

**Ana Claudia Ferrari dos Santos**

**VIROSES RESPIRATÓRIAS EM RECEPTORES DE  
TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO  
HEMATOPOÉTICAS E PACIENTES  
ONCOHEMATOLÓGICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento: Biotecnologia Médica, curso de Mestrado Profissional do Hemocentro de Botucatu, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, campus de Botucatu, como requisito para obtenção de título de Mestre em Biotecnologia Médica

**Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Clarisse Martins Machado**

**Co-orientadora: MS Lenira Queiroz Mauad**

**Botucatu  
2009**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO  
DA INFORMAÇÃO  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU – UNESP  
*BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: Selma Maria de Jesus*

Santos, Ana Claudia Ferrari dos.

Viroses respiratórias em receptores de transplante de células tronco hematopoéticas e pacientes oncohematológicos / Ana Claudia Ferrari dos Santos. – Botucatu : [s.n.], 2009.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências, Botucatu, 2009.

Orientadora: Clarisse Martins Machado

Assunto CAPES: 20000006

1. Transplante 2. Vírus respiratório 3. Infecção hospitalar

CDD 614.793

Palavras-chave: Células tronco hematopoéticas; Controle de infecção; Transplante; Vigilância; Vírus respiratórios;

*À minha família querida **Eduardo, Carol e Dudu**, fontes de inspiração e aconchego.*

*Obrigada pela compreensão e incentivo.*

***Vocês são responsáveis pela minha alegria de viver!***

*A **Deus**, Pai de amor infinito, obrigada...*

*À **Dr<sup>a</sup> Clarisse Martins Machado**, minha orientadora, pela competência, paciência, respeito e generosidade em ensinar-me. Agradeço por abrir meus olhos à pesquisa, trazendo uma visão sempre à frente e proporcionando novas oportunidades.*

*À **Dr<sup>a</sup> Lenira Queiroz Mauad** pelo exemplo de profissional de saúde, por sua constante dedicação e palavras de incentivo.*

*A todos os integrantes da **Equipe de Enfermagem da Unidade de Internação do STMO de Jaú** meus sinceros agradecimentos pelo companheirismo e constante luta em manter uma assistência integrada e de qualidade. Obrigada pela colaboração na execução das rotinas implantadas por este estudo. Conto com vocês e poderão sempre contar comigo.*

*A **meus pais** pela dedicação, incentivo e principalmente pelo exemplo de vida.*

*Aos **meus familiares** pelo apoio e incentivo.*

*Aos médicos da equipe do STMO-Jaú, **Dr. Vergílio Antonio Rensi Colturato, Dr. Mair Pedro de Souza e Dr. Marcos Augusto Mauad**. Vocês sempre acreditaram em mim. Durante todos estes anos de trabalho, fiz parte da consolidação deste centro transplantador e me orgulho desta equipe que realiza suas atividades com seriedade, compromisso, dedicação e calor humano.*

*Aos **alunos do mestrado**, especialmente à amiga **Simone**, agradeço pelo auxílio, momentos de descontração e incentivo durante 2008*

*Às enfermeiras e amigas **Laura e Zilda** pelo companheirismo durante nossa trajetória na enfermagem. Missão difícil, desafiadora e enriquecedora. Nossas vivências com os pacientes são verdadeiras e únicas.*

*A todos da **Administração do STMO**, agradeço pelo auxílio e rapidez nas informações*

Às enfermeiras **Lúcia** (Ambulatório TMO), **Renata** (Enfermaria de Hematologia), **Angélica** (Enfermaria de Pediatria) e **Élen** (pesquisadora), que foram fundamentais pela busca de sintomas deste estudo. Muito obrigada pela ajuda e espero colaborar com seus trabalhos futuros...

À **Maria Isabel**, assistente social do STMO, agradeço pelo incentivo e apoio em todas as atividades que envolveram a Casa de Apoio dos Pacientes Transplantados. Obrigada por sua animação e amizade. Sempre um exemplo em atuação junto aos pacientes, doadores e familiares.

Ao Laboratório de Citoquímica do Hemonúcleo Regional de Jaú meus sinceros agradecimentos. Às responsáveis pela execução diagnóstica, **Marina Oliveira, Mariana Grana e Lílían Perílio**. Vocês foram fundamentais para execução deste estudo. Obrigada pelo incentivo, apoio e pelos momentos de descontração.

Ao Laboratório de Virologia do Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo pela colaboração e parceria neste estudo, principalmente ao biomédico **Rodrigo M. Zerbinati** pela realização dos exames de PCR.

Ao **Dr. Paulo Eduardo de Abreu Machado**, Diretor Reitor da Universidade Corporativa da Fundação Amaral Carvalho e Professor Emérito da Faculdade de Medicina de Botucatu, agradeço pela oportunidade de participar deste programa, pela constante ajuda na qualificação de todos os profissionais do HAC.

À **Dr<sup>a</sup> Maria Inês de Moura Campos Pardini**, Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento Biotecnologia Médica – Mestrado Profissionalizante da UNESP de Botucatu, agradeço pela amabilidade, gentileza e competência na condução deste programa de mestrado profissionalizante.

Aos **pacientes, doadores, familiares** que participaram deste estudo, apesar de seu sofrimento, conseguiram nos auxiliar na busca por melhores resultados.

A **todos** que contribuíram direta ou indiretamente para execução deste estudo.

“A verdadeira riqueza do homem é o bem que  
ele faz aos seus semelhantes.”

*Mahatma Gandhi*

## RESUMO

**Santos, ACF. Viroses respiratórias em receptores de transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) e pacientes oncohematológicos, 2009. Dissertação de mestrado.**

As infecções ocasionadas por vírus respiratórios (VR) causam significativa morbidade e mortalidade em pacientes imunocomprometidos, especialmente em receptores de transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH). Durante o período de abril a outubro de 2008 realizou-se estudo prospectivo em coorte no Hospital Amaral Carvalho, com vigilância de sintomas respiratórios por meio de busca ativa entre os receptores de TCTH (grupo 1, N=138), portadores de doenças oncohematológicas (grupo 2, N=325), e acompanhantes e profissionais de saúde (grupo 3, N=36). Os objetivos foram: 1) avaliar frequência dos VR em receptores de TCTH assintomáticos antes da admissão (triagem VR); 2) avaliar o impacto da busca ativa dos sintomas respiratórios na frequência do diagnóstico; 3) avaliar a circulação de VR da comunidade em ambiente hospitalar por meio do diagnóstico de pacientes ambulatoriais, funcionários e acompanhantes; 4) determinar a proporção das viroses respiratórias que foram adquiridas por transmissão intra-hospitalar; e 5) promover programa de educação continuada sobre viroses respiratórias. As técnicas diagnósticas utilizadas foram: imunofluorescência direta (IFD) para RSV, parainfluenza (PIV), adenovírus (ADV) e vírus influenza (INF) A e B, e PCR real time (ensaio Taqman) para INF A e B, rinovírus (HRV) e metapneumovírus (hMPV).

A triagem de VR em 62 receptores de TCTH assintomáticos identificou INF B e HRV em dois pacientes (3,2%), 7 e 14 dias antes do TCTH, respectivamente. O paciente com HRV apresentou falência do enxerto durante o seguimento. No grupo 1, foi diagnosticado VR em 19 dos 138 receptores de TCTH (13,8%) após mediana de 34 (3 a 61) visitas de vigilância por paciente. A média de episódios de sintomas respiratórios foi de 1,7 (1 a 5) episódios por paciente. A detecção de VR teve ocorrência maior para receptores de TCTH conforme aumentaram as visitas de vigilância ( $p=0,008$ ). Infecções por VR diagnosticadas no grupo 1 foram: RSV em 9 casos (6,5%), hMPV em 1 (0,7%), RSV e hMPV em 1 (0,7%), HRV em 3 (2,2%), INF A/B em 1 (0,7%), INF B em 4 (2,9%). A evolução para pneumonia ocorreu em 3 pacientes (16%). Em 5 dos 19 receptores de TCTH com VR, constatou-se transmissão intra-hospitalar do agente (26,3%). No grupo 2 foram identificados 3 VR

(0,9%) em 325 pacientes após mediana de 2 visitas (1 a 51) por paciente. Os VR diagnosticados nesse grupo foram: RSV (1 caso, 33,3%), INF A (1 caso, 33,3%), e INF A/B (1 caso, 33,3%). No grupo 3, foram diagnosticados VR em 6 dos 27 indivíduos (22,2%) após mediana de 36 visitas (3 a 57) por indivíduo. RSV foi identificado em 1 caso (16,7%), hMPV em 2 (33,3%), HRV em 2 (33,3%) e PIV em 1 caso (16,7%). Concluiu-se que a triagem à admissão identificou VR em 3,2% dos candidatos assintomáticos. A vigilância dos sintomas respiratórios aumentou o diagnóstico dos VR (4,3 vezes). Pacientes ambulatoriais, acompanhantes e profissionais de saúde com VR podem representar fonte de infecção para pacientes internados. O programa de educação continuada foi um facilitador na implantação das medidas preventivas para controle da transmissão de VR nesta instituição.

**Palavras-chave:** vírus respiratórios. transplante. células tronco hematopoéticas. vigilância. controle de infecção

## ABSTRACT

**Santos, ACF. Respiratory viruses in recipients of hematopoietic stem cells transplantation and oncohematologic patients, 2009. Master degree dissertation**

Infections caused by respiratory viruses (RV) cause significant morbidity and mortality in immunocompromised patients, especially in recipients of hematopoietic stem cells transplantation (HSCT). From April to October 2008, a prospective cohort study was conducted at Hospital Amaral Carvalho in HSCT recipients (group 1, N = 138), oncohematologic patients (group 2, N = 325), and chaperones and health care workers (HCW) (group 3, N = 36). The objectives were: 1) evaluate the frequency of RV in asymptomatic HSCT recipients before admission (RV screening), 2) evaluate the impact of respiratory symptoms surveillance in the frequency of the diagnosis, and 3) evaluate the circulation of community RV in the hospital through the detection of RV in HSCT outpatients, HCW and accompanying persons, 4) determine the proportion of hospital-acquired RV infections among HSCT recipients, and 5) implement an educational program on RV control. The diagnostic techniques used were immunofluorescence (DFA) for RSV, parainfluenza virus (PIV), adenovirus (ADV) and influenza virus (INF) A and B, and real time PCR (Taqman assay) for INF A and B, rhinovirus (HRV) and metapneumovirus (hMPV).

The RV screening in 62 asymptomatic HSCT recipients identified INF B and HRV in two patients (3.2%), 7 and 14 days before HSCT, respectively. The patient with HRV had graft failure during follow-up. In group 1, RV was diagnosed in 19 of the 138 HSCT recipients (13.8%) after a median of 34 (3 to 61) surveillance visits per patient. The mean number of episodes of respiratory symptoms was 1.7 (1 to 5) episodes per patient. The increasing number of surveillance visits favored the diagnosis of RV ( $p = 0.008$ ). Infections diagnosed in the RV group 1 were: RSV in 9 cases (6.5%), hMPV in 1 (0.7%), RSV and hMPV in 1 (0.7%), HRV in 3 (2.2%), INF A / B 1 (0.7%), INF B in 4 (2.9%). Progression to pneumonia occurred in 3 patients (16%). In 5 of the 19 HSCT recipients RV infection was hospital-acquired (26.3%). In group 2, 3 VR (0.9%) were identified in 325 patients after median of 2 visits (1 to 51) per patient. The RV diagnosed in this group were: RSV (1 case, 33.3%), INF A (1 case, 33.3%), and INF A / B (1 case, 33.3%). In group 3, RV were diagnosed in 6 of the 27 individuals (22.2%) after a median of 36 visits (3 to 57) per individual. RSV was identified in 1 case (16.7%), hMPV in 2 (33.3%), HRV in 2 (33.3%) and PIV in 1 case (16.7%). In

conclusion, the screening on admission identified VR in 3.2% of asymptomatic candidates. Surveillance of respiratory symptoms increased the diagnosis of RV (4.3 times). Outpatients, accompanying persons and HCWs with RV may represent a source of infection to hospitalized patients. Continuing educational programs are necessary to consolidate the preventive measures implemented in this institution to control the transmission of VR.

**Keywords:** respiratory viruses. transplantation. hematopoietic stem cells. surveillance. infection control

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 – Dados dos procedimentos realizados no STMO/Jaú da Fundação Amaral Carvalho de Jaú/SP no período de agosto 1996 a outubro de 2009..... | 26 |
| Figura 2 – Coleta de LN (instilação com solução fisiológica e ato de assoar em frasco coletor) .....                                             | 59 |
| Figura 3 – Aspirador mecânico – sistema sonda e frasco coletor .....                                                                             | 60 |
| Figura 4 - Coleta de ANF por aspiração mecânica .....                                                                                            | 60 |
| Figura 5 – Amostras coletadas.....                                                                                                               | 61 |
| Figura 6 – Lâminas preparadas com reagentes.....                                                                                                 | 62 |
| Figura 7 – Número de TCTH realizados e de amostras coletadas entre abril e maio de 2007 (sem busca ativa) e de 2008 (com busca ativa). .....     | 71 |
| Figura 8 - Distribuição sazonal dos VR – receptores de TCTH.....                                                                                 | 79 |
| Figura 9 – Distribuição sazonal dos VR – pacientes oncohematológicos .....                                                                       | 79 |
| Figura 10 – Distribuição sazonal – funcionários e acompanhantes.....                                                                             | 80 |
| Figura 11 – Sazonalidade dos VR nas populações estudadas .....                                                                                   | 80 |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 – Populações estudadas (n=490).....                                                                     | 54 |
| Tabela 2 – Primers e sondas utilizadas para INF A. ....                                                          | 62 |
| Tabela 3 – Primers e sondas utilizadas para INF B .....                                                          | 63 |
| Tabela 4 – Primers e sondas utilizadas para HRV .....                                                            | 63 |
| Tabela 5 – Primers e sondas utilizadas para hMPV.....                                                            | 63 |
| Tabela 6 –Características dos receptores de TCTH Grupo 1 (n=138) .....                                           | 68 |
| Tabela 7 – Características dos pacientes oncohematológicos -Grupo 2 (n= 325) ..                                  | 69 |
| Tabela 8 – Características dos acompanhantes e funcionários - Grupo 3 (n=27) ...                                 | 69 |
| Tabela 9 - Número de visitas de busca ativa e de episódios de sintomas respiratórios por população estudada..... | 70 |
| Tabela 10 – Distribuição dos VR nos receptores de TCTH (n=19) .....                                              | 72 |
| Tabela 11 – Características clínicas das infecções por VR em receptores de TCTH (grupo 1) .....                  | 73 |
| Tabela 12 – Fatores associados ao diagnóstico de VR .....                                                        | 75 |
| Tabela 13 – Análise multivariada dos fatores de risco de óbito.....                                              | 76 |
| Tabela 14 - Viroses respiratórias em pacientes oncohematológicos.....                                            | 77 |
| Tabela 15 – Viroses Respiratórias em acompanhantes e funcionários.....                                           | 78 |
| Tabela 16 – Riscos de progressão para pneumonia.....                                                             | 78 |
| Tabela 17 – Participantes do workshop de VR (n= 102) .....                                                       | 82 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

