 vs. 26 internações grupos de SP e MO, respectivamente).

Infecções por CVM foram diagnosticadas principalmente por antigenemia (6 episódios no grupo da MO e 8 no SP). Três pacientes apresentaram doença disseminada por CMV (todas fatais), duas no grupo da MO e uma no de SP.

Não ocorreram casos de pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*. Infecções fúngicas ocorreram em seis pacientes que receberam SP (candidíase oral em 4, candidemia em 1 e aspergilose invasiva em 1) e em três pacientes que receberam MO (candidíase oral em 2 e aspergilose invasiva em 1).

Tabela 4- Complicações infecciosas no período pós “pega”

	SP	MO
Nº. episódios de infecção	N=92	N=65
Bacteremia	14	9
<i>Staphylococci</i> coagulase-negativo	7	4
<i>Bacillus</i> sp.	2	-
<i>E. cloacae</i>	1	1
<i>K. pneumoniae</i>	2	-
<i>P. aeruginosa</i>	2	1
Outros	-	3
Candidíase	3	2
Candidemia	1	-
Aspergilose invasiva	1	1
CMV - reativação*	8	10
Hepatite B - reativação	-	2
Herpes zoster	6	2
Herpes simples	8	9
HPV – infecção genital	1	-
Infecção do trato urinário	7	-
Mycobactéria	2	-
Sinusite	19	17
Pneumonia	5	5
Otite, faringite	6	3
Gastroenterite	4	-
Febre de origem indeterminada	7	5
Nº. de infecções documentadas	46	28

MO = medula óssea, SP = sangue periférico

* dois casos de infecção disseminada (uma em cada grupo), dois casos de infecção gastrointestinal (ambos no grupo de MO)

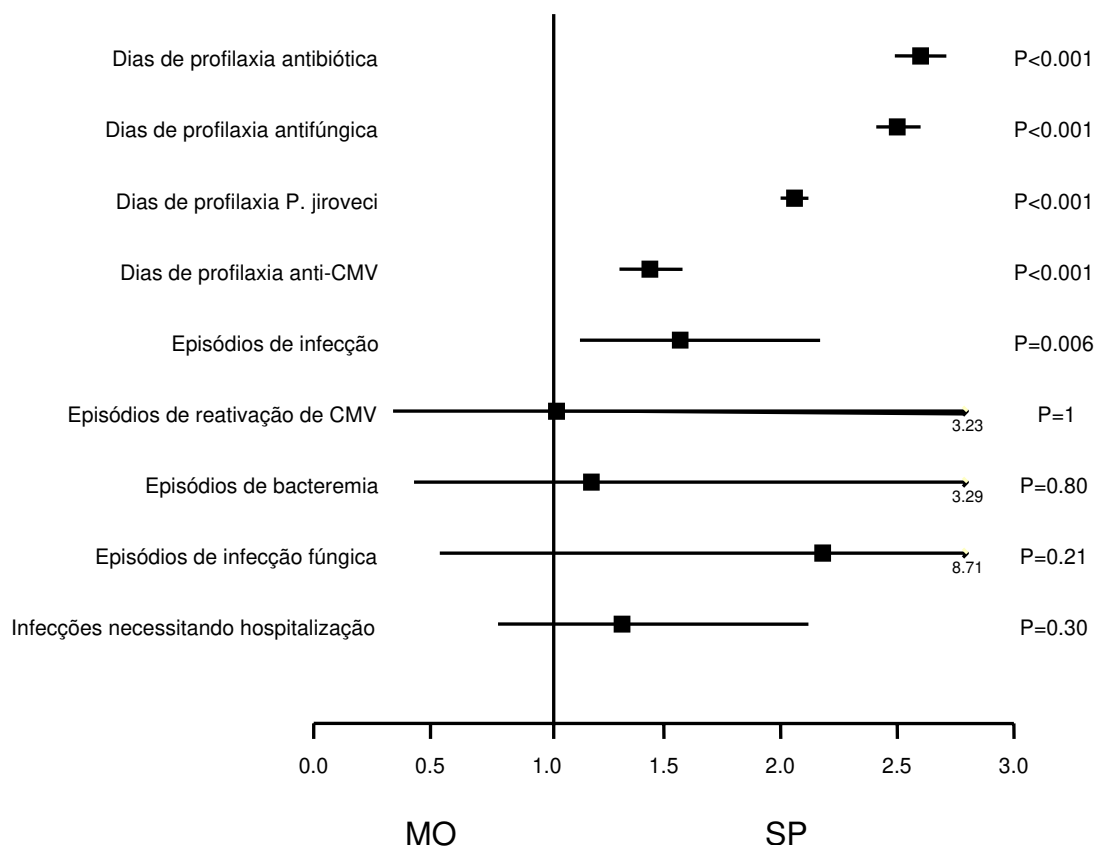


Figura 3- Ocorrência de episódios infecciosos e uso de agentes anti-microbianos nos transplantes de medula óssea e sangue periférico

Pôde-se constatar também que pacientes que receberam SP usaram mais profilaxia antimicrobiana (RR 2.60, 95% CI 2.49 – 2.71), mais profilaxia antifúngica (RR 2.50, 95% CI 2.41 – 2.60), mais profilaxia anti *Pneumocystis - jiroveci* (RR 2.06, 95% CI 2.00 – 2.12) e mais profilaxia anti-CMV (RR 1.44, 95% CI 1.31 – 1.58) (Tabela 4).

Tabela 5- Frequência de episódios infecciosos e de uso de agentes antimicrobianos no período pós “pega” (razão por 1000 de dias de risco)

	SP	MO	RR (95% CI)	<i>p</i>
Nº. de dias em profilaxia antibacteriana	293	113	2.60 (2.49-2.71)	<0.001
Nº. de dias em profilaxia antifúngica	355	142	2.50 (2.41-2.60)	<0.001
Nº. de dias em profilaxia anti- <i>P. jiroveci</i>	581	282	2.06 (2.00-2.12)	<0.001
Nº. de dias em profilaxia anti-CMV	40	28	1.44 (1.31-1.58)	<0.001
Nº. de episódios de infecção	3.65	2.32	1.57 (1.14-2.17)	0.006
Nº. de episódios de reativação de CMV	0.24	0.23	1.04 (0.34-3.23)	1.00
Nº. de episódios de bacteremia	0.32	0.27	1.19 (0.43-3.29)	0.80
Nº. de episódios de infecção fúngica	0.24	0.11	2.18 (0.54-8.71)	0.21
Nº. de episódios de infecção necessitando hospitalização	1.31	0.99	1.32 (0.79-2.12)	0.30

SP = sangue periférico; MO = medula óssea

RR = razão de risco; 95% CI = 95% intervalo de confiança; CMV = citomegalovírus

5. Mortalidade

Como mostram a Figura 4 e a Tabela 6, a taxa de mortalidade no grupo de MO foi 55% (16 pacientes), comparado a 38% (10 pacientes) no grupo de SP, as causas de óbito mais comuns foram as complicações infecciosas, 8 casos no grupo de MO e 6 casos no grupo de SP, e a doença do enxerto contra o hospedeiro, 3 casos em cada grupo.