**TCTH** – Transplante de Células Tronco Hematopoéticas

**CTH** - Células tronco hematopoéticas

**DECH** – Doença do enxerto contra hospedeiro

**VR** – Vírus respiratórios

**IFD** - Imunofluorescência direta

**PCR** - Reação em cadeia polimerase

**HAC** - Hospital Amaral Carvalho de Jaú

**IMT/USP** – Instituto de Medicina Tropical da Universidade Estadual de São Paulo

**STMO/Jaú** - Serviço de Transplante de Medula Óssea de Jaú

**LN** - Lavado nasal

**ANF** - Aspirado de nasofaringe

**SN** – *swab* nasal

**IRS** - Infecção respiratória superior

**IRI** - Infecção respiratória inferior

**IVRC** - Infecção por VR comunitária

**IVRH** - Infecção por VR hospitalar

**INF A** – Vírus influenza A

**INF B** -Vírus influenza B

**PIV 1** - Vírus parainfluenza 1

**PIV 2** - Vírus parainfluenza 2

**PIV 3** - Vírus parainfluenza 3

**ADV** – Adenovírus

**hMPV** - Metapneumovírus humano

**HRV**- Rinovírus humano

**HEPA** – Filtragem de ar de alta eficiência

**DNA** – ácido desoxirribonucléico

**RNA** – ácido ribonucléico

## SUMÁRIO

*Resumo*

*Abstract*

*Lista de Figuras*

*Lista de Tabelas*

*Lista de Abreviaturas*

|            |                                                                                                         |           |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b>   | <b>INTRODUÇÃO .....</b>                                                                                 | <b>25</b> |
| <b>2</b>   | <b>REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>                                                                         | <b>30</b> |
| <b>2.1</b> | <b>O Transplante de Células Tronco Hematopoéticas (TCTH) .....</b>                                      | <b>30</b> |
| <b>2.2</b> | <b>Víroses respiratórias em receptores de transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) .....</b> | <b>32</b> |
| 2.2.1      | Vírus Sincicial Respiratório (RSV) .....                                                                | 33        |
| 2.2.2      | Vírus da Influenza (INF).....                                                                           | 36        |
| 2.2.3      | Vírus Parainfluenza (PIV) .....                                                                         | 39        |
| 2.2.4      | Adenovírus (ADV).....                                                                                   | 40        |
| 2.2.5      | Metapneumovírus (hMPV)).....                                                                            | 40        |
| 2.2.6      | Rinovírus (HRV) .....                                                                                   | 41        |
| <b>2.3</b> | <b>Diagnóstico Laboratorial dos VR .....</b>                                                            | <b>42</b> |
| 2.3.1      | Técnicas diagnósticas .....                                                                             | 42        |
| 2.3.2      | Técnicas de coleta de células de epitélio respiratório .....                                            | 44        |
| <b>2.4</b> | <b>Medidas Preventivas para controle das infecções por VR .....</b>                                     | <b>45</b> |
| <b>2.5</b> | <b>Educação Continuada .....</b>                                                                        | <b>48</b> |
| <b>3</b>   | <b>OBJETIVOS .....</b>                                                                                  | <b>52</b> |
| <b>3.1</b> | <b>Objetivos gerais .....</b>                                                                           | <b>52</b> |
| <b>3.2</b> | <b>Objetivos específicos.....</b>                                                                       | <b>52</b> |
| <b>4</b>   | <b>METODOLOGIA .....</b>                                                                                | <b>54</b> |
| <b>4.1</b> | <b>Delineamento de estudo .....</b>                                                                     | <b>54</b> |
| <b>4.2</b> | <b>População .....</b>                                                                                  | <b>54</b> |
| <b>4.3</b> | <b>Características do local do estudo .....</b>                                                         | <b>54</b> |
| <b>4.4</b> | <b>Rotinas vigentes no STMO/Jaú do HAC .....</b>                                                        | <b>55</b> |
| <b>4.5</b> | <b>Vigilância de sintomas e coleta de dados .....</b>                                                   | <b>57</b> |
| <b>4.6</b> | <b>Definição de caso .....</b>                                                                          | <b>58</b> |

|                                                                   |                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.7                                                               | Técnicas de coleta de lavado nasal (LN) ou aspirado de nasofaringe (ANF)..... | 58  |
| 4.8                                                               | Diagnóstico das infecções por VR.....                                         | 61  |
| 4.9                                                               | Análise estatística dos resultados .....                                      | 64  |
| 4.10                                                              | Aspectos éticos .....                                                         | 64  |
| 4.11                                                              | Programa de educação continuada em VR.....                                    | 65  |
| 5                                                                 | RESULTADOS .....                                                              | 67  |
| 6                                                                 | DISCUSSÃO .....                                                               | 85  |
| 7                                                                 | CONCLUSÕES .....                                                              | 94  |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....                                  |                                                                               | 96  |
| ANEXOS .....                                                      |                                                                               | 108 |
| Anexo A– Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa .....           |                                                                               | 109 |
| APÊNDICES .....                                                   |                                                                               | 111 |
| Apêndice A – Ficha de busca ativa de sintomas respiratórios ..... |                                                                               | 112 |
| Apêndice B – Ficha de evolução dos casos de VR .....              |                                                                               | 113 |
| Apêndice C – Técnica de coleta de LN .....                        |                                                                               | 114 |
| Apêndice D - Técnica de ANF.....                                  |                                                                               | 115 |
| Apêndice E – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....     |                                                                               | 116 |
| Apêndice F – Convite do Workshop de VR.....                       |                                                                               | 118 |
| Apêndice G – Folheto informativo .....                            |                                                                               | 119 |
| Apêndice H – Cartaz – profissional da saúde (médico) .....        |                                                                               | 120 |
| Apêndice I - Cartaz – profissional da saúde (enfermagem).....     |                                                                               | 121 |
| Apêndice J – Cartaz – receptores de TCTH e familiares.....        |                                                                               | 122 |

## 1. INTRODUÇÃO

Em decorrência de maior sobrevivência dos portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) após a introdução da terapêutica anti-retroviral de alta potência (HAART), dos avanços na área dos transplantes de órgãos e de células tronco hematopoéticas e da descoberta de novas drogas para o tratamento do câncer, observa-se o aumento no número de indivíduos imunocomprometidos. Agentes patogênicos, que geralmente não cursam com gravidade em indivíduos imunocompetentes, podem resultar em processos infecciosos de extrema gravidade nessa população, especialmente nos receptores de transplantes (Pollard & Dobson, 2000; WHO, 2003; Peltola & Ruuskanen, 2008).

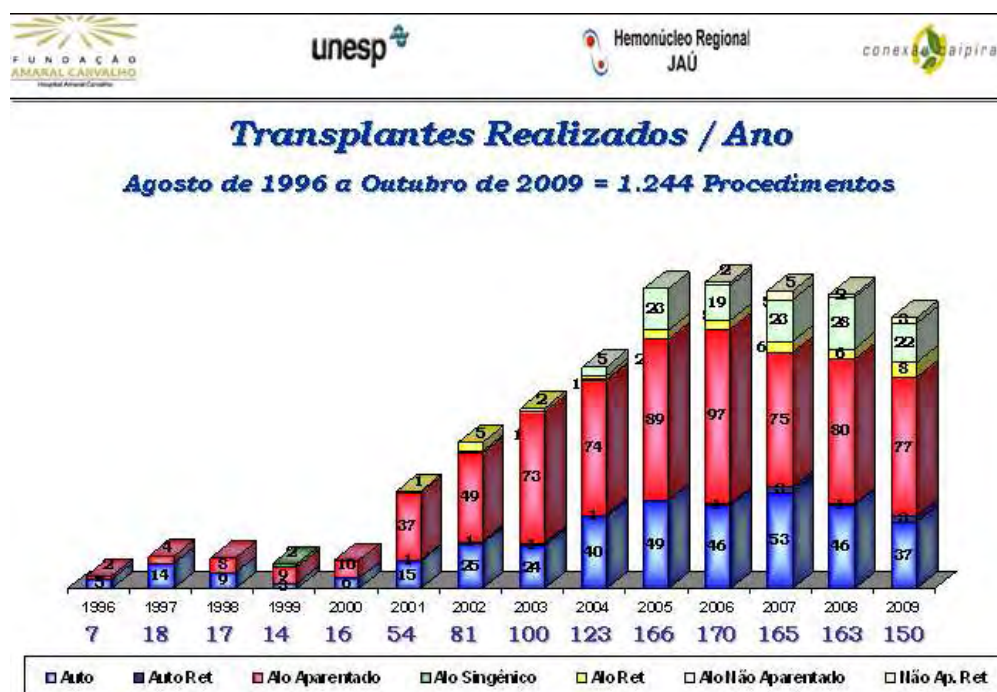
Entre as doenças causadoras de grande morbidade e mortalidade entre os imunocomprometidos destacam-se as infecções causadas pelos vírus respiratórios (VR). A emergência de novos VR é assunto atual e de grande interesse para profissionais da área da saúde. Nos últimos anos, vivenciamos o surgimento do metapneumovírus humano (hMPV), de novos coronavírus (HCoV-NL63, SARS, HKU1), do bocavírus, entre outros. Além disso, a facilidade de rearranjo genético dos vírus RNA permite uma maior circulação desses mutantes uma vez que não existe imunidade na população, como ocorreu na recente pandemia do vírus da influenza A H1N1. Com o avanço tecnológico, várias metodologias de diagnóstico estão se tornando cada vez mais rápidas, específicas e sensíveis, favorecendo o sucesso do tratamento (Pollard & Dobson, 2000; Lovato et al., 2007; Fox, 2007; Machado et al., 2008).

As infecções por VR representam um agravante à saúde, principalmente nos meses de maior incidência na população (outono e inverno). Crianças, idosos e os imunocomprometidos, estão sob maior risco de complicações. As crianças são mais freqüentemente acometidas e mantêm excreção prolongada dos vírus, resultando num preocupante fator de disseminação da doença. Nos países desenvolvidos, as infecções por VR em pacientes pediátricos são uma importante causa de hospitalização. Porém, baixas condições socioeconômicas constituem fator de risco para bronquiolite e pneumonia (Vieira et al., 2001). Em receptores de TCTH, além da excreção prolongada, as infecções por VR podem evoluir para o trato respiratório

inferior, causando pneumonia e podendo ocasionar óbito (Kim et al., 2007; Boeckh, 2008).

Os VR circulam anualmente na comunidade e em todo o mundo, variando em anos consecutivos e de uma região para outra, explicando as diferenças encontradas nas taxas de incidência de acordo com o tipo de VR, com a região e/ou a população estudada (Machado et al., 2003; Raboni et al., 2003; Martino et al. 2005; Kim et al., 2007)

Em 1996, iniciaram-se as atividades do Serviço de Transplante de Medula Óssea (STMO/Jaú) na Fundação Hospital Amaral Carvalho (HAC) de Jaú e do Grupo Cooperativo do Hemocentro da Universidade Estadual Paulista de Botucatu, tendo sido realizados 1.244 procedimentos até outubro de 2009. O TCTH exige recursos humanos especializados, reposição hemoterápica ampla, tratamento de sustentação intensivo e retaguarda de laboratórios de alta complexidade para detecção de agentes infecciosos durante todo o período de recuperação hematopoética. Esse serviço tem se firmado ao longo desses anos, tornando-se um dos centros de referência nacional nesta modalidade terapêutica (Fig 1).



**Figura 1- Dados dos procedimentos realizados no STMO/Jaú no período de agosto de 1996 a outubro de 2009**

Cerca de 50 % dos casos de infecções por VR em receptores de TCTH são ocasionadas pelo vírus sincicial respiratório (RSV). Além de muito prevalentes, causam grande morbidade quando a infecção pelo RSV ocorre antes da “pega” do enxerto (Machado et al., 2003). Outros VR tais como influenza (INF) A e B, parainfluenza (PIV) 1, 2 e 3, e rinovírus (HRV) tem incidência em torno de 10 a 20%, com variação entre as estações do ano. Estudos mostram que há uma variação de 17 a 70 % na incidência de progressão para infecção respiratória inferior (IRI) ocasionada por INF e PIV. Já os adenovírus (ADV) e coronavírus (HCoV) geralmente têm incidência menor que os demais VR (Machado et al., 2003; Kim et al., 2007; Boeckh, 2008). Menos informação está disponível na literatura com relação aos VR recentemente descobertos, tais como o hMPV, o coronavírus NL63 e o bocavírus (Kim et al., 2007; Boeckh, 2008).

As medidas de controle da transmissão dos VR recomendadas são: isolamento de contato e respiratório dos pacientes infectados em quarto privativo (uso de máscara facial, luvas e avental), lavagem de mãos com água e sabão ou uso de álcool-gel antes e após contato com paciente; evitar o contato com secreções do paciente infectado, incentivo à vacinação contra influenza incluindo profissionais de saúde e familiares antes do início da estadia dos VR e ações educativas para divulgação das medidas envolvendo familiares e pacientes (Ljungman et al., 2001; Martino et al., 2005; Chemaly et al., 2006; Kim et al., 2007; Boeckh, 2008; Machado et al., 2008; Tomblyn et al., 2009).

A adesão a estas recomendações deve ser estimulada, mesmo que apresentem eficácia parcial.

As consequências de surtos de infecção por VR em unidades de internação de imunocomprometidos são geralmente dramáticas, sendo que em certas situações é necessário o fechamento da unidade para contenção do surto. Estudos de epidemiologia molecular constataram que infecções por VR em receptores de TCTH, atendidos em unidades de internação ou mesmo em hospital-dia, estavam relacionadas a uma mesma cepa viral, demonstrando transmissão cruzada e confirmando a alta contagiosidade desses agentes (Taylor et al., 2001; Nichols et al., 2004; Machado et al., 2008).

Infecções assintomáticas ou oligossintomáticas poderiam explicar a facilidade de transmissão dos VR. Entretanto, poucos estudos avaliaram a detecção de VR em

indivíduos assintomáticos. Peck et al. (2007) durante 100 dias após o transplante, identificaram o PIV como o único VR detectado em pacientes assintomáticos, com uma incidência cumulativa de 17,9%.

Frente a essas evidências, o STMO/Jaú do HAC, além do cumprimento das medidas de controle da transmissão dos VR, buscou implantar recursos laboratoriais necessários ao diagnóstico rápido desses agentes, através da técnica de imunofluorescência.

Porém, o controle da transmissão de VR demanda um esforço muito maior que a implantação do diagnóstico e execução das medidas de isolamento. Antes, é necessária a conscientização de toda a equipe multidisciplinar e dos familiares sobre a importância das viroses respiratórias no paciente imunocomprometido.

O caráter benigno destas infecções em imunocompetentes faz com que sintomas respiratórios leves não sejam valorizados. Conseqüentemente, o indivíduo não altera suas atividades diárias por não reconhecer-se como infectado: o profissional de saúde continua indo ao hospital, as crianças às escolas, os trabalhadores continuam tomando transportes coletivos, favorecendo a disseminação dos VR. O próprio receptor de TCTH não relata uma tosse discreta, ou mesmo uma coriza, provavelmente em decorrência dessa atitude consolidada em nossa cultura. Muitas vezes, frente à gravidade de outras complicações, o próprio médico minimiza esses sintomas.

Para o manejo dos pacientes imunocomprometidos é necessária a constante atualização dos profissionais de saúde frente às transformações ocorridas no universo do trabalho, nas questões técnico-científicas, na clientela e na sociedade. Desta maneira, a educação continuada representa uma importante ferramenta, para treinamento de grupos e/ou equipes, promovendo integração e conseqüente troca de conhecimento (Haddad, 2007; Kim et al., 2007). A prática educativa dirigida aos profissionais de saúde promove o desenvolvimento de capacidades individuais e coletivas visando à melhoria da qualidade de vida, englobando atividades de educação em saúde e atividades de educação permanente (Pereira, 2003).

Frente a esta problemática, elaboramos a hipótese de que havendo aumento na detecção de sintomas respiratórios através de busca ativa, poderíamos aumentar o diagnóstico das viroses respiratórias. Conseqüentemente, as medidas de controle de

transmissão, em especial o isolamento do paciente, poderiam ser aplicadas com mais eficiência.

Para tanto, foi proposto um programa de educação continuada em viroses respiratórias no HAC e o presente estudo foi elaborado com o intuito de conhecermos melhor a epidemiologia dos VR em nosso centro.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 O Transplante de Células Tronco Hematopoéticas (TCTH)

O TCTH é um recurso terapêutico onde a utilização de esquemas de condicionamentos mieloablativos e/ou imunossupressores permitem que células tronco hematopoéticas (CTH) de um doador compatível, no sistema de histocompatibilidade maior, *human leukocyte antigen* (HLA), aparentado ou não, possam ser implantadas no receptor, restabelecendo a hematopoese e reconstruindo um novo sistema imunológico. Este procedimento é utilizado em portadores de doenças hematológicas, tais como aplasia de medula, leucemias, algumas doenças hereditárias e, mais recentemente, em doenças auto-imunes (Thomas et al., 1999; Voltarelli, 2002; Tyndall et al., 2001).