Tabela 6- Causas de óbito

	SP	MO
Óbitos	N=10 (%)	N=16 (%)
Complicações infecciosas	6 (60%)	8 (50%)
DECH aguda	2 (20%)	2 (12,5%)
DECH crônica	1 (10%)	1 (6%)
Recaída da doença de base	1 (10%)	3 (19%)
Toxicidade do condicionamento (VOD)	0	2 (12,5%)

p não significativo para todas as comparações MO = medula óssea

SP = sangue periférico

DECH = doença do enxerto contra o hospedeiro

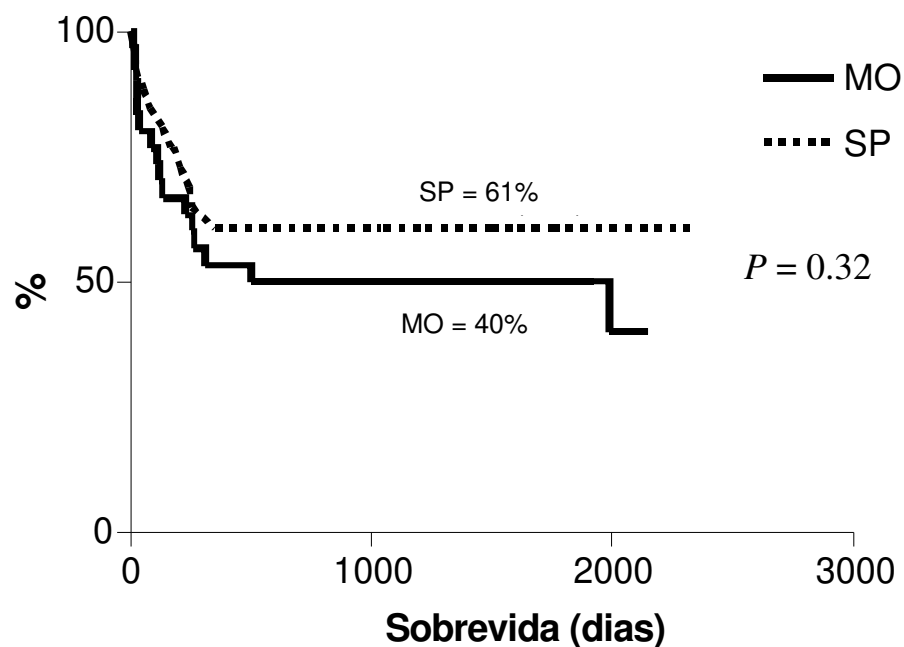


Figura 4- Sobrevida global nos TCPH de MO e SP

6. Análises univariada e multivariada

A análise univariada mostrou que os principais fatores de risco para a ocorrência de complicações infecciosas foram o tempo de uso de ciclosporina e corticosteróides (Figuras 1 e 2), a DECH crônica extensa e o TCPH de SP.

Foi então realizada uma análise multivariada com estes fatores e a única variável que se manteve associada à ocorrência de mais episódios de infecção foi a duração do uso de corticosteróides ($p < 0.001$). Os resultados estão ilustrados na Tabela 7.

Tabela 7- Variáveis relacionadas à ocorrência de episódios de infecção

Análise multivariada	<i>p</i>
Nº dias de corticosteróides	<0,001
SP como fonte de células	0,44
Nº dias de ciclosporina	0,89
DECH crônica extensa	0,93

DECH = doença do enxerto contra o hospedeiro; SP = sangue periférico

DISCUSSÃO

O uso de células de SP para o transplante de células progenitoras hematopoiéticas tem sido amplamente estudado em estudos controlados prospectivos e randomizados (VIGORITO *et al.*, 1998; MAHMOUD *et al.*, 1999; BLAISE *et al.*, 2000; HELDAL *et al.*, 2000; POWLES *et al.*, 2000; BENSINGER *et al.*, 2001; MORTON *et al.*, 2001; COUBAN *et al.*, 2002; SCHMITZ *et al.*, 2002) e não randomizados (HAGGLUND *et al.*, 1998; NIVISON-SMITH *et al.*, 2001; GUARDIOLA *et al.*, 2002), assim como em metanálise (Stem Cell Trialists' Collaborative Group, 2005). Porém pouco foi estudado sobre o impacto da fonte de células progenitoras na frequência de infecções.

Recentemente foi publicada uma metanálise de nove estudos randomizados comparando transplantes alogênicos de células progenitoras de SP e MO (Stem Cell Trialists' Collaborative Group, 2005). Esta metanálise confirmou que os transplantes de SP estão associados a menor tempo de neutropenia, a maior incidência de DECH crônica, a menor recaída e maior sobrevida livre de doença. Porém a sobrevida global mostrou-se semelhante nos dois tipos de transplantes. Apenas no subgrupo de doenças avançadas os pacientes submetidos a transplante de SP tiveram maior sobrevida.

Portanto, pode-se inferir que os transplantes de SP tenham maior mortalidade não relacionada à recaída da doença e sim às complicações do transplante. Como muitas destas complicações ainda não foram bem elucidadas, é de grande importância estudá-las melhor para definirmos as reais vantagens e desvantagens dos transplantes de SP.

Então, com o objetivo de estudar a frequência, a gravidade e a causa das complicações infecciosas num grupo controlado de pacientes, comparando transplantes alogênicos de células progenitoras de MO e SP, o presente estudo foi idealizado e conduzido tomando-se por base um estudo prospectivo e randomizado, publicado em 1998, e realizado pela Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da UNICAMP (VIGORITO *et al.*, 1998; VIGORITO *et al.*, 2001).

Aquele estudo tinha por objetivo comparar dois grupos de pacientes submetidos a transplante alogênico de MO ou de SP e pôde, na época, avaliar a cinética de “pega”, a incidência e gravidade da DECH e a sobrevida em ambos os grupos.

Neste estudo atual, foram pesquisados retrospectivamente os registros hospitalares de todos os pacientes envolvidos no primeiro estudo, com o objetivo de se avaliar as complicações infecciosas em cada grupo. Até o presente, este é o primeiro e único estudo que compara, a curto e médio prazo, a incidência, a gravidade e a causa das doenças infecciosas em dois grupos randomizados que receberam transplantes de células hematopoiéticas de duas fontes diferentes, SP e MO.

Este trabalho não confirmou a hipótese de que os transplantes de SP estariam associados a menor risco de infecção no período pré “pega” medular, mas confirmou que estes transplantes conferem maior risco de infecções tardias e sugere que este risco é devido à corticoterapia prolongada usada no tratamento da DECH.

Os dados mostram que os pacientes submetidos a transplante de SP receberam mais células CD34+ no enxerto e, possivelmente por isso, tiveram uma mediana de 4 dias a menos de neutropenia. Porém este período de neutropenia mais curto não resultou em benefícios clínicos para os pacientes do grupo de SP.

Ao contrário do que se esperava, a ocorrência de eventos associados a uma neutropenia prolongada, como superinfecção bacteriana e infecção fúngica sistêmica, foi similar em ambos os grupos. A frequência, a gravidade das infecções e o tempo de uso de antibióticos e de hospitalização durante a fase de neutropenia também não foram significativamente diferentes nos grupos.

Estes resultados foram inesperados porque a duração e a gravidade da neutropenia são responsáveis pela imunodeficiência do receptor de transplante. Porém possivelmente exista uma aberração ou na regeneração dos neutrófilos ou, mais provavelmente, na resposta mediada por outras células, principalmente por linfócitos, logo após a recuperação hematopoiética, que ainda comprometa a imunidade do paciente (BROWN *et al.*, 2001). Por isso talvez a recuperação da neutropenia não seja o único fator decisivo no prognóstico das doenças infecciosas no período pós-transplante imediato. Já havia sido mostrado, em estudo anterior com receptores de transplante de células hematopoiéticas (BROWN *et al.*, 2001), que a resolução da neutropenia não tem impacto sobre a incidência e a mortalidade por aspergilose invasiva.

O presente estudo também mostrou que há uma tendência à maior incidência de DECH crônica, principalmente a forma extensa, nos pacientes do grupo de SP. Estes pacientes também receberam mais tempo de tratamento com ciclosporina, corticosteróides e antimicrobianos profiláticos. O prolongado tempo de uso de imunossupressores foi associado ao maior número de episódios de infecção no grupo de SP. Na análise multivariada, a única variável associada ao maior risco de episódios de infecção no período pós “pega” medular foi o tempo de uso de corticosteróides. Um estudo do grupo de Seattle também havia constatado que os pacientes submetidos a TCPH de SP utilizavam mais tempo de tratamento imunossupressor que os submetidos a MO (FLOWERS *et al.*, 2002).

De fato, o uso de corticosteróides e a ocorrência de DECH crônica são os fatores que contribuem com a imunodeficiência e as infecções tardias após transplantes de células progenitoras hematopoiéticas, principalmente por afetarem a imunidade mediada por células T, células B e células dendríticas (SOCIE *et al.*, 2003). Além disso o uso de corticosteróides é responsável pelo surgimento de diferentes tipos de infecções em pacientes com câncer (LOKHORST *et al.*, 1989; WALD *et al.*, 1997; ANAISSIE *et al.*, 1998). Portanto este estudo também confirmou que a corticoterapia é um importante fator de risco para a ocorrência de infecções.

Entretanto, contrariamente ao esperado, a incidência de infecções graves, como bacteremias, infecções fúngicas, reativação de CMV ou de infecções que requeiram hospitalização, foi similar nos dois grupos.

A incidência de infecção fúngica foi semelhante nos grupos estudados apesar de a ocorrência de DECH crônica e o tempo de uso de corticosteróides terem sido maiores no grupo de pacientes que receberam SP. Este achado foi conflitante com outros trabalhos que já mostraram que a corticoterapia e a DECH são os principais fatores de risco para infecção fúngica (MARR *et al.*, 2002; MARTINO *et al.*, 2002) e que os corticóides seriam fatores prognósticos isolados no tratamento de aspergilose invasiva (RIBAUD *et al.*, 1999). Porém nenhum estudo tinha o objetivo de comparar infecções fúngicas nos transplantes de SP e MO. Além disso, já foi sugerido anteriormente que a incidência de infecção fúngica é baixa e tardia em pacientes submetidos a transplante alogênico de SP (MARTINO *et al.*, 2002).

No que concerne à reativação do CMV, estudos já mostraram uma menor incidência de infecção persistente (TRENSCHEL *et al.*, 2000) e de viremia nos receptores de SP (VERMA *et al.*, 2003). A profilaxia antiviral parece ser determinante na prevenção da infecção por CMV (VERMA *et al.*, 2003; BONON *et al.*, 2005). Recentemente o grupo de Seattle mostrou serem fatores de imunodeficiência contra o CMV o uso de corticoesteróides e o enxerto de MO (HAKKI *et al.*, 2003). Nenhum desses estudos comparou transplantes de MO e SP.

No nosso estudo, comparando os dois tipos de enxerto, os pacientes submetidos a transplante de SP receberam mais dias de profilaxia antiviral e usaram mais corticosteróides, e os pacientes transplantados de MO receberam menos dias de profilaxia e usaram menos corticosteróides. Possivelmente isso fez com que o número de infecções por CMV fosse semelhante nos dois grupos.

É importante lembrar que a recuperação imunológica nos transplantes de SP aparentemente é mais rápida que nos transplantes de MO (STOREK *et al.*, 2001) o que poderia conferir uma maior proteção contra infecções de maior gravidade.

Por outro lado, as baixas incidências dessas infecções graves podem ser devido à pequena amostra deste estudo. Isso também dificulta a subdivisão das doenças infecciosas e prejudica a comparação de subgrupos de infecções entre os transplantes de SP e MO.

Este estudo, de fato, tem algumas limitações. Uma delas é o seu caráter retrospectivo, uma vez que alguns dados podem ser perdidos neste tipo de análise. Além disso são também fatores que limitam algumas análises e conclusões: a pequena amostra de pacientes, a falta de dados do período pré-transplante, a falta de dados sobre os hábitos de higiene dos pacientes e o caráter unicêntrico do estudo.

O pequeno número de pacientes prejudica, além da análise de subgrupos de doenças infecciosas, a análise do risco de complicações infecciosas que as diferentes doenças onco-hematológicas de base, suas gravidades e evoluções desfavoráveis, podem conferir.

Doenças infecciosas, adquiridas no período pré-transplante, devido à doença de base, ou à quimioterapia prévia, também são fatores de risco para a ocorrência de infecções oportunistas, principalmente por reativação dos patógenos. Estas infecções tampouco puderam ser estudadas, devido, principalmente, à falta de dados detalhados sobre a evolução dos pacientes no período pré-transplante.

Não houve, neste estudo, também por falta de dados, o levantamento dos hábitos pessoais e de higiene dos pacientes. Se possível, esta análise seria importante, uma vez que foi alta a prevalência, entre os pacientes, de infecções por bactérias infectantes de cateter, pele e trato gastrointestinal, cuja prevenção é feita através de cuidados de higiene. Portanto, maus hábitos, em relação aos cuidados pessoais, poderiam ser outro fator de risco, não analisado neste estudo, para infecções oportunistas.

O fato de o estudo ser baseado em pacientes provindos de apenas um centro de transplante, também dificulta algumas conclusões. Como a cultura de cada povo determina os cuidados pessoais de higiene de sua população, muito possivelmente os achados deste estudo são, em parte, reflexos da conduta em particular da nossa população. Por isso, os dados deste estudo talvez não se reproduzam em estudos de diferentes populações. Portanto, por se tratarem de dados locais, devem ser observados com cautela.