O tecido hematopoiético pode ser dividido em estroma e células hematopoéticas. O estroma constitui o microambiente que possibilita o crescimento e diferenciação das células hematopoéticas, já as CTH têm uma característica fundamental, a divisão celular assimétrica, que origina uma nova CTH (auto-regeneração) e uma célula comprometida com uma linhagem específica. A hematopoese, gênese das células sanguíneas a partir das CTH, se caracteriza por: a) auto-regeneração; b) restrição da progênie das CTH a uma única linhagem celular, em etapas mais avançadas de diferenciação; c) proliferação e diferenciação da CTH em células maduras e funcionais (Zago et al., 2001). São as CTH que asseguram a renovação das células das linhagens mielóide e linfóide, pela sua capacidade de auto-renovação e diferenciação. As células-tronco pluripotentes são as únicas capazes tanto de dar origem a qualquer célula hematopoiética, quanto de assegurar a manutenção de um *pool* constante de células pluripotentes (Bernard & Bessis, 2000). As CTH são encontradas em diferentes concentrações na medula óssea, sangue periférico e sangue de cordão umbilical (Zago, et al., 2001). Podem ser obtidas também do fígado fetal, ser cultivadas a partir delas mesmas, ou modificadas geneticamente (Azevedo & Ribeiro, 2000; Vigorito & Souza, 2009).

Os regimes de condicionamento têm como objetivo determinar o desenvolvimento de imunossupressão suficiente para garantir a pega do enxerto, diminuir o risco de rejeição do enxerto e erradicar as células malignas residuais. Nesse período o paciente recebe as altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia para destruir a medula a ser substituída, sendo iniciada, a partir deste momento uma contagem regressiva até o dia da infusão das CTH (dia zero). Vários são os regimes de condicionamento, a escolha está relacionada ao tipo de patologia e esquema de tratamento que o paciente recebeu anteriormente (EBMT, 2008).

Após a infusão das CTH inicia-se a fase mais crítica do procedimento, onde ocorre o período de aplasia medular. A queda na contagem de leucócitos é progressiva. As lesões teciduais ocasionadas pela toxicidade dos quimioterápicos e/ou radioterapia podem estar presentes, onde o receptor fica susceptível a uma série de complicações, como por exemplo: sangramentos, infecções, mucosite, diarreias, alterações de pele, entre outras (Ortega et al, 2004). Nesse período crítico são esperadas complicações infecciosas que podem ser muito graves.

Após a “pega da medula” ou enxertia ocorre o aumento progressivo no número de granulócitos e inicia-se a programação da alta hospitalar. Após a alta, o acompanhamento ambulatorial é composto por consultas médicas e de enfermagem, rotina de exames laboratoriais, reavaliações e controle das possíveis complicações. Ocorre monitorização de infecções por doenças oportunistas, análise de quimerismo, da função hematopoética e manejo de intercorrências que possam ocorrer durante o seguimento ambulatorial.

A doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) é a complicação mais freqüente dos TCTH alogênicos, acomete 30 a 60% dos receptores, causando alta morbidade e mortalidade. É um fenômeno imunológico desencadeado em consequência da interação entre os antígenos presentes nas células do receptor e as células T maduras do doador. Os principais órgãos envolvidos neste fenômeno são a pele, o trato gastrointestinal e o fígado (EBMT, 2008). Citocinas inflamatórias são liberadas em cascata durante o regime de condicionamento, entre elas o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), interleucina-1(IL-1), interleucina-6 (IL-6), que tem papel primário na ativação de células T. Também podem promover a ativação de células T derivadas do doador, as quais secretam várias outras citocinas, predominantemente

interleucina-2 (IL-2) e interferon- $\alpha$ , que induzem respostas de linfócitos T citolíticos, células *Natural Killer* e fagócitos mononucleares (Vizoni, et al., 2008).

Recentemente, especialistas discutem novos parâmetros para graduação da DECH, por meio de estudo multicêntrico, evidências clínicas e laboratoriais, de forma que as manifestações clínicas estabeleçam a distinção entre a DECH aguda e crônica. Basicamente, a classificação propõe duas categorias e duas subcategorias: DECH aguda clássica (rash eritematoso maculopapular, sintomas gastrintestinais ou hepatite colestática) com ocorrência dentro dos 100 dias pós-TCTH ou após infusão de linfócitos do doador; e DECH aguda “tardia” (sintomas persistentes, recorrentes ou de início tardio) sem diagnóstico ou distinção de DECH crônica, com ocorrência após os 100 dias pós-TCTH ou da infusão de linfócitos do doador (Vigorito et al., 2009).

Por estes fatores a realização do TCTH requer equipamentos de alta tecnologia, recursos humanos especializados, suporte hemoterápico, sendo assim considerado um procedimento de alta complexidade.

## **2.2 Virose respiratórias em receptores de transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH)**

As virose respiratórias causam morbidade de mortalidade importante em receptores de TCTH. A aplicação de métodos moleculares de detecção favoreceu a identificação de novos VR na última década, incentivando a realização de novos estudos em imunocomprometidos e propiciando um melhor entendimento da epidemiologia dessas virose entre os receptores de TCTH (Kim et al., 2007).

A mortalidade entre indivíduos imunocompetentes é raramente observada, porém as manifestações clínicas das infecções por VR são mais graves entre os pacientes imunocomprometidos, podendo levar a diversas complicações, entre elas pneumonias, declínio permanente da função pulmonar, retardo na enxertia, encefalites, superinfecções bacterianas e fúngicas, hemorragia pulmonar e óbito (Whimbley et al., 1993, 1996; Nichols et al., 2001; Chemaly et al., 2006; Erard et al., 2006; Kim et al., 2007; Boeckh, 2008).

Estima-se que em 50 % das IRS ocorridas em receptores de TCTH haverá progressão para IRI. Índices de mortalidade variando de 50 a 80 % foram descritos na década de 90 (Wimbley et al., 1996; Bowden, 1997; Englund et al., 1998). Mais recentemente, as taxas relatadas são menores, provavelmente pelo melhor manejo dos quadros respiratórios nesses pacientes (Machado et al., 2003).

Algumas infecções por VR apresentam sazonalidade bem clara. O RSV tem ocorrência descrita anualmente, no período do outono tardio, inverno ou início da primavera (Mcintosh et al., 1993; Machado et al., 2003). Picos durante o inverno-primavera ocorrem na Europa (Ljungman et al., 2001).

Nos países do hemisfério sul, a sazonalidade das infecções por VR tem padrão diferente dos países do hemisfério norte, dependendo da latitude (Machado et al., 2003). No Brasil o estudo de Nascimento et al.(1991) demonstrou surtos de infecções por VR durante o ano todo. Outros estudos identificaram INF A e B predominantemente no inverno e primavera (Machado et al., 2003; Vidal et al., 2008), porém foram identificados casos de INF A no verão (Nascimento et al., 1991; Vidal et al., 2008). Este dado destaca a importância da vacinação anual para influenza, especialmente como política de controle da transmissão entre receptores de TCTH, doadores e profissionais de saúde dos centros transplantadores, visto que as consequências das infecções por influenza nas unidades de internação podem ser dramáticas (Machado et al., 2003).

O PIV circula anualmente sem padrão definido de sazonalidade. Boeckh et al. (2004) observaram circulação de PIV no verão. Porém, por meio de métodos de detecção mais sensíveis e específicos, estão sendo descritas ocorrências de PIV durante o ano todo. Desta forma, mais recentemente se considera o PIV como um VR sem sazonalidade (Fox, 2007).

Uma vez que poucos antivirais têm ação efetiva contra os VR, o controle destas infecções em receptores de TCTH se baseia principalmente na prevenção, através da vacinação (no caso de influenza) e da adesão às medidas de controle da transmissão, facilitada grandemente pela educação continuada em serviço.

### **2.2.1 Vírus Sincicial Respiratório (RSV)**

O RSV pertence a família *Paramyxoviridae*, gênero *Pneumovírus* e seu genoma é constituído de uma molécula de RNA de fita simples e de polaridade negativa (Mcintosh, 1993; Santos et al., 2002; Psarras et al., 2004). As

glicoproteínas F e G são consideradas as mais importantes na patogênese da doença. Variações na proteína G permitem a diferenciação de duas cepas distintas de RSV, A e B (Hall, 2001).

É considerado o principal agente causador de doenças do trato respiratório nas crianças, que em geral apresentam quadros leves de resfriado, porém alguns casos podem evoluir para bronquiolite, pneumonite ou pneumonia (Kim et al., 2007). Fatores de risco para ocorrência de complicações em crianças incluem prematuridade, doenças respiratórias crônicas, insuficiências cardíacas congestivas e imunodeficiências (Englund et al., 1996; Cintra et al., 2001).

O RSV é o VR mais freqüentemente identificado em receptores de TCTH provocando não só IRS, como também IRI fatais (Ljungman et al., 2001; Machado et al., 2003; Martino et al., 2005; Chemaly et al., 2006). No Brasil, a circulação do RSV pode variar de ano a ano e sazonalmente, dependendo da estratégia de detecção diagnóstica de VR e eficiência das medidas de controle de transmissão adotadas pelos centros de TCTH (Machado et al., 2003; Raboni et al., 2003; Santos et al., 2009).

Em estudo prospectivo em coorte de adultos imunocomprometidos com leucemias foi observado, no período de prevalência do RSV na comunidade, 10% de incidência de RSV. Nos casos de pacientes em profunda imunossupressão e IRI, a mortalidade atingiu 83% (Whimbley et al., 1995).

Os principais sinais e sintomas são de IRS, incluindo coriza, congestão nasal, dor de garganta e otites, sendo disseminado por contato direto com secreção oronasais ou indiretamente por meio de objetos contaminados (Mcintosh et al., 1993).

A incidência de RSV em receptores de TCTH varia de 3,5% a 8,7% em receptores de TCTH alogênicos e em menor freqüência nos autólogos (0,4% a 1,5%). (Ljungman et al., 2001; Vilchez et al., 2003; Martino et al., 2005; Chemaly et al., 2006; Kim et al., 2007). No Brasil, o estudo retrospectivo em Curitiba entre os anos de 1993 a 1999, mostrou incidência de cerca de 4% (Raboni et al., 2003;) e em análise prospectiva em São Paulo, em 2001, foram registrados índices de 15% de RSV (Machado et al., 2003).

A principal complicação da infecção pelo RSV é a progressão para pneumonia que ocorre em cerca de 50% dos casos, independentemente do tratamento (Whimbley et al., 1996; Bowden 1997; Machado et al., 2003). A ocorrência de IRI é alta entre os receptores na fase pós-TCTH imediata (no primeiro mês) ou quando ainda não ocorreu a enxertia, aumentando o risco de óbito (Harrington et al., 1992; Bowden, 1997; Kim et al., 2007).

A partir destas observações, o adiamento do TCTH em pacientes infectados por RSV passou a ser considerado. Peck et al. (2004) avaliaram o impacto do adiamento ou não do transplante em pacientes com RSV diagnosticado imediatamente antes do início ou durante o condicionamento. Observaram uma ocorrência de pneumonia por RSV significativamente maior nos pacientes em que o TCTH não foi adiado, com uma mortalidade atribuída ao RSV de 33%. Por outro lado, o adiamento do transplante não se refletiu necessariamente em maior risco de progressão da doença de base. Nesse estudo, dos 31 pacientes com infecção pelo RSV pré-TCTH que tiveram o procedimento adiado, 13 estavam em remissão e não houve progressão da doença de base no período em que se aguardava a resolução do quadro respiratório. Dos 18 pacientes restantes que estavam em recaída ou com doença avançada, dois (11%) apresentaram progressão da doença de base possivelmente em consequência do adiamento do TCTH (Peck et al., 2004). Desta forma, atualmente recomenda-se o adiamento do transplante nessas situações (Tomblyn et al., 2009).

As opções terapêuticas para o RSV são poucas e ainda questionáveis quanto sua eficácia, em decorrência da escassez de estudos controlados e randomizados.

Na década de 90 alguns autores propuseram o uso da ribavirina inalatória associada a imunoglobulina endovenosa (IgEV), em decorrência da gravidade dos casos (Whimbey et al., 1995). O estudo de Chemaly et al. (2006) demonstrou que os pacientes com IRS e diagnóstico de RSV que não receberam terapia anti-viral tiveram progressão para pneumonia. A mortalidade variou entre 6,5 a 26,7%, chegando a 80% entre os tratados tardiamente ou que não receberam tratamento (Chemaly et al., 2006; Kim et al., 2007).

Boeckh et al. (2007) interromperam o estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado sobre a utilização de ribavirina inalatória em receptores de TCTH com

RSV, devido a lenta inclusão de casos. Nesse estudo, demonstrou-se que houve redução da carga viral de RSV em secreções respiratórias dos pacientes tratados, porém isso não se refletiu em redução significativa na ocorrência de IRI ou na mortalidade da população analisada.

### **2.2.2. Vírus da influenza (INF)**

Os vírus da influenza pertencem à família *Orthomyxoviridae*, gênero *Influenzavírus*. São classificados em três tipos, A, B e C, porém são relevantes para infecções em humanos os tipos A e B. O vírus da INF A apresenta vários subtipos. Seu genoma é constituído RNA, de polaridade negativa, com oito segmentos, envoltos por um capsídeo proteico de simetria helicoidal e por envelope lipoprotéico onde se inserem as glicoproteínas hemaglutinina e neuraminidase (Santos et al. 2002)

Mutações pontuais nos genes que codificam as glicoproteínas de superfície (hemaglutinina e neuraminidase) permitem que os INF escapem da neutralização pelos anticorpos, tanto quando produzidos por imunidade ativa ou passiva, o que explica as epidemias anuais de influenza (Murphy & Webster, 1996; Cox & Subbarao, 1999). Devido à natureza segmentada do seu genoma, eles podem adquirir novos genes provenientes de outro vírus INF A, caso um hospedeiro susceptível seja infectado por diferentes subtipos de INF A simultaneamente. Os rearranjos genéticos dos INF A são responsáveis por pandemias de gripe que ocorrem periodicamente, como a pandemia de gripe por INF A (H1N1), no ano de 2009.

O impacto das infecções respiratórias causadas pelos vírus INF têm sido alvo de estudos, embora ocorram divergências entre a frequência e severidade da morbidade entre os diferentes tipos e centros de transplante (Kim et al., 2007).

Estudos demonstraram que a incidência de INF A e B em pacientes sintomáticos é de 1,3%, representando de 10% a 40% dos casos de infecção por VR. As manifestações clínicas descritas são frequentemente de IRI com infecções secundárias fúngicas ou bacterianas. Em Barcelona, em estudo prospectivo de dois anos consecutivos, o INF A foi o VR mais comum, encontrado em 71% dos episódios entre portadores de doenças hematológicas malignas, incluído receptores de TCTH, que apresentavam sintomas respiratórios (Martino et al., 2003). Os índices

de mortalidade descritos variam entre 4, 5 a 47,8% (Ljungman et al., 2001; Raboni et al., 2003; Vilchez et al., 2003; Martino et 2005; Chemaly et al. 2006; Kim et al. 2007).

Em estudo prospectivo, Machado et al.(2004) descrevem índices de 5,1% de infecção por INF e não houve morte destes pacientes. Em estudo retrospectivo, Nichols et al. (2004) observaram incidência de 1,3% de INF em receptores de TCTH, até 120 dias pós-TCTH. Nesse estudo, 70% (44/62) dos pacientes apresentavam IRS e 30% (18/62) evoluíram para IRI.

Múltiplos fatores influenciam os índices de infecção por INF, destacando-se a idade dos pacientes, tipo viral, imunização prévia e grau de imunossupressão (Smith et al., 2006). Chemaly et al. (2006) em estudo retrospectivo de receptores de TCTH e adultos portadores de doença hematológica com infecção por VR demonstraram que houve progressão para IRI em 35% dos casos, sendo que os pacientes que apresentaram alto risco pneumonia foram os portadores de leucemia, com idade maior a 65 anos e que apresentavam intensa neutropenia ou linfocitopenia. Foi identificado a linfocitopenia (contagem  $\leq 200$  cels/ml) como preditor de resultados fatais para pacientes com pneumonia por INF. A mortalidade geral foi de 13%. (Chemaly et al., 2006).

Outras variáveis têm sido relacionadas à infecção por influenza. Nichols et al. (2004), encontraram associação entre pacientes que adquiriram INF e a recidiva da doença de base. Por outro lado, pacientes com IRS por INF que receberam condicionamento não mieloablativo apresentaram baixo risco de progressão para IRI (Schiffer et al., 2006).