Apesar de suas limitações, este é, até o momento, o único estudo que compara, a curto e médio prazo, as complicações infecciosas nos transplantes de MO e SP usando pacientes randomicamente selecionados, cujos registros são controlados prospectivamente.

Este estudo é, até o agora, único porque os estudos randomizados sobre MO e SP são poucos e estão todos concluídos. Então, para compararmos estes dois tipos de transplantes, hoje em dia, devemos lançar mão de estudos retrospectivos ou metanálises. Portanto, cremos que os resultados deste estudo são importantes e devem ser confirmados. Talvez a utilização do arquivo preparado pelo Stem Cell Trialists' Collaborative Group possa dar novas informações, ainda que em análise retrospectiva.

Este estudo sugere que, devido à DECH crônica extensa, pacientes transplantados de SP recebem mais tempo de tratamento imunossupressor e têm mais episódios de infecção por causa do prolongado tempo de uso de corticosteróides. Estes achados vão ao encontro de estudos que apontam o uso de corticosteróides como

importante fator de risco para ocorrência de infecções (LOKHORST *et al.*, 1989; WALD *et al.*, 1997; ANAISSIE *et al.*, 1998; SOCIE *et al.*, 2003) e que mostram uso prolongado de imunossupressores nos TCPH de SP (FLOWERS *et al.*, 2002).

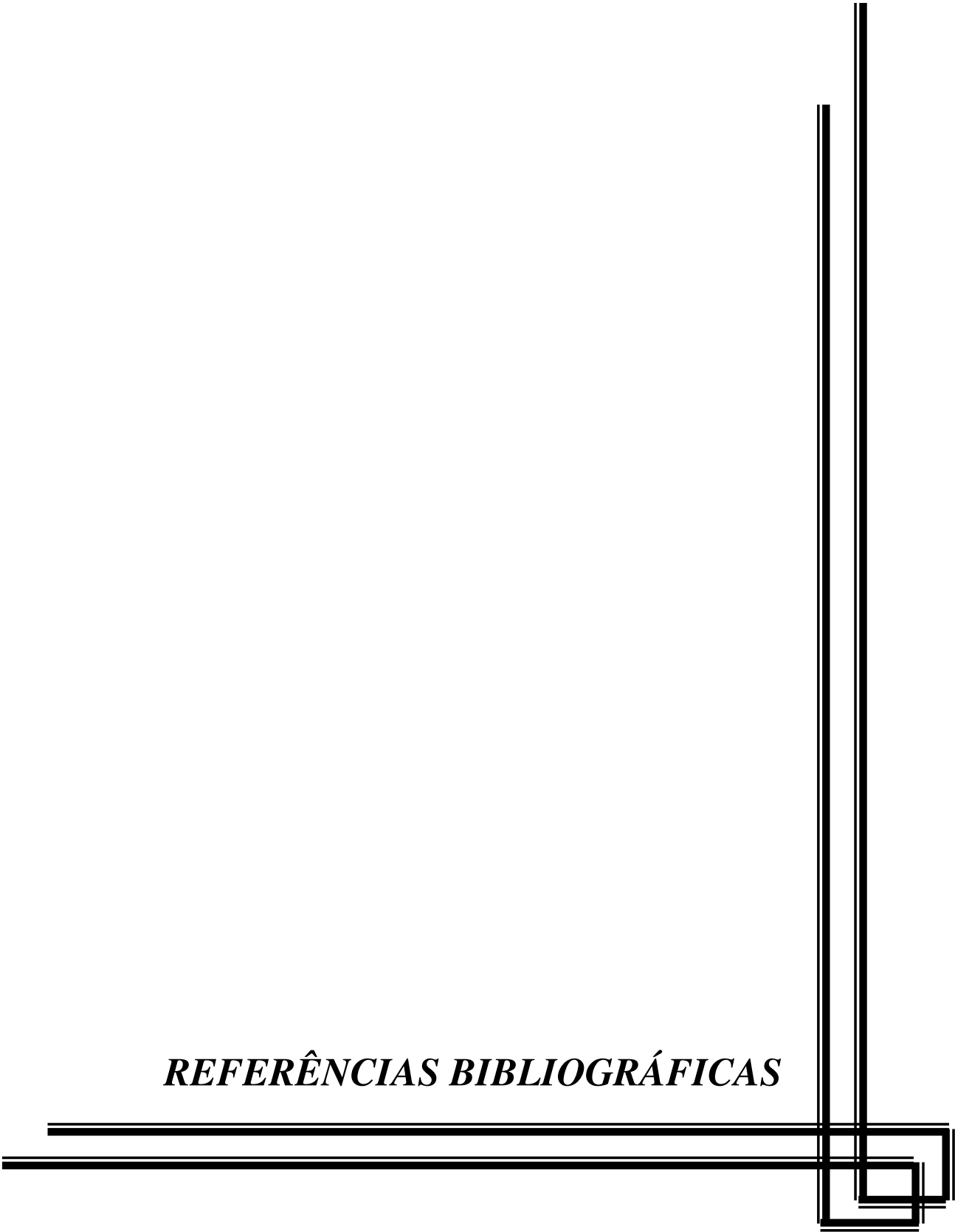
É altamente relevante a sugestão de que o uso de corticosteróides é isoladamente preditivo de complicações infecciosas após o TCPH e que seu uso de forma mais discriminada poderia ser um fator de prevenção destas complicações que comprometem o prognóstico do transplante. Ainda que a análise se mantenha retrospectiva, e que as populações de estudo fossem diversas, seria interessante agora que as doenças infecciosas fossem estudadas em metanálises que comparem transplantes de SP e MO para que nossos dados possam ser confirmados.

CONCLUSÕES

Não houve diferenças nas complicações infecciosas, no período pré “pega” medular, entre os transplantes de sangue periférico e medula óssea.

Os transplantes de sangue periférico apresentaram maior número de episódios de infecção no período pós “pega” medular. Porém o número de infecções bacterianas, fúngicas, virais e graves foi semelhante nos dois grupos.

Os fatores de risco para infecção foram, na análise univariada, o número de dias de corticoterapia, o número de dias de uso de ciclosporina, o SP como fonte de células e a DECH crônica extensa. Porém, na análise multivariada, o número de dias de corticoterapia foi o único fator relacionado ao risco de infecção.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANAISSIE EJ, KONTOYIANNIS DP, O'BRIEN S, KANTARJIAN H, ROBERTSON L, LERNER S, KEATING MJ. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Ann Intern Med*, 1998; **129**: 559-66.

ASCIOGLU S, REX JH, DE PAUW B, BENNETT JE, BILLE J, CROKAERT F, DENNING DW, DONNELLY JP, EDWARDS JE, ERJAVEC Z, FIERE D, LORTHOLARY O, MAERTENS J, MEIS JF, PATTERSON TF, RITTER J, SELLESLAG D, SHAH PM, STEVENS DA, WALSH TJ. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis*, 2002; **34**: 7-14.

BENSINGER WI, MARTIN PJ, STORER B, CLIFT R, FORMAN SJ, NEGRIN R, KASHYAP A, FLOWERS ME, LILLEBY K, CHAUNCEY TR, STORB R, APPELBAUM FR. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med*, 2001; **344**: 175-81.

BLAISE D, KUENTZ M, FORTANIER C, BOURHIS JH, MILPIED N, SUTTON L, JOUET JP, ATTAL M, BORDIGONI P, CAHN JY, BOIRON JM, SCHULLER MP, MOATTI JP, MICHALLET M. Randomized trial of bone marrow versus lenograstim-primed blood cell allogeneic transplantation in patients with early-stage leukemia: a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle. *J Clin Oncol*, 2000; **18**: 537-46.

BONON SH, MENONI SM, ROSSI CL, DE SOUZA CA, VIGORITO AC, COSTA DB, COSTA S C. Surveillance of cytomegalovirus infection in haematopoietic stem cell transplantation patients. *J Infect*, 2005; **50**: 130-7.

BROWN JM, WEISSMAN IL, SHIZURU JA. Immunity to infections following hematopoietic cell transplantation. *Curr Opin Immunol*, 2001; **13**: 451-7.

BRUNET S, URBANO-ISPIZUA A, OJEDA E, RUIZ D, MORALEDA JM, DIAZ MA, CABALLERO D, BARGAY J, DE LA RUBIA J, SOLANO C, ZUAZU J, DIEZ JL, DE LA SERNA J, ESPIGADO I, ALEGRE A, TORRES JP, JURADO M, FERNANDEZ M, VIVANCOS P, CARRERAS E, HERNANDEZ F, MALDONADO J, SIERRA J, ROZMAN C. Favourable effect of the combination of acute and chronic graft-versus-host disease on the outcome of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for advanced haematological malignancies. *Br J Haematol*, 2001; **114**: 544-50.

CHAMPLIN RE, SCHMITZ N, HOROWITZ MM, CHAPUIS B, CHOPRA R, CORNELISSEN JJ, GALE RP, GOLDMAN JM, LOBERIZA FR, JR., HERTENSTEIN B, KLEIN JP, MONTSERRAT E, ZHANG MJ, RINGDEN O, TOMANY SC, ROWLINGS PA, VAN HOEF ME, GRATWOHL A. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood*, 2000; **95**: 3702-9.

COUBAN S, SIMPSON DR, BARNETT MJ, BREDESON C, HUBESCH L, HOWSON-JAN K, SHORE TB, WALKER IR, BROWETT P, MESSNER HA, PANZARELLA T, LIPTON JH. A randomized multicenter comparison of bone marrow and peripheral blood in recipients of matched sibling allogeneic transplants for myeloid malignancies. *Blood*, 2002; **100**: 1525-31.

CUTLER C, GIRI S, JEYAPALAN S, PANIAGUA D, VISWANATHAN A, ANTIN JH. Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis. *J Clin Oncol*, 2001; **19**: 3685-91.

DREGER P, SCHMITZ N. Allogeneic transplantation of blood stem cells: coming of age? *Ann Hematol*, 2001; **80**: 127-36.

ELMAAGACLI AH, BASOGLU S, PECENY R, TRENSCHEL R, OTTINGER H, LOLLERT A, RUNDE V, GROSSE-WILDE H, BEELEN DW, SCHAEFER UW. Improved disease-free-survival after transplantation of peripheral blood stem cells as compared with bone marrow from HLA-identical unrelated donors in patients with first chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood*, 2002; **99**: 1130-5.

FLOWERS ME, PARKER PM, JOHNSTON LJ, MATOS AV, STORER B, BENSINGER WI, STORB R, APPELBAUM FR, FORMAN SJ, BLUME KG, MARTIN PJ. Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomized trial. *Blood*, 2002; **100**: 415-9.

GLUCKSBERG H, STORB R, FEFER A, BUCKNER CD, NEIMAN PE, CLIFT RA, LERNER KG, THOMAS ED. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*, 1974; **18**: 295-304.

GUARDIOLA P, RUNDE V, BACIGALUPO A, RUUTU T, LOCATELLI F, BOOGAERTS MA, PAGLIUCA A, CORNELISSEN JJ, SCHOUTEN HC, CARRERAS E, FINKE J, VAN BIEZEN A, BRAND R, NIEDERWIESER D, GLUCKMAN E, DE WITTE TM. Retrospective comparison of bone marrow and granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells for allogeneic stem cell transplantation using HLA identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 2002; **99**: 4370-8.

HAGGLUND H, RINGDEN O, REMBERGER M, LONNQVIST B, SPARRELID E, TAMMIK L, KUMLIEN G. Faster neutrophil and platelet engraftment, but no differences in acute GVHD or survival, using peripheral blood stem cells from related and unrelated donors, compared to bone marrow. *Bone Marrow Transplant*, 1998; **22**: 131-6.

HAKKI M, RIDDELL SR, STOREK J, CARTER RA, STEVENS-AYERS T, SUDOUR P, WHITE K, COREY L, BOECKH M. Immune reconstitution to cytomegalovirus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: impact of host factors, drug therapy, and subclinical reactivation. *Blood*, 2003; **102**: 3060-7.

HELDAL D, TJONNFJORD G, BRINCH L, ALBRECHTSEN D, EGELAND T, STEEN R, SOLHEIM BG, EVENSEN SA. A randomised study of allogeneic transplantation with stem cells from blood or bone marrow. *Bone Marrow Transplant*, 2000; **25**: 1129-36.

KORBLING M, ANDERLINI P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow allotransplantation: does the source of hematopoietic stem cells matter? *Blood*, 2001; **98**: 2900-8.

LOKHORST HM, MEUWISSEN OJ, BAST EJ, DEKKER AW. VAD chemotherapy for refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*, 1989; **71**: 25-30.

MAHMOUD H, FAHMY O, KAMEL A, KAMEL M, EL-HADDAD A, EL-KADI D. Peripheral blood vs bone marrow as a source for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 1999; **24**: 355-8.

MARR KA, CARTER RA, BOECKH M, MARTIN P, COREY L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood*, 2002; **100**: 4358-66.

MARTINO R, SUBIRA M, ROVIRA M, SOLANO C, VAZQUEZ L, SANZ GF, URBANO-ISPIZUA A, BRUNET S, DE LA CAMARA R. Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: incidence and risk factors in 395 patients. *Br J Haematol*, 2002; **116**: 475-82.

MORTON J, HUTCHINS C, DURRANT S. Granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF)-primed allogeneic bone marrow: significantly less graft-versus-host disease and comparable engraftment to G-CSF-mobilized peripheral blood stem cells. *Blood*, 2001; **98**: 3186-91.