Mais opções estão disponíveis para o controle dos vírus da influenza: vacinação anual, e inibidores de neuraminidase para tratamento dos casos confirmados ou para profilaxia em situações específicas. Os amantadanos têm sido progressivamente abandonados em função de mais eventos adversos, não ação sobre o INF B e rápido aparecimento de resistência (Machado et al., 2004; Kim et al., 2007).

A vacinação anual da população de risco para progressão para IRI é realizada em vários países, sendo esta prática em saúde pública de extrema importância para controlar a circulação viral. A vacina contra influenza é produzida a partir das diferentes subunidades de glicoproteínas dos vírus circulantes nos anos anteriores

(Cox & Subbaro, 1999; Santos et al., 2002). É recomendada anualmente para os receptores de TCTH, seus familiares, cuidadores e profissionais de saúde pertencentes ao centro transplantador (Tomblyn et al., 2009).

Esta prática tem colaborado para melhores resultados no seguimento dos receptores de TCTH, evitando IRS por INF A e B e, conseqüentemente a evolução para quadros de IRI de maior gravidade (Ljungman et al., 2001; Martino 2001, 2005; Chemaly et al., 2006; Kim et al., 2007).

É importante ressaltar que a vacina é recomendada anualmente aos pacientes após o sexto mês do TCTH, por ser ineficaz antes desse período. Em estudo realizado em 1993, Engelhard et al. (1993) avaliaram a indução de anticorpos protetores em resposta à imunização contra influenza e a eficácia de duas doses versus uma dose dessa vacina em receptores de TCTH. Observou-se que a vacinação antes dos seis meses pós-TCTH foi ineficaz e que a segunda dose após um mês não aumentou a proteção.

Machado et al. (2005) analisaram o impacto da vacinação contra influenza em 177 receptores de TCTH. Destes, 134 não foram elegíveis para vacinação por estarem com menos de seis meses do TCTH. Dos 43 indivíduos restantes, 19 foram vacinados e 25 não foram vacinados, este fato foi relacionado à baixa adesão ao programa de vacinação. A análise multivariada demonstrou como fator de risco independente para infecção por INF a exposição sazonal e regimes de condicionamento mieloablativos (TBI, melfalano/bussulfano). Na mesma análise, os autores observaram que a vacinação teve efeito protetor, com eficácia clínica de 80%. Outra observação importante desse estudo foi que os casos de influenza se concentraram em pacientes que se encontravam antes do sexto mês do TCTH e, portanto, inelegíveis para a vacinação (Machado et al., 2005).

Daí a importância da imunização dos profissionais de saúde e demais cuidadores desses pacientes. Esquemas alternativos de vacinação contra a influenza estão sendo avaliados em estudo randomizado que está sendo realizado em nossa unidade de TCTH com financiamento da Fapesp nº08/00282-2.

O uso de inibidores da neuraminidase, como o oseltamivir ou o zanamivir, é outra opção para o controle de influenza nessa população. Segundo Hayden et al. (1999) se houver falha da imunização, o diagnóstico rápido e uso de oseltamivir

precoce (até 48h do início dos sintomas), auxiliam no controle de complicações, restringindo a propagação no ambiente hospitalar e no ambulatório, diminuindo o período de excreção viral (Hayden et al., 1999).

No estudo de Nichols et al. (2004) a progressão para a pneumonia foi maior entre os pacientes tratados com rimantadina (inibidor M2) em comparação com os que receberam oseltamivir (inibidor de neuraminidase). O índice de mortalidade foi de 25% (5/18) entre os pacientes que progrediram para pneumonia. Concluiu-se que o uso de terapia precoce com inibidor de neuraminidase previne a progressão para IRI e diminui a excreção viral, evitando a morte relacionada à influenza. Outros autores encontraram resultados semelhantes (Machado et al., 2004).

### 2.2.3 Vírus Parainfluenza (PIV)

Os vírus PIV são a maior causa de laringotraqueobronquite em crianças, podendo evoluir para IRI em imunossuprimidos (Kim et al., 2007).

São classificados em quatro sorotipos, sendo o PIV-3 o mais comumente encontrado. Pertencem a família *Paramyxoviridae*, do gênero *Paramyxovírus* tipos 1 e 3, *Rubulavírus* tipos 2 e 4. São vírus RNA de fita simples, de polaridade negativa (Mcintosh, 1993; Boeckh, 2008). O período de incubação é curto (1 a 4 dias). Os tipos PIV 1 e 3 são identificados mais freqüentemente. A duração da excreção viral em indivíduos saudáveis é de uma semana, porém pode prolongar-se por quatro semanas em imunocomprometidos (Kim et al., 2007).

A incidência de infecção por PIV entre os receptores de TCTH é de 7,1 a 13,8%. São relatados quadros de IRS, IRI, encefalite, declínio da função respiratória, co-infecções, citomegalovírus, RSV e outros agentes bacterianos. A mortalidade é descrita entre 4,3 a 75% (Ljungman et al., 2001; Nichols et al., 2001; Raboni et al., 2003; Vilchez et al., 2003; Martino et al. 2005; Chemaly et al. 2006; Kim et al. 2007).

O PIV-3 foi associado a co-patógenos, como o *Aspergillus fumigatus*, em pacientes com IRI necessitando de ventilação mecânica. Nesse estudo, a infecção por PIV foi associada à mortalidade geral, tanto nos casos que apresentaram IRS como os que evoluíram para IRI (Nichols et al., 2001).

O declínio da capacidade respiratória em pacientes com PIV e IRI tem sido demonstrado entre os receptores de TCTH. Em estudo retrospectivo Erard et al.

(2006) observaram declínio da função respiratória, ocorrendo imediatamente após o diagnóstico, nos pacientes com IRS por PIV. A função pulmonar pode ficar comprometida e não ser restabelecida devido ao dano tecidual inflamatório, independente da replicação viral, podendo haver mecanismos adicionais envolvidos.

#### **2.2.4 Adenovírus (ADV)**

São vírus que possuem seu material genético constituído de uma molécula de DNA dupla fita. Pertencem a família *Adenoviridae* e gênero *Mastadenovírus* (Mcintosh, 1993; Santos et al., 2002). Os ADV são categorizados em seis subgrupos (A a F), sendo conhecidos 51 sorotipos humanos. Os subtipos relacionados a quadros respiratórios em humanos são: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 e 21. Os sorotipos 1, 2 e 5 mais freqüentes em crianças (Mendell et al., 2000). Após a infecção primária, o ADV estabelece latência (Boeckh, 2008)

Os ADV causam tipicamente doenças respiratórias auto-limitadas, atingindo trato respiratório, gastrintestinal ou conjuntival em indivíduos saudáveis. Porém estudos relatam infecções graves em imunocompetentes e em imunocomprometidos (Hong et al., 2001; Chuang et al., 2003; Kim et al., 2007). Os sintomas clínicos mais freqüentes incluem coriza, faringites e traqueítes (Mendell et al., 2000).

A freqüência e gravidade das infecções por ADV dependem de fatores como idade, tipo de imunossupressão, espécie e sorotipo de ADV, podendo ocasionar envolvimento de um órgão ou doença disseminada, podendo estar associada a altos índices de mortalidade entre transplantados (Kim et al., 2007).

A incidência de infecções por ADV entre os receptores de TCTH variam de 2,7 a 47%. Apresenta-se com manifestações de IRS, IRI, conjuntivite, falha ou perda da enxertia, e manifestações extrapulmonares, tais como: enterite, hepatite, cistite hemorrágica, nefrite, falência renal, alterações de sistema nervoso central (SNC), além de doença disseminada. Os índices de mortalidade variam de 18 a 52,8% (Hoffman et al., 2001; Runde et al., 2001; Bruno et al. 2003; Martino et al. 2005).

São descritas co-infecções com citomegalovírus, *Aspergillus sp* e bactérias que contribuem para piora da evolução nos pacientes infectados (Kim et al., 2007)

#### **2.2.5 Metapneumovírus (hMPV)**

O hMPV, um dos VR mais recentemente descobertos, está associado a IRS e IRI, acometendo pacientes de todas as idades. Apresentam genoma RNA, partículas envelopadas com morfologia típica da família Paramyxoviridae (Van Den Hoogen et al., 2001). Geneticamente o hMPV é similar ao *Pneumovírus* aviário, pertence a subfamília Pneumovirinae e gênero *Metapneumovírus* (Van Den Hoogen et al., 2002).

A incidência do hMPV varia de 3% a 4% entre receptores de TCTH, porém no estudo de Debiaggi et al. (2006) a incidência foi de até 85,7% entre receptores assintomáticos. Estudos posteriores não confirmaram esta alta incidência. Em análise retrospectiva, Oliveira et al. (2008) observaram incidência de 7,2% de hMPV, durante os anos de 2001 (6,4%), 2002 (4,7%) e 2003 (11,1%) na unidade de TCTH da Faculdade de Medicina da USP.

Quadros graves de insuficiência respiratória foram descritos entre pacientes imunocomprometidos (Martino et al., 2005; Kim et al., 2007). Taxas de mortalidade em torno de 12,5% têm sido descritas (Care et al., 2003; Martino et al., 2005; Kim et al. 2007).

Em estudo retrospectivo Englund et al. (2006) descreveram a ocorrência de três casos de receptores de TCTH que apresentaram sintomas de febre, tosse, congestão nasal e dor de garganta nos primeiros 40 dias pós-TCTH. O hMPV foi detectado retrospectivamente por reação em cadeia polimerase em amostras estocadas. Os achados clínicos e evolução demonstraram falência respiratória, hemorragia pulmonar e choque séptico com cultura negativa. (Englund et al., 2006).

Em nosso meio, Oliveira et al. (2008) relataram a ocorrência de pneumonia em dois dos 11 receptores de TCTH (18,2%) que apresentaram a infecção por hMPV. Um paciente faleceu oito dias após o diagnóstico, porém não ficou estabelecido relação direta com o hMPV já que tratava-se de uma co-infecção com INF B.

### **2.2.6 Rinovírus (HRV)**

Os HRV pertencem a família dos *Picornaviridae*, gênero *Rhinovirus*, possuem mais de 100 tipos descritos. Seu genoma é composto por uma molécula de RNA fita simples de polaridade positiva e não segmentada (Mcintosh, 1993; Santos et al., 2002).

São mais comumente associados ao resfriado comum, porém mais recentemente, tem sido associadas a quadros de exacerbação de sinusites, bronquite crônica, asma, IRI e pneumonias atípicas, em imunocomprometidos, idosos e em indivíduos saudáveis (Kim et al., 2007).

A incidência entre os receptores de TCTH com presença de infiltrado pulmonar é de 7,8%. Porém, o papel do HRV na morbidade e mortalidade dos casos tem sido questionada, já que os estudos que mostram alta mortalidade em geral os pacientes apresentavam co-infecções com outros agentes (Malcolm et al., 2001; Ison et al., 2003; Kim et al., 2007).

Ison et al. (2003) observaram ocorrência de 8% de HRV em receptores de TCTH, sendo que 83% dos casos evoluíram a óbito. Alguns pacientes apresentaram persistência da infecção por HRV, porém em todos os casos, foi detectada co-infecção com outros agentes infecciosos. Desta forma, não foi possível demonstrar a gravidade da infecção por HRV nessa população (Ison et al., 2003).

Entretanto, achados de biópsia pulmonar ou autópsia já evidenciaram casos de pneumonites com infiltrados intersticiais pelo HRV nestes pacientes (Kim et al., 2007).

## **2.3 Diagnóstico Laboratorial dos VR**

### **2.3.1 Técnicas diagnósticas**

Várias técnicas podem ser utilizadas para o diagnóstico laboratorial dos VR. Até recentemente, a cultura viral foi considerada o padrão ouro, mas atualmente essa distinção tem sido atribuída à reação em cadeia pela polimerase (PCR) (Collins et al., 2001). Outras técnicas, como imunofluorescência direta (IFD) ou indireta (IFI), ou ensaio imunoenzimático têm sido utilizadas para detecção de VR em amostras de células epiteliais de nasofaringe, devido sua aplicabilidade e rapidez. Há maior sensibilidade para técnicas de detecção do ácido nucléico do vírus por RT-PCR e estas estão sendo cada vez mais utilizadas na atualidade (van Elden et al., 2002; Reis et al., 2008).

As técnicas vigentes para o diagnóstico laboratorial de VR são: a) cultura viral padrão, que necessita de vários dias para obtenção dos resultados; cultura celular com centrifugação e marcação com anticorpos monoclonais específicos, com obtenção de resultados entre um a três dias (shell-vial); b) testes de IFD, com detecção rápida em até duas horas e testes imunoensaio enzimáticos, também com resultados em duas horas; c) técnicas de detecção molecular, utilizando PCR, plataformas de testes multiplex, microarray e nanotecnologia (Boeckh, 2008). A maioria dessas técnicas, especialmente as consolidadas como as técnicas com monoclonais, cultura e PCR, podem ser adaptada para detecção de VR em tecidos.

A detecção laboratorial de VR torna-se essencial entre os receptores de TCTH, pois estes pacientes podem apresentar manifestações clínicas inespecíficas. A detecção através de técnicas altamente sensíveis facilita o diagnóstico precoce favorecendo o controle das infecções por VR, pois a identificação e instalação de medidas de isolamento são práticas estabelecidas em surtos hospitalares. Assim, são necessários métodos sensíveis para detecção de VR em oligossintomáticos ou assintomáticos, pois estes permanecem com excreção viral baixa, mas ainda com possibilidade de transmissão (Kuypers et al., 2009).

A técnica de PCR tem se mostrado mais sensível que a cultura viral e testes de antígenos com anticorpos monoclonais, entre indivíduos adultos e crianças, principalmente na identificação precoce dos VR (Bredius et al., 2004; Watzinger et al., 2004). Em situações de surto hospitalar, técnicas moleculares permitem a comprovação de transmissão cruzada (Machado et al., 2008)

No estudo de Kuypers et al. (2009) foi realizada comparação entre testes convencionais de detecção de VR por cultura viral, cultura celular com marcação por anticorpos monoclonais e PCR real time quantitativo para RSV, INF A, INF B e PIV-1 e PIV-3. Para hMPV foi utilizado PCR convencional. O PCR aumentou o rendimento de amostras positivas duas vezes em relação à cultura viral e quatro vezes em relação os métodos com marcação por anticorpos monoclonais. Destacou-se que, o uso do PCR pode facilitar a detecção precoce dos VR, mesmo antes do início dos sintomas, quando a carga viral é baixa, e entre os assintomáticos, otimizando a instalação de isolamento. Para os sintomáticos a PCR quantitativo pode favorecer tratamento precoce adequado, monitoração de alteração de níveis de carga viral

durante o tratamento, sendo considerado método padrão para detecção de VR em imunocomprometidos (Kuypers et al., 2009).

Em nosso meio, Reis et al.(2008), compararam o cultivo a IFD e a PCR no diagnóstico de RSV durante episódio de doença aguda do trato respiratório em crianças. A RT-PCR foi a técnica significativamente mais sensível, com positividade de 11,1%, seguida da IFD (7,9%) e do isolamento viral (6,3%).

A despeito da maior sensibilidade da PCR, a imunofluorescência continua sendo considerada uma técnica fundamental no diagnóstico das viroses respiratórias em receptores de TCTH. Isso porque tem como vantagem a rapidez, com resultados em poucas horas, o que tem grande impacto na decisão médica de introduzir ou não um antiviral. Assim, todos os esforços foram feitos para implantação da IFD na rotina de avaliação dos sintomas respiratórios no HAC.

### **2.3.2 Técnicas de coleta de células de epitélio respiratório**

Para obtenção de amostras de secreção de nasofaringe contendo células epiteliais destinadas à detecção de VR, são descritas várias técnicas e vários sítios de coleta, tais como: lavado nasal (LN), aspirado de nasofaringe (ANF), curetagem ou raspado, escovação e swab nasal (SN) (Englund, 1996; Hein et al., 2003). A definição do melhor local de coleta pode depender do tipo viral, como por exemplo, no caso dos enterovírus quando amostras de locais variados produzem melhores resultados. Para os vírus da influenza, os países da Europa utilizam na prática coletas duplas, de região nasal e nasofaringe, porém o valor desta prática não está claramente estabelecido para os demais VR (Hannoun et al., 2000).