NIVISON-SMITH I, BRADSTOCK KF, SZER J, DURRANT S, DODDS A, HERMANN R, SCHWARER AP, GIBSON J, TO LB, ARTHUR C. Allogeneic haemopoietic cell transplants in Australia, 1996--a multi-centre retrospective comparison of the use of peripheral blood stem cells with bone marrow. *Bone Marrow Transplant*, 2001; **28**: 21-7.

NUCCI M, SPECTOR N, BUENO AP, SOLZA C, PERECMANIS T, BACHA PC, PULCHERI W. Risk factors and attributable mortality associated with superinfections in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*, 1997; **24**: 575-9.

PIZZA PA, ARMSTRONG D, BODEY G, DEPAUW B, FELD R, GLAUSER M, GAYA H, KARP J, KLASTERSKY J, TODESCHINI G, VERHOEF J, WADE J, YONG LS, REMINGTON J. The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. Report of a consensus panel. *J Infect Dis*, 1990; **161**: 397-401.

POWLES R, MEHTA J, KULKARNI S, TRELEAVEN J, MILLAR B, MARSDEN J, SHEPHERD V, ROWLAND A, SIROHI B, TAIT D, HORTON C, LONG S, SINGHAL S. Allogeneic blood and bone-marrow stem-cell transplantation in haematological malignant diseases: a randomised trial. *Lancet*, 2000; **355**: 1231-7.

REMBERGER M, RINGDEN O, BLAU IW, OTTINGER H, KREMENS B, KIEHL MG, ASCHAN J, BEELEN DW, BASARA N, KUMLIEN G, FAUSER AA, RUNDE V. No difference in graft-versus-host disease, relapse, and survival comparing peripheral stem cells to bone marrow using unrelated donors. *Blood*, 2001; **98**: 1739-45.

RIBAUD P, CHASTANG C, LATGE JP, BAFFROY-LAFITTE L, PARQUET N, DEVERGIE A, ESPEROU H, SELIMI F, ROCHA V, DEROUIN F, SOCIE G, GLUCKMAN E. Survival and prognostic factors of invasive aspergillosis after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis*, 1999; **28**: 322-30.

SABLE CA, DONOWITZ GR. Infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis*, 1994; **18**: 273-81; quiz 282-4.

SCHMITZ N, BACIGALUPO A, HASENCLEVER D, NAGLER A, GLUCKMAN E, CLARK P, BOURQUELOT P, GREINIX H, FRICKHOFEN N, RINGDEN O, ZANDER A, APPERLEY JF, GORIN C, BORKETT K, SCHWAB G, GOEBEL M, RUSSELL NH, GRATWOHL A. Allogeneic bone marrow transplantation vs filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation in patients with early leukaemia: first results of a randomised multicentre trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 1998; **21**: 995-1003.

SCHMITZ N, BEKSAC M, HASENCLEVER D, BACIGALUPO A, RUUTU T, NAGLER A, GLUCKMAN E, RUSSELL N, APPERLEY JF, GORIN NC, SZER J, BRADSTOCK K, BUZYN A, CLARK P, BORKETT K, GRATWOHL A. Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA-identical siblings with standard-risk leukemia. *Blood*, 2002; **100**: 761-7.

SHULMAN HM, SULLIVAN KM, WEIDEN PL, MCDONALD GB, STRIKER GE, SALE GE, HACKMAN R, TSOI MS, STORB R, THOMAS ED. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med*, 1980; **69**: 204-17.

SOCIE G, SALOOJA N, COHEN A, ROVELLI A, CARRERAS E, LOCASCIULLI A, KORTHOF E, WEIS J, LEVY V, TICHELLI A. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, 2003; **101**: 3373-85.

STEM CELL TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *J Clin Oncol*, 2005; **23**: 5074-87.

STOREK J, DAWSON MA, STORER B, STEVENS-AYERS T, MALONEY DG, MARR KA, WITHERSPOON RP, BENSINGER W, FLOWERS ME, MARTIN P, STORB R, APPELBAUM FR, BOECKH M. Immune reconstitution after allogeneic marrow transplantation compared with blood stem cell transplantation. *Blood*, 2001; **97**: 3380-9.

TAYEBI H, TIBERGHIE P, FERRAND C, LIENARD A, DUPERRIER A, CAHN JY, LAPIERRE V, SAAS P, KUENTZ M, BLAISE D, HERVE P, ROBINET E. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation results in less alteration of early T cell compartment homeostasis than bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2001; **27**: 167-75.

TRENSCHEL R, ROSS S, HUSING J, OTTINGER H, ELMAAGACLI A, ROGGENDORF M, SCHAEFER UW, RUNDE V. Reduced risk of persisting cytomegalovirus pp65 antigenemia and cytomegalovirus interstitial pneumonia following allogeneic PBSCT. *Bone Marrow Transplant*, 2000; **25**: 665-72.

VERMA A, DEVINE S, MORROW M, CHEN YH, MIHALOV M, PEACE D, STOCK W, PURSELL K, WICKREMA A, YASSINE M, JESSOP E, VAN BESIEN K. Low incidence of CMV viremia and disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. Role of pretransplant ganciclovir and post-transplant acyclovir. *Bone Marrow Transplant*, 2003; **31**: 813-6.

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 randomised, prospective comparison of allogeneic bone marrow and peripheral blood progenitor cell transplantation in the treatment of haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*, 1998; **22**: 1145-51.

VIGORITO AC, MARQUES JUNIOR JF, ARANHA FJ, OLIVEIRA GB, MIRANDA EC, DE SOUZA CA. A randomized, prospective comparison of allogeneic bone marrow and peripheral blood progenitor cell transplantation in the treatment of hematologic malignancies: an update. *Haematologica*, 2001; **86**: 665-6.

WALD A, LEISENRING W, VAN BURIK JA, BOWDEN RA. Epidemiology of *Aspergillus* infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis*, 1997; **175**: 1459-66.

WALTER EA, BOWDEN RA. Infection in the bone marrow transplant recipient. *Infect Dis Clin North Am*, 1995; **9**: 823-47.

WINGARD JR. Opportunistic infections after blood and marrow transplantation. *Transpl Infect Dis*, 1999; **1**: 3-20.

ANEXOS

ANEXO I

Grau da DECH aguda

Gravidade do envolvimento individual de órgãos

Pele

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

Fígado

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

Intestino

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

ANEXO II

Gravidade da DECH aguda

Grau I

- Pele +1 e +2.
- Sem envolvimento intestinal.
- Fígado até +1.
- Sem piora do “performance status” ou febre.

Grau II

- Pele +1 a +3.
- Intestino +1 a +2 ou fígado +1 a +2.
- Piora discreta do “performance status” ou febre.

Grau III

- Pele +2 a +4.
- Intestino +2 a +4.
- Fígado +2 a +4, não é obrigatório haver envolvimento hepático.
- Piora grave do “performance status” com ou sem febre.

Grau IV

- Envolvimento dos órgãos semelhante ao grau III.
- Sintomas constitucionais graves.