São necessárias amostras com celularidade adequada para realização de técnicas não moleculares, como a imunofluorescência. Desta maneira, a técnica de coleta escolhida deve apresentar metodologia simples, baixo custo, não causar desconforto ao paciente. Assim, garante-se a obtenção de secreção respiratória rica em células, permitindo a visualização da fluorescência celular.

Em estudo comparativo entre aos métodos de coleta de SN e ANF foi demonstrado que para detecção de RSV as amostras de ANF ou LN e SN atingem 97% e 76% de positividade respectivamente, no total geral de amostras coletadas. Porém para os outros vírus a positividade do SN foi alta, chegando a 92% para INF A ou B. (Heikkinen et al., 2002).

Marcifane et al. (2005) analisaram amostras de crianças hospitalizadas com suspeita de bronquiolite aguda, tendo sido obtidas amostras de ANF de uma das narinas e SN da narina oposta, para comparação das duas técnicas. A seqüência e lateralidade para escolha da aplicação de um dos métodos foi randomizada através de um software. A mensuração do sofrimento foi realizada durante cada coleta utilizando-se métodos que traduzem as informações observadas para variáveis de análise quantitativa. Os pares de amostras foram testados para RSV por IFD. Observou-se que o SN é menos doloroso que o ANF, porém ocorreu falha de detecção de 1/3 dos casos em relação à detecção do ANF. Houve 97% de positividade para RSV em amostras de ANF e 76% em amostras de SN. A baixa sensibilidade do SN poderia ser explicada pela necessidade de células epiteliais para identificação viral no método utilizado (IFD), porém neste estudo, ambas as técnicas reuniram amostras com celularidade adequada. Algumas vantagens foram destacadas para SN, tais como: baixo custo, equipamentos mínimos, procedimento da coleta pouco doloroso e baixo sofrimento, porém apresentou sensibilidade reduzida, principalmente para o RSV (Marcifane et al., 2002).

Como o RSV é causador de grande morbidade em receptores de TCTH, técnicas de grande sensibilidade são preferidas. Assim, em nosso centro transplantador optamos por padronizar a coleta de LN ou ANF.

## **2.4 Medidas Preventivas para Controle das Infecções por VR**

Para o controle da transmissão dos VR é fundamental a implantação de medidas preventivas. O desenvolvimento de medidas preventivas efetivas não é tarefa fácil, envolve integração equipe multidisciplinar, pacientes, familiares, cuidadores, serviço de controle de infecção hospitalar e instituição.

As recomendações do CDC (2009) *Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among persons undergoing HSCT* são: a) realização de testes moleculares para detecção de VR em assintomáticos (de acordo com realidade da instituição); b) todos os receptores de TCTH com sintomas respiratórios deverão ser isolados sob medidas de precaução de contato, evitando transmissão para outros

candidatos e/ou receptores de TCTH; c) visitantes, familiares e profissionais de saúde com sintomas de IRS não devem manter contato com receptores de TCTH até definição da etiologia; o tipo de medida de precaução deve ser alterado de acordo com tipo viral identificado; informações sobre medidas de controle de transmissão e severidade das infecções por VR devem ser difundidas entre os candidatos e receptores de TCTH, seus familiares e profissionais de saúde; d) se o candidato a TCTH estiver com sintomas de IRS antes do início do condicionamento do TCTH o procedimento deverá ser postergado até resolução do quadro, devido risco de progressão para IRI; e) imunização contra influenza com vacina trivalente inativada deverá ser realizada em todos os candidatos e receptores de TCTH; f) familiares, cuidadores e profissionais de saúde deverão receber vacina contra influenza anualmente, antes do início da estação da influenza e até 24 meses do período pós-TCTH do receptores em questão; e f) em situações de surtos de influenza os pacientes deverão receber quimioprofilaxia contra o agente viral em circulação até finalização do surto (Tomblyn et al., 2009).

As medidas de controle da transmissão em centros de TCTH que têm sido relatadas em estudos mais recentes são: a) unidade com ar filtrado e pressão positiva, com quartos privativos (Machado et al., 2008); b) unidade com ar filtrado e pressão positiva com 12 trocas de ar/hora, ante-sala para lavagem de mãos e mudança de avental de proteção (Martino et al., 2005); c) isolamento de contato em receptores com diagnóstico de VR, com utilização de avental, luvas e máscaras para entrada no quartos e prestação de cuidados ao paciente (Chemaly et al., 2006; Martino et al., 2005; Machado et al., 2008); d) manutenção de isolamento de contato até negatização de amostra de LN ou término dos sintomas (Martino et al., 2005; Machado et al., 2008); e) afastamento de familiares, cuidadores e profissionais de saúde com sintomas respiratório do contato com os receptores de TCTH (Martino et al., 2005; Machado et al., 2008); f) investigação de familiares e visitantes sobre presença de sintomas respiratórios (Chemaly et al., 2006); g) restrito visitas de crianças menores de 12 anos durante a estação do VR (Machado et al., 2008), entre outras.

O estudo de Machado et al. (2008) objetivou identificar por métodos moleculares a transmissão cruzada de RSV em pacientes da unidade de internação e do ambulatório, em 2 anos consecutivos. A análise filogenética mostrou que nos

anos de 2001 e 2002, co-circularam várias estirpes de RSV nas unidades de internação e ambulatório. Em 2001, circularam estirpes do grupo A (GA2 e GA5) no ambiente hospitalar, e na comunidade houve predomínio das estirpes do grupo B. No ano de 2002 no ambiente hospitalar circularam estirpes do grupo B (SAB3 e SAB1) e na comunidade houve predomínio das estirpes do grupo A. RSV geneticamente idênticos foram identificados nos dois anos apenas nos pacientes do ambulatório, sugerindo transmissão cruzada nesse local em função do compartilhamento de sala de espera, banheiros, sala de medicação e também pela dificuldade de isolamento de contato e de implantação de todas as medidas de controle da transmissão nessas unidades-dia (Machado et al., 2008).

A higienização das mãos é fundamental para o controle das infecções e manutenção dos indivíduos saudáveis. O uso de água e sabão antisséptico para lavagem das mãos ou a higienização com álcool gel são recomendações para as unidades de internação e ambulatório dos centros de TCTH (Tomblyn, et al., 2009).

O uso de máscaras faciais durante os cuidados assistenciais com os receptores de TCTH é controverso. O estudo de Raad (1997) demonstrou benefício na utilização de máscara, porém há questionamentos sobre o tipo, frequência de troca, momento da utilização. A utilização de máscara facial não é prática de todos os centros de TCTH (Boeckh, 2008).

Medidas profiláticas farmacológicas são estabelecidas de acordo com o tipo viral. Para o RSV estudos demonstram a utilização de imunoglobulina intravenosa e anticorpos monoclonais específicos humanizados para pacientes pediátricos estão sendo testados. Vale ressaltar que, se houver diagnóstico de RSV antes do TCTH, o mesmo deverá ser postergado (Peck et al., 2004). Para o INF recomenda-se o uso de imunoprofilaxia ativa (receptores, familiares, cuidadores e profissionais de saúde) e quimioprofilaxia durante surtos de INF. Para os PIV, ADV, hMPV e HRV não há vacinas disponíveis até o momento (Kim et al., 2007).

## 2.5 Educação Continuada

Frente às transformações ocorridas no universo do trabalho profissional e na sociedade, a educação continuada é relevante entre os grupos e/ou equipes, promovendo integração e conseqüente troca de conhecimento.

Educação Continuada é um processo que se realiza ao longo da vida, continuamente, inerente ao desenvolvimento da pessoa humana e relaciona-se com a idéia de construção do ser. Promove aquisição de conhecimentos e aptidões, abordando as atitudes e valores do indivíduo, aumentando a capacidade de discernir e agir. Essa noção de educação envolve todos os universos da experiência humana, além dos sistemas escolares ou programas de educação não-formal (Haddad, 2007).

O paradigma da sociedade contemporânea está contido na mudança constante dos processos de produção e das formas de relação social. Este fato ocorre em decorrência de novas tecnologias introduzidas constantemente e que rapidamente ficam superadas, além de ampliar possibilidades de comunicação e produção de informações. Necessita-se, a partir dessa realidade, de processos educativos flexíveis com o intuito de ampliar o conceito de educação além dos sistemas escolares (Haddad, 2007).

Dentro do contexto social em que está inserido o centro transplantador, surgem necessidades iminentes relacionadas ao processo de educação do receptor de TCTH e sua família, especialmente frente à nova realidade de suas vidas.

A informação ocupa cada vez mais espaço na vida dos adultos, bem como no processo educacional das crianças. Temos necessidade de atualização constante de conhecimentos imposta pelas características do mercado de trabalho e das novas formas de organizar a produção. Conhecer torna-se vital e funcional para que o receptor participe ativamente de todo o processo de TCTH.

A prática educativa em saúde engloba atividades de educação em saúde e atividades de educação permanente. A educação em saúde promove o desenvolvimento de capacidades individuais e coletivas visando à melhoria da qualidade de vida, dirigidas aos trabalhadores da área de saúde através da formação profissional contínua (Pereira, 2003). Ações indicativas, condutivas ao problema ou ao conteúdo da informação, com elementos atraentes, podem contribuir

para despertar interesse e questionamentos. As ações realizadas por todos os integrantes da equipe multidisciplinar reforçam no indivíduo a unidade e coerência da equipe de educadores.

Deve haver complementaridade entre os diversos universos educativos; as zonas de intersecção e interdependência entre a educação formal e a não formal tornam-se mais visíveis, não só no que se refere à qualificação profissional, mas também a outros âmbitos de vivência que sofrem impactos da modernização, como o lazer, a cultura, o convívio familiar e comunitário (Haddad, 2007). O convívio familiar do paciente, em geral, fica restrito ao cuidador, que muitas vezes é escolhido de acordo com a disponibilidade de integrantes da família e que não possuem vínculo emocional com o paciente.

Grande parte da população de jovens e adultos participa de programas de aprendizagem continuada, principalmente para formação profissional. A educação popular fortalece a sociedade civil, constituindo-se importante referencial teórico e instrumental para práticas educativas (Haddad, 2007). Desta forma, o educador poderá utilizar-se dos costumes culturais de determinada população para dar ênfase às práticas e técnicas educacionais. O processo educacional pode proporcionar situações desafiadoras para o paciente, porém facilitadoras para o entendimento e assimilação do conteúdo discutido.

Educar não significa simplesmente transmitir e adquirir conhecimentos. No processo educativo ocorrem representações da sociedade. São adquiridos valores culturais que reproduzem ou transformam os códigos sociais. Deverá haver reflexão sobre o próprio sentido e valor da educação (Luckesi, 1994).

Segundo Pereira (2003), a saúde não está focada apenas nos processos de intervenção durante a doença, mas em processos de intervenção para que o indivíduo e a coletividade disponham de meios para a manutenção ou recuperação do seu estado de saúde, no qual estão relacionados os fatores orgânicos, psicológicos, sócio-econômicos e espirituais. Durante a observação da realidade, os participantes expressam suas percepções.

A educação continuada implica repetição e imitação, mas também apropriação, re-significação e criação. Enfim, a idéia de uma Educação Continuada associa-se à própria característica distintiva dos seres humanos, a capacidade de

conhecer e querer saber mais, ultrapassando o plano puramente instintivo de sua relação com o mundo e com a natureza (Haddad, 2007).

No contexto do TCTH, uma nova perspectiva de vida surge para o paciente e seus familiares, a partir da revelação diagnóstica e da indicação do transplante. Assim, a educação continuada torna-se ferramenta fundamental para o sucesso do procedimento e garantia de melhor qualidade de vida para o paciente e seus familiares.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivos gerais**

1. Implantar rotina de vigilância de sintomas respiratórios nas unidades de internação TCTH, enfermaria de hematologia, enfermaria de pediatria, ambulatório de TCTH e casa de apoio dos transplantados no período compreendido entre maio e outubro de 2008.
2. Determinar, no mesmo período, a prevalência das infecções por vírus respiratórios em receptores de TCTH, pacientes oncohematológicos, acompanhantes e funcionários prestadores dos cuidados a esses pacientes.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

1. Avaliar o impacto da vigilância de sintomas respiratórios na frequência de diagnóstico e no manejo das infecções por VR em 2008.
2. Avaliar a frequência de infecções por VR em receptores de TCTH assintomáticos, no momento da admissão na unidade de internação.
3. Avaliar a circulação de VR da comunidade em ambiente hospitalar através do diagnóstico de pacientes ambulatoriais, funcionários e acompanhantes.
4. Determinar a proporção de viroses respiratórias nos pacientes internados que foram adquiridas por transmissão intra-hospitalar.
5. Promover programa de educação continuada sobre as viroses respiratórias no Hospital Amaral Carvalho voltado aos profissionais de saúde e acompanhantes.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Delineamento do estudo

Estudo prospectivo, realizado no Hospital Amaral Carvalho de Jaú, SP, em colaboração com o Laboratório de Virologia do Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo.

### 4.2 População

Foram incluídos no presente estudo uma coorte de receptores de TCTH, pacientes adultos e pediátricos em tratamento oncohematológico, funcionários das respectivas unidades, acompanhantes e doadores (Tabela 1).

**Tabela 1 – Populações estudadas (N=490)**

| Grupo                             | População                                                                                   | N   |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Grupo 1 – TCTH                    | Receptores de TCTH (unidade de internação e ambulatório)                                    | 138 |
| Grupo 2 - Hematologia e Pediatria | Pacientes oncohematológicos adultos                                                         | 217 |
|                                   | Oncohematológicos pediátricos                                                               | 108 |
| Grupo 3 –Imunocompetentes         | Funcionários das respectivas unidades de internação e ambulatório, acompanhantes e doadores | 27  |

### 4.3 Características do local do estudo

O HAC é considerado referência em tratamento oncológico do interior do estado de São Paulo. A Fundação Amaral Carvalho é a mais antiga entidade filantrópica privada brasileira de assistência à saúde, formada por um conjunto de entidades, ancoradas pelo HAC, dedicadas prioritariamente à pesquisa, prevenção e

tratamento do câncer. O Hemonúcleo Regional de Jaú é uma entidade da Fundação Amaral Carvalho que tem como missão dar suporte à política de saúde na área de sangue e hemocomponentes do Ministério da Saúde e da Secretaria Estadual da Saúde. O STMO-Jaú é parte integrante do HAC, sendo fruto de um programa de cooperação entre o Hemocentro de Botucatu, a Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista de Botucatu e a Fundação Amaral Carvalho.

As unidades participantes desse estudo foram a Unidade de Internação e Ambulatório de TCTH do STMO-Jaú, a Enfermaria de Hematologia e a Enfermaria de Pediatria do HAC. A unidade de internação de TCTH possui 14 leitos, a enfermaria de pediatria possui 26 leitos e a enfermaria de hematologia possui 21 leitos. O ambulatório de TCTH oferece 8 leitos para atendimento dos pacientes em regime de hospital-dia, atendendo cerca de 40 consultas diárias dos receptores em seguimento pós-TCTH.

#### **4.4 Rotinas vigentes no STMO/Jaú do HAC**

As rotinas de controle de infecção da unidade de internação de TCTH foram estabelecidas conforme experiências da equipe multidisciplinar do centro transplantador e das recomendações do *Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among persons undergoing HSCT*. (CDC, 2000). Apenas a equipe multidisciplinar e os acompanhantes têm contato direto com o paciente internado. Assim, permite-se a entrada diária dos profissionais da nutrição, fisioterapia, psicologia, terapia ocupacional, assistência social, médicos e outros profissionais caso seja necessário.

A área física é composta por ambiente climatizado e com 12 leitos, destes seis com filtragem de ar de alta eficiência (HEPA). Todos os quartos são individuais e possuem instalações para o paciente, seu doador (se houver) e/ou familiar. Os quartos dispõem de lavatório para mãos e banheiro privativo.

A principal estratégia de controle de infecções é a higienização das mãos. Utiliza-se solução degermante com Chlorohexidina a 2% para lavagem das mãos e álcool-gel a 70% em complementação ao ato da lavagem. As orientações para adesão a higienização das mãos são dirigidas para a equipe de enfermagem, equipe médica, multidisciplinar, paciente e seu cuidador. Não é permitido troca constante de

cuidadores, nem de visitas de crianças menores de 12 anos de idade (Martino et al., 2005), evitando-se assim a transmissão de microorganismos da comunidade durante o período de internação. Quando há necessidade da saída do paciente do quarto, seja para mensuração de peso, deambulação ou realização de exames radiológicos, é necessário uso de máscaras cirúrgicas e avental.

Estabeleceu-se que, em situações onde o acompanhante estiver apresentando sintomas respiratórios este deve ser afastado do convívio com o receptor de TCTH, ou seja, deverá ser realizada troca de cuidador. Da mesma forma, nas situações em que um membro da equipe de enfermagem ou da equipe multidisciplinar apresentar sintomas respiratórios estes também serão afastados do contato com o paciente e será coletada uma amostra de LN. Se for identificado VR, as seguintes providências são tomadas: a) se RSV: afastamento das atividades práticas até negativação de duas amostras de LN; b) se INF A ou B: afastamento das atividades até negativação de duas amostras de LN; c) se não diagnosticado VR, porém com sintomas: uso de máscara cirúrgica para exercer atividades não assistenciais, ou seja, de caráter administrativo.

Os pacientes com diagnóstico de VR são transferidos para quartos fora da enfermaria, ou seja, sem pressão positiva, e permanecem em quartos privativos com precaução de acordo com as características do agente. Esta orientação é baseada no princípio de que a pressão positiva facilita a transmissão para a enfermaria. Permite-se a utilização de coorte, desde que os pacientes internados estejam infectados com o mesmo tipo viral. As orientações sobre o tipo de precaução utilizada, bem como os equipamentos de proteção individual devem permanecer fixadas em cartazes nas portas dos quartos dos pacientes infectados. A comissão de controle de infecção hospitalar é notificada. Todos os pacientes realizam exames de tomografia computadorizada após diagnóstico de VR para avaliar o comprometimento pulmonar e monitorar possível evolução para IRI.

Para diagnóstico de RSV e PIV utiliza-se a precaução para contato e tratamento com ribavirina inalatória (dose 20 mg/ml durante 18 horas de 7 a 10 dias) naqueles que estiverem em período antes da enxertia, com presença de DECH aguda ou crônica e com pneumonia. Utiliza-se inalador específico (SPAG-2).

Para o diagnóstico de INF são realizadas medidas profiláticas específicas que consistem na vacinação anual contra influenza de todos os receptores (com mais de

seis meses pós-TCTH) e doadores de TCTH, seus familiares, cuidadores e profissionais da saúde. Todos os pacientes com INF são isolados por precaução de gotículas e tratados com oseltamivir (75 mg 12/12 h por 5 dias). Se há progressão para IRI, o tratamento se estende por 10 dias.

#### **4.5 Vigilância de sintomas e coleta dos dados**

Para os pacientes em fase pré-TCTH foi realizado triagem à admissão, independente da presença de sintomas respiratórios, para avaliar a ocorrência de VR em pacientes assintomáticos e postergar o transplante, caso necessário. Para tanto, uma coleta de LN ou ANF para pesquisa de VR por IFD foi realizada antes da admissão na unidade de internação ou nas primeiras 24h após a internação. Além da triagem de VR, todos os pacientes internados para TCTH realizaram radiografia e tomografia de tórax.

A partir da internação as coletas foram feitas em presença de sintomas respiratórios identificados na vigilância.

A vigilância de sintomas respiratórios foi realizada através de busca ativa durante os meses de abril a outubro de 2008 pelas enfermeiras da unidade de internação TCTH, com auxílio das enfermeiras pertencentes à hematologia, pediatria e ambulatório de TCTH. As visitas ocorreram as segundas e quintas-feiras, sendo que os sintomas respiratórios apresentados pelos pacientes foram anotados prospectivamente na ficha de busca ativa (apêndice A).

Os sintomas respiratórios considerados foram: coriza, febre, congestão nasal, espirros, tosse seca, tosse produtiva, lacrimejamento, cefaléia, mialgia, disfagia ou dor de garganta, otalgia, rouquidão, sibilos, dispnéia ou qualquer outro sintoma clínico de relevância para quadros respiratórios. Além de sintomas respiratórios foram consideradas desencadeadores de coleta de material de LN ou ANF, situações de aparecimento de imagem radiológica sugestiva de infecção, tanto por meio de radiografia de tórax como por tomografia computadorizada. Para os pacientes que necessitaram de ventilação mecânica foi coletado material traqueal, através de aspirado traqueal.

Pacientes com diagnóstico de VR foram acompanhados prospectivamente anotando-se em ficha de evolução (apêndice B) os dados clínicos e laboratoriais,

exames de imagens, tipo e tempo de tratamento (se houve), bem como as intervenções necessárias. No caso de detecção de VR por IFD, nova amostra foi coletada semanalmente, até negatização do resultado em duas amostras consecutivas.

Todos os dados coletados nas fichas de busca ativa e evolução foram transferidos para o banco de dados para posterior análise.

#### 4.6 Definição de caso

Para melhor compreensão e sistematização deste estudo as seguintes definições foram estabelecidas:

- **Infecção respiratória superior (IRS):** presença de coriza, congestão nasal, tosse, otalgia, disfagia, dor de garganta, rouquidão, dispnéia, lacrimejamento, mialgia, cefaléia, sintomas estes acompanhados ou não de hipertermia. Frente a sintomas de infecção de trato respiratório superior, os pacientes foram encaminhados para realização de tomografia de tórax para avaliação diagnóstica de infecção de trato respiratório inferior.
- **Infecção respiratória inferior (IRI):** quadro pneumônico com confirmação de imagem radiológica, de aparecimento recente ou por progressão de quadro de IRS.
- **Infecção por VR comunitária (IVRC)** – presença de sintomas respiratórios à admissão ou aparecimento de sintomas até 5 dias após a internação.
- **Infecção hospitalar por VR (IVRH)** – ausência de sintomas respiratórios à internação e diagnóstico de VR após o 5º dia de internação.

#### 4.7 Técnicas de coleta de lavado nasal (LN) ou aspirado de nasofaringe (ANF)

As amostras de LN e ANF foram obtidas de acordo com Englund et al (1996), que tem por princípio coletar células do trato respiratório superior por meio de lavagem mecânica com solução salina através da instilação nasal com seringa, proporcionando um leve jato.

As técnicas de obtenção LN e ANF já estabelecidas na instituição foram redefinidas para melhoria da qualidade das amostras, obtendo-se celularidade adequada para realização dos testes de imunofluorescência. Para o LN (apêndice C) o indivíduo foi orientado a fletir a cabeça para trás, ocluir uma narina e assoar a narina contra-lateral em frasco coletor estéril, logo após a instilação na mesma de três mL de solução salina 0,9%. A seguir, o procedimento foi repetido na outra narina (Fig 2).



**Figura 2 - Coleta de LN (instilação de solução fisiológica e ato de assoar em frasco coletor**

Para o ANF (apêndice D) utilizou-se sonda Levine nº 6 ou 8, coletor para secreções endotraqueais, instilação nasal de três ml solução salina 0,9% em uma das narinas e aspiração através de aspirador mecânico (Fig 3), sendo repetido o mesmo procedimento na outra narina (Fig 4).



**Figura 3 – Aspirador mecânico – sistema sonda e frasco coletor**



**Figura 4 – Coleta de ANF por aspiração mecânica**

Após a coleta o material foi encaminhado para o Laboratório de Citoquímica mantidas em temperatura de 4°C a 8°C até serem processadas.

#### 4.8 Diagnóstico das infecções por VR

As amostras coletadas (fig 5) foram processadas no Laboratório de Citoquímica do Hemonúcleo Regional de Jaú - HAC e no Laboratório de Virologia do Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo (IMTSP-USP). Em Jaú foram realizadas a reação de IFD e a extração de RNA seguida da transcrição reversa (preparo do cDNA). A seguir, as amostras foram estocadas a -20oC para posterior processamento pela PCR. As reações de PCR e PCR em tempo real foram realizadas em São Paulo.



**Figura 5 – Amostras coletadas**

A reação de imunofluorescência foi utilizada para diagnóstico de RSV, Influenza A e B, parainfluenza 1, 2, 3 e adenovírus. Após o preparo das lâminas com o “spot” de células do epitélio respiratório (fig 6), foi realizada a primeira etapa da reação com o Screen Millipore (*Simulfluor*® Respiratory Screen, United Kingdom). Nesta fase, através de dupla fluorescência é possível a detecção imediata do RSV (fluorescência dourada) ou de outro VR (fluorescência verde). Numa segunda etapa, utilizaram-se anticorpos monoclonais específicos (*Imagen*® DAKO) para detecção de Influenza A e B (INF A e B), Parainfluenza 1, 2 e 3 (PIV 1, 2, 3) e Adenovírus (ADV), no caso de detecção de fluorescência verde na primeira etapa da reação.



**Figura 6 – Lâminas preparadas com reagentes**

A PCR foi utilizada para o diagnóstico das infecções pelo ADV. A PCR em tempo real com sondas específicas (ensaio Taqman®) foi utilizada para detecção de hMPV, INF A e B e HRV.

Após preparação da amostra para IFD, uma alíquota foi destinada à extração de RNA e transcrição reversa (preparo do cDNA). A detecção de cada tipo de vírus foi realizada através de protocolos específicos estabelecidos no Laboratório de Virologia do IMTSP – USP (Tabelas 2, 3, 4 e 5).

**Tabela 2 – Primers e sondas utilizados para INF A**

| Vírus | Nome       | Primers/sondas                                    |
|-------|------------|---------------------------------------------------|
| INF A | INFA 1     | 5' GGACTGCAGCGTAGACGCTT 3'                        |
|       | INFA 2     | 5' CATCCTGTTGTATATGAGGCCCAT 3'                    |
|       | INFA 3     | 5' CATTCTGTTGTATATGAGGCCCAT 3'                    |
|       | INFA sonda | 5' FAM - CTCAGTTATTCTGCTGGTGCACCTTGCCA - TAMRA 3' |
|       |            |                                                   |

Fonte: Van Elden et al., J Clin Microbiol. 2001 Jan;39(1):196-200

**Tabela 3 – Primers e sondas utilizados para INF B**

| <b>Vírus</b> | <b>Nome</b> | <b>Primers/sondas</b>                          |
|--------------|-------------|------------------------------------------------|
| INF B        | INFB 1      | 5' AAATACGGTGGATTAAATAAAAGCAA 3'               |
|              | INFB 2      | 5' CCAGCAATAGCTCCGAAGAAA 3'                    |
|              | INFB probe  | 5' FAM - CACCCATATTGGGCAATTTCTATGGC - TAMRA 3' |

**Fonte:** Van Elden et al., J Clin Microbiol. 2001 Jan;39(1):196-200

**Tabela 4 – Primers e sondas utilizados para HRV**

| <b>Vírus</b> | <b>Nome</b> | <b>Primers/sondas</b>                    |
|--------------|-------------|------------------------------------------|
| HRV          | HRV 1       | 5' GCACTTCTGTTTCCCC 3'                   |
|              | HRV 2       | 5' AGCCTGCGTGGCTGCC 3'                   |
|              | RHP1        | 5' FAM - AGCCTCATCTGCCAGGTCTA - TAMRA 3' |
|              | RHP2        | 5' VIC - AGCCTCATCGACCAAATA - TAMRA 3'   |

**Fonte:** Deffernez et al., J Clin Microbiol. 2004 Jul;42(7):3212-8. Erratum in: J Clin Microbiol. 2005 Jul;43(7):3593

**Tabela 5 – Primers e sondas utilizados para hMPV**

| <b>Vírus</b> | <b>Nome</b> | <b>Primers/sondas</b>                   |
|--------------|-------------|-----------------------------------------|
| hMPV         | Care 1      | 5' GCACCAGACACACCCATAATCTT 3'           |
|              | Care 2      | 5' TCAGCACCAGACACACCTATAATCTT 3'        |
|              | Care 3      | 5' TTGAGTGCATCACTTAGTACACGGT 3'         |
|              | Care 4      | 5' FAM - TTATGTGTAGGTGCCTTAATA - MGB 3' |
|              | probe       |                                         |

**Fonte:** Oliveira et al., BMT 2008 Aug; 42(4): 265–269

#### 4.9 Análise estatística dos resultados

Foi criado um banco de dados no programa *Excel (Microsoft)* posteriormente transposto e analisado pelo programa SPSS (versão 15.0).

A incidência das infecções por VR nos pacientes incluídos no estudo foi calculada pela razão entre o número de casos positivos, de acordo com o tipo de vírus identificado, e pelo total de pacientes de cada grupo (1, 2 e 3).

Foram feitas duas análises de regressão logística. Uma para analisar os fatores associados à infecção por VR e outra para os fatores associados ao óbito.

Para análise dos fatores associados ao diagnóstico dos VR as seguintes variáveis foram incluídas: idade, contato com crianças em ambiente familiar, sexo, tipo de TCTH, setor de internação, regime de condicionamento e número de visitas durante busca ativa dos sintomas respiratórios. Na análise univariada foi utilizado o teste do chi-quadrado de Pearson para avaliação da significância estatística.

Para a análise dos fatores de risco relacionados ao óbito foram incluídas as seguintes variáveis na análise univariada: idade, sexo, tipo de TCTH, doença de base, tempo de doença, risco do TCTH, fonte de CTH, tempo de enxertia, infecção pelo CMV, DECH aguda ou crônica, recidiva da doença de base e infecção por VR. Na análise multivariada desses fatores de risco foram incluídas apenas as variáveis que apresentaram valor de  $p < 0,20$  na análise univariada, a saber: tipo de TCTH, fontes de CTH e presença ou não de recidiva da doença.

Para avaliação da significância das correlações foram utilizados os testes de Pearson e Mann-Whitney, com intervalo de confiança de 95%. Valores de  $p \leq 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes.

#### 4.10 Aspectos Éticos

Os participantes do estudo foram informados dos riscos e benefícios desta pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (apêndice E).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do HAC conforme anexo A, em reunião datada de 29 de fevereiro de 2008, sob protocolo do projeto de pesquisa 10/08.

#### **4.11 Programa de Educação Continuada em VR**

O processo educativo foi estabelecido a partir do contexto onde estavam inseridos os indivíduos do estudo observando-se a realidade da instituição. Em decorrência do surgimento de problemas relativos ao tema, foram desenvolvidas ações para educação em saúde.

As estratégias para execução do programa de educação continuada em VR envolveram reuniões com a infectologista do STMO-Jaú, equipe de enfermagem e com os membros da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HAC. A partir daí foram estabelecidos os tópicos e a abordagem utilizada no workshop, que englobaram educação, prevenção e diagnóstico das viroses respiratórias. Estabeleceram-se as datas, local, palestrantes e cronograma das aulas (apêndice F). Além disso, foram desenvolvidos materiais educativos impresso na forma de folheto (apêndice G) e cartazes para sensibilização dos profissionais de saúde (apêndice H e I), para receptores de TCTH/familiares (apêndice J), integrando a campanha de vacinação contra a influenza daquele ano.

Também foram estabelecidas as rotinas para precauções de gotícula, contato e aerossóis pertinentes ao tipo de VR, remodelando as rotinas de precauções vigente

## 5 RESULTADOS

Foram estudados na totalidade 490 indivíduos conforme descrito na tabela 1: 138 receptores de TCTH (grupo 1); 217 pacientes oncohematológicos adultos e 108 pacientes oncohematológicos pediátricos (grupo 2); e 27 profissionais de saúde, doadores e acompanhantes (grupo 3).

As características dos indivíduos incluídos em cada grupo estão descritas nas tabelas 6, 7 e 8. Um número mais restrito de variáveis foi incluído na caracterização dos grupos 2 e 3, de acordo com os objetivos do estudo.

Nas tabelas abaixo, é importante destacar o predomínio de receptores de TCTH alogênicos (91,3%), o que configura uma população de maior risco de complicações das viroses respiratórias.

Com relação aos demais grupos, cerca de 1/3 dos pacientes oncohematológicos (33,2%) eram crianças e entre os indivíduos imunocompetentes, 74% do grupo foi representado por enfermeiros e técnicos de enfermagem.