ANEXO III

Doença do enxerto contra o hospedeiro crônica

Limitada

- Envolvimento de pele localizado ou
- Disfunção hepática devido à DECH

Extensa

- Envolvimento generalizado de pele ou
- Envolvimento localizado da pele, com ou sem disfunção hepática devido à DECH, mais um dos quatro critérios abaixo:
 - Histologia hepática mostrando hepatite crônica agressiva ou cirrose.
 - Envolvimento dos olhos (teste de Schimmer < 5 mm)
 - +Envolvimento de glândulas salivares ou mucosa oral; confirmados por biópsia.
 - Envolvimento de outros órgãos.

ANEXO IV

Classificação dos episódios febris

- Febre de origem obscura: ocorrência de febre sem nenhuma documentação clínica ou microbiológica de infecção.
- Infecção na corrente sanguínea: infecção detectada pela presença de hemocultura positiva para bactéria ou fungo.
- Infecção microbiologicamente documentada: infecção por agente patogênico isolado em material biológico, exceto sangue.
- Infecção clinicamente documentada: documentação clínica da infecção, por exame físico ou de imagem, mas sem comprovação microbiológica.

ANEXO V

Definições de infecção fúngica invasiva em pacientes com câncer e receptores de TCPH

- Provada
 - ✓ Tecidual
 - Filamentosos: citologia, histologia ou cultura do tecido acometido, exceto cultura de urina ou membranas mucosas.
 - Leveduras: citologia, histologia ou cultura do tecido acometido, exceto cultura de urina ou membranas mucosas. Citoquímica ou antigenemia para *Cryptococcus sp.*
 - ✓ Fungemia
 - Hemocultura positiva em pacientes com sinais e sintomas clínicos de infecção
 - ✓ Infecções fúngicas endêmicas
 - Sistêmicas ou pulmonares: cultura do tecido, em pacientes sintomáticos. Se cultura negativa, cito ou histologia nos casos de fungos dimórficos.
 - Disseminadas: hemocultura positiva ou pesquisa positiva de antígenos, na urina ou sangue.
- Provável
 - ✓ Ao menos um critério dos fatores do hospedeiro, um critério microbiológico e um critério clínico maior, ou dois menores (apêndice VI).
- Possível
 - ✓ Ao menos um critério dos fatores do hospedeiro associado a um critério microbiológico ou um critério clínico maior, ou dois menores (apêndice VI).

ANEXO VI

Fatores do hospedeiro, critérios microbiológicos e clínicos para infecção fúngica invasiva em pacientes com câncer e receptores de TCPH

- Fatores do hospedeiro
 - ✓ Neutropenia < 500 neutrófilos/mm³ por > 10 dias.
 - ✓ Febre persistente, > 96 horas, refratária a antibioticoterapia de amplo espectro em pacientes de alto risco.
 - ✓ Temperatura corporal > 38°C ou < 36°C mais umas das seguintes condições: neutropenia prolongada(>10 dias) nos últimos 60 dias, uso de agentes imunossupressores nos últimos 30 dias, infecção fúngica invasiva provada ou provável durante episódios prévios de neutropenia, SIDA.
 - ✓ Existência de DECH.
 - ✓ Uso prolongado de corticosteróides (>3 semanas) nos últimos 60 dias.
- Microbiologia
 - ✓ Cultura positiva de escarro ou lavado broncoalveolar.
 - ✓ Citologia ou cultura de aspirado de seio paranasal.
 - ✓ Antigenemia ou pesquisa de antígenos no lavado broncoalveolar. líquido e urina.
 - ✓ Citologia de fluídos corporais estéreis.
 - ✓ Urocultura em pacientes que não usem sonda vesical de demora.
- Clínica
 - ✓ Infecção trato respiratório baixo
 - Maior: imagens à tomografia computadorizada de sinal do halo, sinal do ar crescente ou cavitação em área de consolidação.

- Menor: sintomas como tosse, dor torácica, hemoptise, dispnéia, derrame pleural, imagens tomográficas que não dos critérios maiores.
- ✓ Infecção sinonasal
 - Maior: alterações radiológicas sugestivas de infecção fúngica invasiva como erosão da parede do seio ou infiltração de estruturas vizinhas, e destruição da base do crânio.
 - Menor: sintomas como coriza, ulceração da mucosa, epistaxe, edema periorbitário, dor maxilar, lesão necrótica ou perfuração do palato duro.
- ✓ Infecção do sistema nervosa central
 - Maior: evidências radiológicas como mastoidite, empiema extradural, tumorção intraparenquimatosa ou espinhal.
 - Menor: sintomas e sinais neurológicos focais como tontura, hemiparesia, paralisia de pares cranianos, alterações mentais, sinais meníngeos, alterações da bioquímica e citologia do líquido.
- ✓ Infecção fúngica disseminada
 - Lesão cutânea papular ou nodular, coriorretinite ou endoftalmite fúngicas hematogênicas.
- ✓ Candidíase crônica disseminada
 - Pequenos abscessos hepáticos ou esplênicos vistos em exames de imagem.
- ✓ Candidemia
 - Não há necessidade de critérios clínicos para candidemia provável e não há definição para candidemia possível.

APÊNDICES

APÊNDICE I

Pacientes randomizados para MO

Number	DtNasc	Diagn	SxPac	SxDoa	Dt TMO	DiaPegaGran	DiaPegaPlaq	(1=Recid;0=RC)	DTR recaída
50	8/4/1967	LLA1RC	2	F	2/3/1995	14	17	1	15/ago/95
54	28/9/1974	LMC1FC	2	M	6/4/1995	21	20	0	
64	3/12/1972	LMArefr	1	M	6/7/1995	30	26	1	16/out/95
68	16/9/1938	LMC1FC	1	F	10/8/1995	18	13	0	
73	3/2/1952	LMC1FC	1	M	9/11/1995	16			
76	13/11/1970	LMA1rec	1	M	11/1/1996	25			
77	12/4/1957	LMC1FC	2	M	25/1/1996	16	15	0	
82	14/4/1953	LMC1FC	1	M	4/4/1996	15	14	1	23/mai/01
84	21/9/1959	LLA1RC	1	M	25/4/1996	13	16	0	
86	20/9/1960	LMC1FC	1	M	23/5/1996	20	14	1	21/out/98
87	23/12/1947	LMC CB	1	F	20/6/1996	22	24		
88	15/9/1958	SMDareb	1	F	27/6/1996	15	20	0	
93	8/4/1979	LMC1FC	1	F	22/8/1996			0	
95	2/10/1966	LMC1FC	2	F	5/9/1996		20	0	
101	26/8/1969	LMC1FC	1	F	21/11/1996	28	40	0	
102	20/11/1972	LMA1RC	1	F	28/11/1996	28	26	0	
107	23/9/1954	LMC CB	1	F	6/3/1997	18	24	0	
109	17/3/1970	LNH AG	1	M	3/4/1997	12	16	0	
113	17/3/1951	MM refr	1	F	8/5/1997	18	22	0	
131	3/2/1953	AREB	2	M	15/1/1998				
133	19/3/1960	LLA1RC	1	M	29/1/1998	19	28	0	
135	27/12/1961	LMArefr	1	F	12/2/1998	19	20	0	
139	25/7/1977	LLA1RC	1	M	2/4/1998	14	16	0	
148	31/7/1960	LMC1FC	2	F	24/7/1998		38	0	
151	28/7/1977	LMCFA	1	F	13/8/1998	28	24	1	2/fev/99
153	24/10/1954	LMC1FC	2	M	3/9/1998	19	20	0	
157	16/11/1980	LMC1FC	2	F	12/11/1998	18	17	0	
173	18/3/1939	SMDAR	1	M	25/3/1999				
179	19/5/1963	LMA1RC	1	M	13/5/1999	19	17	0	