**Tabela 6 – Características dos receptores de TCTH - Grupo 1 (n=138)**

| <b>Variável</b>                           |                            | <b>N (%)</b>        |
|-------------------------------------------|----------------------------|---------------------|
| Idade                                     | Mediana (variação)         | 29 (0,75 – 68) anos |
| Sexo                                      | Masculino                  | 78 (56,5)           |
|                                           | Feminino                   | 60 (43,5)           |
| Doença de base                            | LMA                        | 42 (30,4)           |
|                                           | LMC                        | 36 (26,1)           |
|                                           | AAG                        | 23 (16,7)           |
|                                           | LLA                        | 17 (12,3)           |
|                                           | Outras                     | 20 (14,5)           |
| Tipo de TCTH                              | Alogênico aparentado       | 103 (74,6)          |
|                                           | Alogênico não aparentado   | 23 (16,7)           |
|                                           | Autoplástico / Singênico   | 11 (8,0) / 1 (0,7)  |
| Fonte de CTH                              | Medula óssea (MO)          | 81 (58,7)           |
|                                           | Sangue periférico          | 43 (31,2)           |
|                                           | MO/sangue periférico       | 06 (4,3)            |
|                                           | Sangue de cordão umbilical | 08 (5,8)            |
| Tempo para enxertia<br>Mediana (variação) | Neutrófilos                | 15 (7 – 46) dias    |
|                                           | Plaquetas                  | 13 (0 - 50) dias    |
| Profilaxia da DECH*                       | CSA + MTX                  | 100 (79,4)          |
|                                           | CSA + MMF                  | 11 (8,7)            |
|                                           | CSA                        | 6 (4,8)             |
|                                           | CSA + PDN                  | 6 (4,8)             |
|                                           | CSA + MTX + PDN            | 3 (2,4)             |
| DECH*                                     | DECH aguda                 | 21 (16,7)           |
|                                           | DECH crônica               | 08 (6,3)            |

(\*) Em 126 receptores de TCTH alogênico; PDN = metilprednisolona.

**Tabela 7 – Características dos pacientes oncohematológicos - Grupo 2 (n= 325)**

| Variável            |                    | N (%)            |
|---------------------|--------------------|------------------|
| Idade               | Mediana (variação) | 35 (1 – 86) anos |
| Sexo                | Masculino          | 181 (55)         |
|                     | Feminino           | 147 (45)         |
| Doença de base      | Linfoma            | 69 (21,2)        |
|                     | Neoplasia          | 64 (19,7)        |
|                     | LLA                | 39(12,0)         |
|                     | LMA                | 33 (10,2)        |
|                     | Doença de Hodgkin  | 16 (4,9)         |
|                     | Outras             | 104 (32,0)       |
| Setor de Internação | Hematologia        | 217 (66,8)       |
|                     | Pediatria          | 108 (33,2)       |

**Tabela 8 – Características dos acompanhantes e funcionários - Grupo 3 (n=27)**

| Variável |                                      | N (%)     |
|----------|--------------------------------------|-----------|
| Sexo     | Masculino                            | 06 (22,2) |
|          | Feminino                             | 21 (77,8) |
| Função   | Enfermeiro                           | 11 (40,7) |
|          | Técnico de enfermagem                | 09 (33,3) |
|          | Médico                               | 03 (11,1) |
|          | Escriturário                         | 02 (7,4)  |
|          | Doador                               | 02 (7,4)  |
| Setor    | Unidade de internação de TCTH        | 10 (37,0) |
|          | Ambulatório de TCTH                  | 09 (33,3) |
|          | Unidade de internação de hematologia | 08 (29,6) |

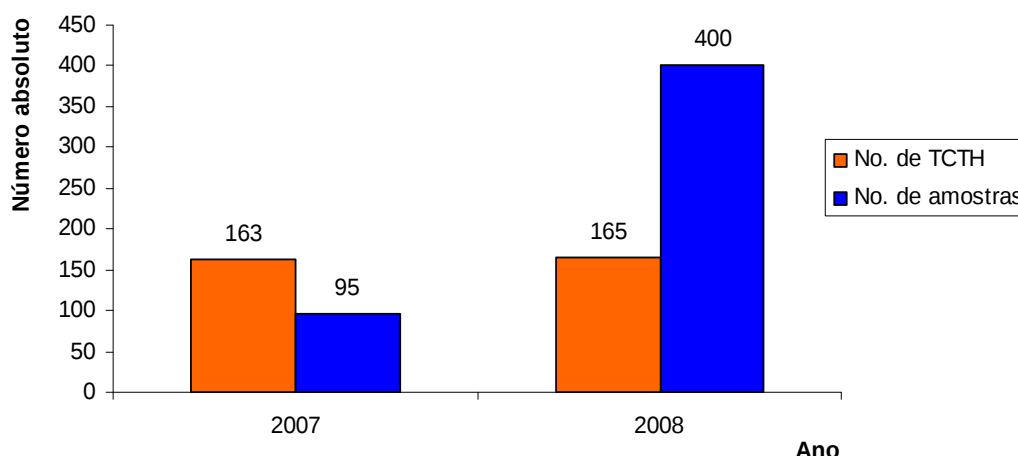
*Impacto da busca ativa de sintomas respiratórios.* A tabela 9 resume a mediana do número de visitas realizadas na busca ativa de acordo com o grupo de estudo, bem como dos episódios de sintomas respiratórios identificados. O menor número de visitas nos pacientes do Grupo 2 reflete o curto período de internação dos pacientes oncohematológicos, em geral cerca de 10 dias.

**Tabela 9 – Número de visitas de busca ativa e de episódios de sintomas respiratórios por população estudada**

| Populações | Número de visitas  | Episódios de sintomas respiratórios |
|------------|--------------------|-------------------------------------|
|            | Mediana (variação) | Média (variação)                    |
| Grupo 1    | 34 (3 – 61)        | 1,7 ( 1 – 5)                        |
| Grupo 2    | 02 (1 – 51)        | 1,5 ( 1 – 4)                        |
| Grupo 3    | 36 (3 - 57)        | 1,2 ( 1 – 3)                        |

Em 2007, durante os meses de abril a outubro, foram realizados 163 transplantes no HAC, tendo sido coletadas 95 amostras de lavado nasal para diagnóstico de VR por IFD. No mesmo período em 2008, foram realizados 165 transplantes e, após a implantação da busca ativa, foram coletadas 400 amostras de secreção respiratória.

A implantação da busca ativa de sintomas respiratórios levou a um aumento de 4,3 vezes nas coletas de secreção respiratória, o que conseqüentemente favoreceu o diagnóstico das viroses respiratórias no HAC (fig 7).



**Figura 7 – No. de TCTH realizados e de amostras coletadas entre abril e maio de 2007 (sem busca ativa) e de 2008 (com busca ativa).**

Do total de 400 amostras, 385 (67%) foram coletadas pela técnica de LN, 13 (32,5%) foram coletadas por ANF e 2 (0,5%) por meio de LBA.

Frequência de viroses respiratórias em receptores de TCTH. Foram avaliados 138 pacientes no total. Destes, foi coletada amostra à admissão de 62 pacientes que se apresentavam assintomáticos (triagem). Durante o seguimento da coorte, 124 pacientes apresentaram sintomas respiratórios.

Dos 62 pacientes assintomáticos investigados na triagem à admissão, foram identificados VR em 2 pacientes (3,2%) por PCR em tempo real. Em um deles foi detectado INF B sete dias antes do TCTH e no outro foi identificado HRV 14 dias antes do TCTH. A IFD falhou na detecção do caso de INF B e o paciente não recebeu tratamento com oseltamivir. O transplante transcorreu sem complicações no caso de INF B e houve falha de enxertia no paciente que apresentou HRV pré-transplante.

Dos 124 pacientes que apresentaram sintomas durante o seguimento, 19 (15,3%) tiveram diagnóstico de VR. No total da população estudada a taxa foi de 13,8% (19/138).

Dos 19 casos de VR identificados, 11 (57,9%) estavam internados e 8 (42,1%) estavam em seguimento ambulatorial no hospital-dia. Os VR identificados foram: RSV, HRV, INF B e co-infecção por INF A e B. A tabela 10 descreve a distribuição dos VR e a porcentagem no total dos casos positivos e no total dos pacientes estudados. O período da ocorrência dos VR apresentou mediana de 41 dias,

variando de 14 dias antes do TCTH até 1509 dias após o TCTH. Os pacientes diagnosticados com VR apresentaram complicações, sendo que 3 casos (16%) evoluíram para IRI.

**Tabela 10 – Distribuição dos VR nos receptores de TCTH (n= 19)**

| Tipo de VR | Nº | % dos positivos | % do total |
|------------|----|-----------------|------------|
|            |    | (N=19)          | (N=138)    |
| RSV        | 9  | 47,4            | 6,5        |
| INF B      | 4  | 21,1            | 2,9        |
| HRV        | 3  | 15,8            | 2,2        |
| hMPV       | 1  | 5,3             | 0,7        |
| INF A + B  | 1  | 5,3             | 0,7        |
| RSV e hMPV | 1  | 5,3             | 0,7        |

A tabela 11 descreve as características dos episódios de infecção por VR nos receptores de TCTH.

Tabela 11 - Características clínicas das infecções por VR em receptores de TCTH (grupo 1)

| No. | VR      | d+  | Sintomas                                                                                | Sexo | IRI | Estação | Transmissão | D base | Tipo TCTH |
|-----|---------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|---------|-------------|--------|-----------|
| 1.  | RSV     | 25  | Coriza                                                                                  | M    | S   | Outono  | H           | LLA    | AlóNR     |
|     | hMPV    | 129 | Febre, tosse seca, lacrimejamento, falta de ar                                          | M    | N   | Inverno | C           | LLA    | AlóNR     |
| 2.  | INF B   | 1   | Coriza, espirro, lacrimejamento                                                         | F    | N   | Outono  | C           | LMA    | AlóNR     |
| 3.  | HVR     | 18  | Febre, coriza, congestão nasal, tosse produtiva, lacrimejamento, espirro                | M    | N   | Inverno | H           | AAG    | AlóR      |
| 4.  | INF B   | -7  | Sem sintomas                                                                            | F    | N   | Outono  | C           | LMC    | AlóR      |
| 5.  | HVR     | 16  | Febre, coriza, espirros, tosse seca                                                     | F    | N   | Inverno | C           | LMA    | AlóR      |
| 6.  | RSV     | 697 | Febre, coriza, congestão nasal, cefaléia                                                | F    | N   | Outono  | C           | LMA    | AlóR      |
| 7.  | RSV     | 635 | Febre, lacrimejamento, dor de garganta, cefaléia, rouquidão, mialgia                    | M    | N   | Inverno | C           | AAG    | AlóR      |
| 8.  | INF B   | 236 | Febre, coriza, tosse seca, cefaléia, mialgia, chiado, comprometimento sinusal           | F    | S   | Inverno | C           | LMC    | AlóR      |
| 9.  | RSV     | 111 | Coriza, congestão nasal, tosse seca, lacrimejamento, rouquidão, comprometimento sinusal | M    | N   | Outono  | C           | AAG    | AlóR      |
| 10. | INF A/B | 82  | Febre, coriza, rouquidão, espirros, tosse seca                                          | M    | S   | Outono  | C           | LLA    | AlóR      |

## Continuação da Tabela 11

|     | RSV   | 41   | Coriza, congestão nasal, tosse seca, cefaléia                                                                                       | F | N | Outono  | C | LMA bif | AloR  |
|-----|-------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---------|---|---------|-------|
| 11. | INF B | 942  | Febre, congestão nasal, espirros, tosse produtiva, cefaléia, mialgia, dor de garganta, chiado, falta de ar, comprometimento sinusal | F | N | Inverno | C | LMC     | AloR  |
| 13. | RSV   | 1309 | Febre, coriza, espirro, tosse seca, dor de garganta                                                                                 | M | N | Outono  | C | LLA     | AloR  |
| 14. | RSV   | 36   | Coriza, congestão nasal, tosse seca, cefaléia                                                                                       | F | N | Outono  | H | MM      | Auto  |
| 15. | hMPV  | 1509 | Coriza, tosse seca                                                                                                                  | M | N | Outono  | C | LMC     | AloR  |
| 16. | RSV   | 96   | Coriza                                                                                                                              | M | N | Inverno | C | AAG     | AloNR |
| 17. | RSV   | 26   | Febre, coriza, congestão nasal, espirros, tosse seca, cefaléia e tosse produtiva                                                    | F | N | Inverno | H | LMA     | AloR  |
| 18. | HRV   | -14  | Sem sintomas                                                                                                                        | M | N | Inverno | C | AAS     | AloR  |
| 19. | RSV   | 9    | Febre, coriza, tosse seca, lacrimeamento, congestão nasal                                                                           | M | N | Inverno | H | LMA     | AloR  |

Na análise dos fatores associados ao diagnóstico dos VR apenas o número de visitas na busca ativa mostrou significância estatística, comprovando a eficácia desta estratégia (Tabela 12).

**Tabela 12 - Fatores associados ao diagnóstico de VR**

| Variável             |                 | Vírus respiratório |     | P     |
|----------------------|-----------------|--------------------|-----|-------|
|                      |                 | Pos                | Neg |       |
| Idade                | Até 29 anos     | 12                 | 57  | 0,21  |
|                      | ≥ 30 anos       | 07                 | 62  | 0,53  |
| Contato com crianças | Sim             | 05                 | 22  | 0,53  |
|                      | Não             | 13                 | 82  |       |
| Sexo                 | Masculino       | 11                 | 67  | 0,90  |
|                      | Feminino        | 08                 | 52  |       |
| Tipo de TCTH         | Alogênico       | 18                 | 108 | 0,48  |
|                      | Autólogo        | 01                 | 11  |       |
| Setor                | Ambulatório     | 08                 | 51  | 0,90  |
|                      | Internação      | 11                 | 68  |       |
| Condicionamento      | Com fludarabina | 03                 | 37  | 0,17  |
|                      | Outros          | 16                 | 82  |       |
| Número de visitas    | Até 33          | 04                 | 64  | 0,008 |
|                      | ≥ 34            | 15                 | 55  |       |

(Teste do  $\chi^2$  de Pearson)

A mediana do tempo de seguimento da coorte dos pacientes foi de 221 dias, ocorrendo em período mínimo de 13 dias e máximo de 2.487 dias. Durante o período de seguimento, 21 (15,2%) pacientes evoluíram a óbito.

Na análise multivariada dos fatores associados ao óbito do paciente apresentaram significância estatística os TCTH não aparentados. A medula óssea e o sangue periférico como fontes de CTH mostraram-se como fatores de proteção contra o óbito, assim conclui-se que em nosso centro os transplantes não aparentados de sangue de cordão umbilical e placentário representaram a maior causa para o óbito dos pacientes estudados nesse período. As infecções por VR não se relacionaram ao óbito do paciente no presente estudo (Tabela 13).

**Tabela 13. Análise multivariada dos fatores de risco associados ao óbito**

| Variável                | RR   | IC 95%       | p     |
|-------------------------|------|--------------|-------|
| TCTH alo não-aparentado | 6,65 | 1,8 – 24,6   | 0,005 |
| Fonte MO e CTP          | 0,07 | 0,007 – 0,77 | 0,030 |
| Recidiva                | 0,29 | 0,07 – 1,30  | 0,11  |

(RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança)

Frequência de viroses respiratórias em pacientes oncohematológicos. As infecções por VR ocorridas no grupo 2 foram descritas na tabela 14, tendo sido avaliados 325 pacientes. Neste grupo foram identificados 3 casos (0,9%) de pacientes que apresentaram sintomas respiratórios.

**Tabela 14 - Viroses respiratórias em pacientes oncohematológicos**

| <b>Caso</b> | <b>VR</b>      | <b>Sintomas</b>                                                     | <b>Sexo</b> | <b>Pneum</b> | <b>Estação</b> | <b>Transm</b> | <b>D Base</b> |
|-------------|----------------|---------------------------------------------------------------------|-------------|--------------|----------------|---------------|---------------|
| 1.          | <b>RSV</b>     | Febre, coriza,<br>congestão nasal,<br>tosse, cefaléia,<br>mialgia   | M           | Não          | Outono         | C             | LMA           |
| 2.          | <b>INF A</b>   | Febre, coriza,<br>congestão nasal,<br>tosse, cefaléia e<br>espirros | M           | Sim          | Outono         | C             | LLA           |
| 3.          | <b>INF A/B</b> | Febre, coriza,<br>congestão nasal,<br>lacrimejamento e<br>mialgia   | M           | Sim          | Inverno        | C             | LMA           |

*Frequência de viroses respiratórias nos funcionários e acompanhantes.* No total de 27 funcionários sintomáticos identificou-se seis casos (22,2%) de infecção por VR (Tabela 15).