APÊNDICE II

Pacientes randomizados para SP

Number	DtNasc	Diagn	SxPac	SxDoa	Dt TMO	DiaPegaGran	DiaPegaPlaq	(1=Recid;0=RC)	DTRecaida
49	23/6/1968	LMC FA	1	F	23/2/1995	16	12	0	
51	18/4/1963	LMArefr	1	F	2/3/1995	20	13	0	
52	3/11/1978	LMA2rec	2	F	23/3/1995	15	13	1	21/ago/95
55	11/12/1964	LMC1FC	1	F	20/4/1995	12	11	0	
57	15/2/1964	LMA1rec	1	F	4/5/1995	11	9	1	15/ago/95
59	11/7/1965	LMC1FC	1	F	18/5/1995	15	12	0	
62	25/8/1947	SMD AR	1	F	8/6/1995	12	9	0	
63	6/8/1954	LMC1FC	2	F	22/6/1995	14	11	0	
66	27/6/1955	LMC1FC	1	M	20/7/1995	15	13	0	
71	15/12/1954	MM refr	1	M	9/10/1995				
97	20/7/1977	LMA1rec	2	F	17/10/1996			1	30/out/96
105	14/6/1966	LMC1FC	1	M	30/1/1997	17	11	0	
112	13/2/1968	LMC1FC	1	F	28/4/1997	19	19	0	
114	10/12/1945	MM refr	1	F	15/5/1997	22			
118	10/9/1976	LMC1FC	2	F	3/7/1997	19	23	0	
125	15/7/1968	LMC1FC	2	F	11/9/1997	25	36	0	
126	24/8/1988	LMC1FC	2	M	25/9/1997	16	11	0	
127	6/3/1982	LMA1rec	1	M	16/10/1997	19	13	1	24/mar/98
129	25/9/1969	LMC1FC	1	F	13/11/1997	14			
142	4/10/1956	LMA1rem	1	M	7/5/1998	12	12	0	
143	28/8/1958	LMC1FC	2	M	14/5/1998	15	12	0	
145	14/3/1991	LLA1RC	1	F	18/6/1998	12	14	0	
152	11/7/1955	LMC1FC	2	M	27/8/1998	15	10	0	
159	27/10/1969	LMC1FC	1	M	26/11/1998	14	12	0	
160	7/1/1980	SMD AR	2	M	28/1/1999	12	11	0	
175	22/7/1968	LMC FA	1	F	15/4/1999	25	26	0	
177	28/6/1974	LMC 1FC	2	M	6/5/1999	16	15	0	

APÊNDICE III

Complicações infecciosas em TCPH alogênico – SP x MO

Ficha Clínica

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------|
| 1. Iniciais | 2. Prontuário |
| 3. Data do nascimento | 4. Sexo |
| 5. Karnofsky | 6. Raça |
| 7. Doença de base | |
| 8. Co-morbidade? | |
| 9. Regime de condicionamento | |
| 10. Dia 0 do TCPH | |
| 11. No. mononucleares infundidos | 12. No. CD34 infundidos |
| 13. No. CD4 infundidos | 14. No. CD8 infundidos |
| 15. No. CD3 infundidos | |
| 16. Dia da pega | |
| 17. Profilaxia antibiótica | |
| 18. Profilaxia antifúngica | |
| 19. Profilaxia CMV | |
| 20. Profilaxia para herpes simples | |
| 21. Duração (dias) de neutropenia | |
| 22. Febre durante a neutropenia? | |
| 23. Regime antibiótico iniciado | |
| 24. Classificação do episódio febril | |
| a- Febre de origem obscura | |
| b- Infecção na corrente sanguínea | |

Especificar germes:

c- Microbiologicamente documentada, excluindo item b

Especificar germes:

d- Clinicamente documentada

Especificar locais:

25. Superinfecção?

Especificar germes:

26. Infecção fúngica sistêmica durante a fase de neutropenia?

Especificar critérios diagnósticos:

27. Duração (dias) de antibiótico não profilático

28. Duração da internação (D0 até alta ou óbito)

29. Óbito durante a fase de neutropenia? Se sim, causa:

30. Profilaxia antifúngica após recuperação medular?

Especificar medicamento:

31. Profilaxia anti CMV?

Especificar medicamento:

32. Profilaxia anti bacteriana após recuperação medular?

Especificar medicamento:

33. O paciente teve DECH aguda?

Grau:

Locais:

34. O paciente recebeu corticosteróide?

35. N° de dias de corticosteróide (dose > 30 mg/d de prednisona ou equivalente) entre D0 e D+100

36. No. de dias de ciclosporina A entre D0 e D+100

37. O paciente teve DECH crônica?

Limitado/Extenso:

Locais:

38. No. de dias de corticosteróide (dose > 30 mg/d de prednisona ou equivalente) após o D+100

39. No. de dias de ciclosporina A após o D+100

40. O paciente usou outro imunossupressor?

Qual?:

Época (em relação ao D0):

41. Paciente teve infecção após a pega medular?

Documentação da infecção:

42. Diagnóstico da infecção

43. O paciente foi reinternado por infecção?

44. Época da reinternação (em relação ao D0 do TCPH)

45. Recidiva?

46. Data da recidiva e dia após TCPH

47. Óbito?

48. Data e dia após TCPH do óbito

49. Causa do óbito

50. Havia infecção ativa na época do óbito?

Qual?

51. Status do paciente na última avaliação

a- Óbito não infeccioso

b- Óbito por infecção

- c- Vivo, doença de base em RC, sem DECH
- d- Vivo, doença de base em RC, com DECH aguda
- e- Vivo, doença de base em RC, com DECH crônica
- f- Vivo, doença de base ativa, sem DECH
- g- Vivo, doença de base ativa, com DECH aguda
- h- Vivo, doença de base ativa, com DECH crônica

52. Fonte de células: () MO () SP

APÊNDICE IV

FERNANDA LOUREIRO DE ANDRADE ORSI

**Complicações Infecciosas em Pacientes Randomizados a
Receber Transplante Alogênico de Células Progenitoras
Hematopoiéticas de Sangue Periférico ou de Medula Óssea**

CAMPINAS

2005