O PIV só foi diagnosticado nesse grupo, em funcionário da UI-TMO ocasionando sintomas respiratórios importantes, tais como: coriza, mialgia, mal-estar geral, tosse e espirros, impossibilitando-o de realizar suas atividades. Após afastamento de três dias e diminuição dos sintomas respiratórios o colaborador retornou às suas atividades, porém não na assistência direta ao paciente, mantendo uso de avental, máscara cirúrgica e luvas.

**Tabela 15 - Viroses respiratórias em funcionários e acompanhantes**

| VR          | No. casos (%) | Estação   | Sexo | Setor       | Profissão    |
|-------------|---------------|-----------|------|-------------|--------------|
| <b>RSV</b>  | 1 (16,7)      | Outono    | F    | Amb – TCTH  | Tec. Enf     |
| <b>hMPV</b> | 2 (33,3)      | Outono    | M    | Amb – TCTH  | Tec. Enf     |
|             |               | Inverno   | M    | Hematologia | Tec. Enf     |
| <b>HRV</b>  | 2 (33,3)      | Inverno   | F    | UI-TCTH     | Doador       |
|             |               | Inverno   | F    | UI-TCTH     | Escriturário |
| <b>PIV</b>  | 1(16,7)       | Primavera | M    | UI-TCTH     | Enfermeiro   |

O risco de progressão da IRA para pneumonia foi maior entre os imunocomprometidos em comparação com o grupo 3, embora sem significância estatística ( $p=0,55$ ) (Tab 16).

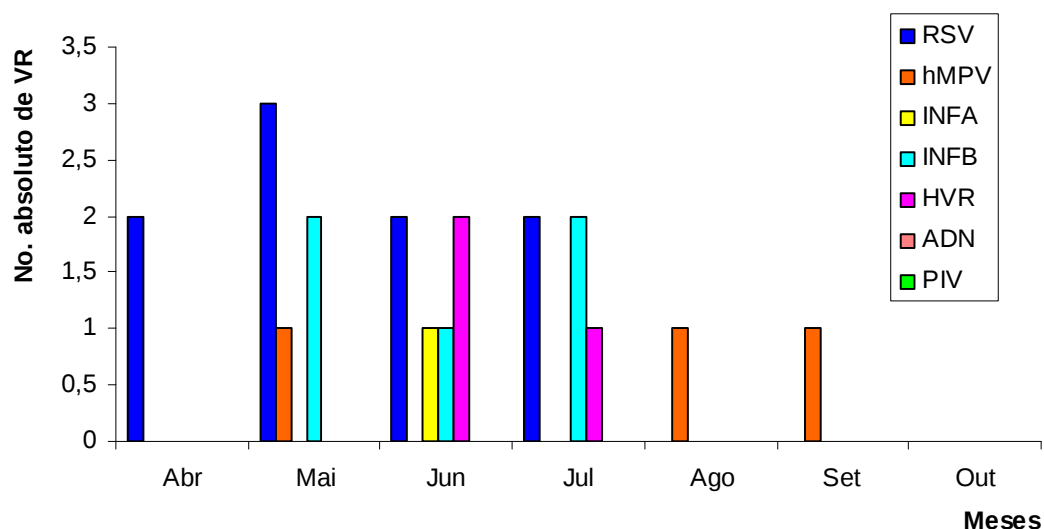
**Tabela 16 - Risco de progressão para pneumonia**

|                      | <i>Grupo 1</i> | <i>Grupo 2</i> | <i>Grupo 3</i> |
|----------------------|----------------|----------------|----------------|
| <b>Com pneumonia</b> | 03             | 02             | 0              |
| <b>Sem pneumonia</b> | 16             | 01             | 06             |
| <b>Total</b>         | 19             | 03             | 06             |

**Teste de Fisher (0,55)**

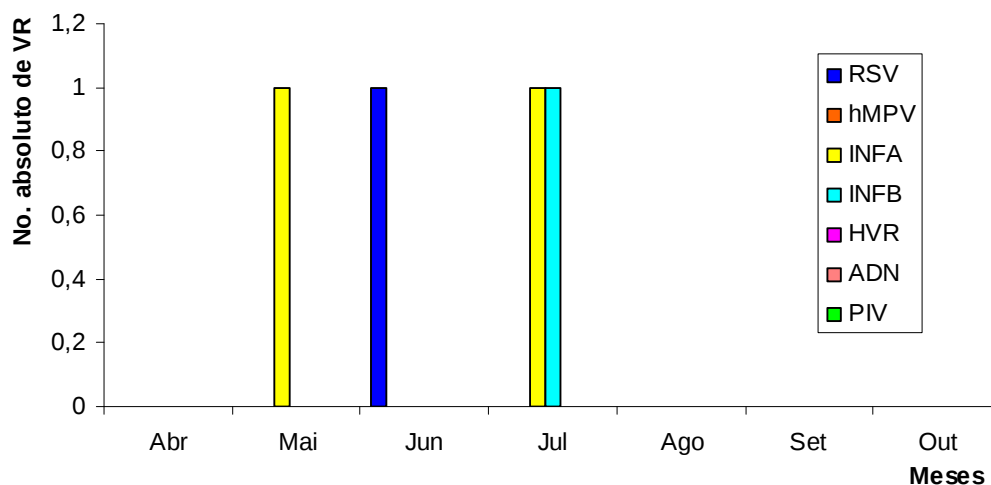
A distribuição sazonal dos VR nos três grupos estudados foi representada nas figuras 8, 9 e 10. Na figura 8 observou-se a ocorrência de RSV nos meses de abril, maio, junho e julho, ou seja, meses da estação outono e inverno. Nos meses de

maio, junho e julho houve a identificação de INF A e B. Em agosto e setembro identificou-se o vírus hMPV.



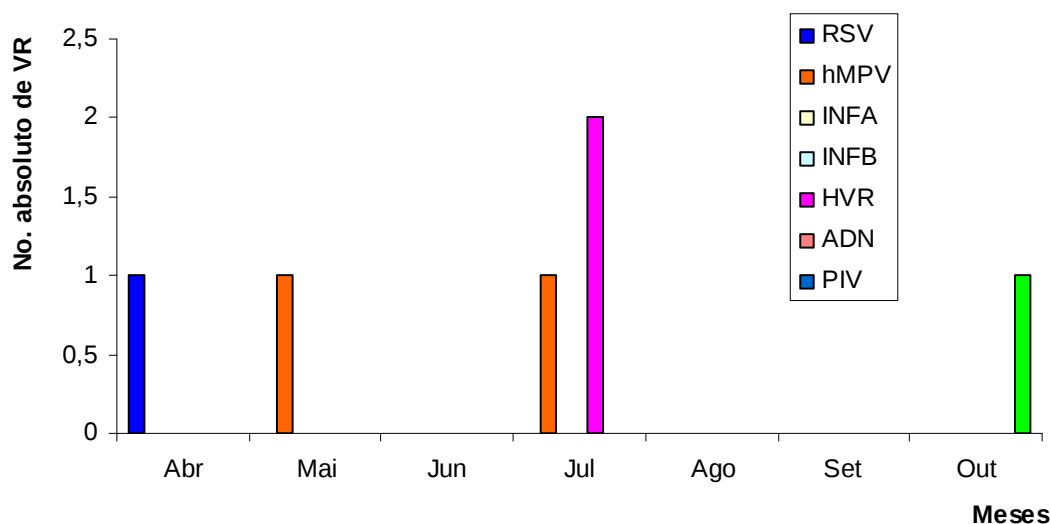
**Figura 8 - Distribuição sazonal dos VR – receptores de TCTH**

Entre os pacientes oncohematológicos observou-se a presença de vírus INF A e B nos meses de maio e julho, bem como o aparecimento de RSV em junho (Fig 9).



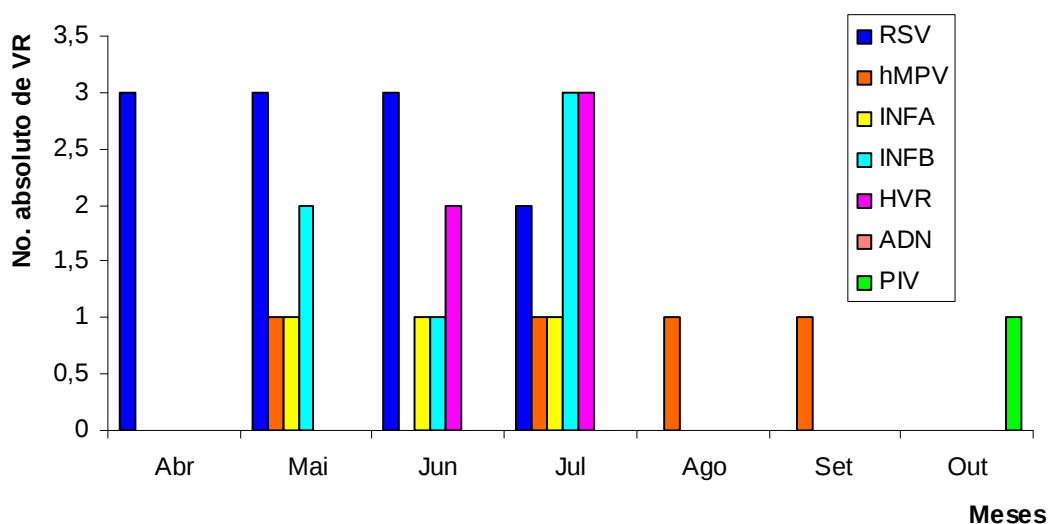
**Figura 9 - Distribuição sazonal dos VR - pacientes oncohematológicos**

A figura 10 mostra a sazonalidade dos VR no grupo 3.



**Figura 10 - Distribuição sazonal dos VR – funcionários e acompanhantes**

A sazonalidade dos VR estudados nos três grupos pode ser observada na figura 11. Observou-se que houve uma ocorrência maior de VR entre os meses de abril a julho em nossa região.



**Figura 11 - Sazonalidade dos VR nas populações estudadas**

Características da transmissão dos VR. Para avaliar o modo de aquisição da IVR foram analisados os 124 pacientes que apresentaram sintomas durante o seguimento. Em 17 pacientes (13,7%) desse grupo foi identificado VR, sendo que 9 pacientes estavam internados e 8 estavam em acompanhamento ambulatorial. Dos 9 pacientes internados, 5 adquiriram a infecção após o quinto dia da internação tendo sido, portanto caracterizados como transmissão intra-hospitalar ou seja, IVRH. Nos 4 pacientes restantes, o diagnóstico foi feito até o quinto dia após a internação e foram considerados como IVRC.

Desta forma, observamos 12 pacientes com IVRC (70,6%) e 5 pacientes com IVRH (29,4%).

Programa de Educação Continuada sobre Virose Respiratórias. Para marcar o início do programa de educação continuada foi realizado o *I Workshop sobre VR*. Participaram das palestras e das atividades práticas que ocorreram entre os dias 16 e 17 de abril de 2008, 102 profissionais pertencentes às unidades de TCTH, hematologia, quimioterapia, pediatria, enfermeiros coordenadores das demais unidades de internação do HAC, bem como profissionais de outras instituições de atendem pacientes oncohematológicos do interior de São Paulo (Tab 17).

**Tabela 17 - Participantes do workshop de VR (N=102)**

| <i><b>Profissional</b></i> | <i><b>Instituição</b></i>                        | <i><b>Nº participantes</b></i> |
|----------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------|
| Enfermeiros                | HAC                                              | 46                             |
| Enfermeiros                | Barretos e Ribeirão Preto                        | 18                             |
| Biólogos                   | HAC                                              | 02                             |
| Biomédicos                 | HAC                                              | 02                             |
| Nutricionista              | Barretos                                         | 01                             |
| Psicologia                 | Barretos                                         | 01                             |
| Assistentes Social         | HAC                                              | 02                             |
| Odontologia                | Ribeirão Preto                                   | 01                             |
| Médicos                    | HAC, Ribeirão Preto e Barretos                   | 16                             |
| Assistentes de governância | Casa de Apoio aos Pacientes Transplantados – HAC | 03                             |
| Pacientes e familiares     | Casa de Apoio aos Transplantados – HAC           | 10                             |

Foram ministradas aulas expositivas com duração de 20 minutos, utilizando-se recursos audiovisuais e atividades práticas demonstrativas envolvendo os participantes. Houve demonstração das técnicas de coleta de LN e ANF durante as atividades práticas. Após o Workshop de VR, foi mantida a rotina de distribuição dos folhetos educativos nas unidades de internação, ambulatório e casa de apoio aos receptores de TCTH.

Nas aulas, divididas em módulos, foram abordados os seguintes temas: Medidas de controle da transmissão: educação, prevenção e diagnóstico; vacinação do profissional de saúde; técnicas rápidas para diagnóstico das viroses respiratórias; VR em TCTH; imagens radiológicas e discussões de casos clínicos.

Houve reciclagem e treinamento dos funcionários responsáveis pelo diagnóstico laboratorial das IVR, com a implantação de novo kit de detecção por

IFD, composto de um *screening* com dupla marcação, que permite o diagnóstico direto e rápido do RSV.

No decorrer do evento houve grande integração entre os participantes, várias questões foram levantadas e discutidas proporcionando intensa atividade intelectual, conforme propósito inicial.

Durante os meses de fevereiro e março dos anos de 2007 e 2008 foram realizadas as campanhas de vacinação contra influenza no HAC, que atingiram índices de 96% e 99%, respectivamente. Em 2008 não foram vacinados somente os profissionais que relataram antecedentes alérgicos, porém foram atingidos índices de 96% de vacinação contra influenza entre os profissionais do HAC.

Todas as atividades foram realizadas com êxito, sendo este evento de grande importância para desenvolvimento do programa de educação continuada sobre viroses respiratórias.

## 6 DISCUSSÃO

O presente estudo forneceu informações relevantes sobre a incidência, sinais e sintomas e complicações relacionadas às infecções ocasionadas por VR entre os receptores de TCTH e pacientes imunocomprometidos.

Vários autores descrevem a epidemiologia destas infecções com incidência variando de 2,7% a 47% entre os receptores de TCTH (Kim et al., 2007). Em portadores de doenças oncohematológicas, os índices podem atingir até 48% conforme demonstra Martino et al. (2003).

Esta ampla variação de incidência descrita na literatura pode ser explicada por diferenças observadas ano a ano, dependendo da atividade de circulação dos vírus sazonalmente, da estratégia de identificação de casos empregada em cada centro de transplante, das técnicas diagnósticas utilizadas e da eficiência das medidas adotadas para o controle da transmissão.

No presente estudo, observamos incidência de 13,8% nos receptores de TCTH, 0,9% em pacientes oncohematológicos e de 22% em funcionários e acompanhantes imunocompetentes. A menor incidência encontrada entre os pacientes oncohematológicos reflete o curto período de observação em comparação com os transplantados. Além do mais, poucos casos de crianças internadas na enfermaria de Pediatria foram estudados, em decorrência do motivo principal das internações, que foi a complementação dos esquemas de quimioterapia. Este fato excluiu possíveis infecções por VR, visto que, para início dos esquemas, necessitou-se de uma avaliação criteriosa, não ocorrendo internação caso a criança apresentasse sintomas respiratórios, sendo o tratamento postergado.

*Busca ativa de sintomas respiratórios.* Embora muitos estudos sobre viroses respiratórias em receptores de TCTH tenham sido publicados, há um número limitado de estudos prospectivos e de coorte, com seguimento durante todo o ano e em anos consecutivos. Mais raros são aqueles incluindo pacientes em regime ambulatorial, especialmente com busca ativa de sintomas respiratórios, pela dificuldade logística em realizar as visitas em pacientes que retornaram às

respectivas cidades de origem. Desta forma há uma problemática na realização do diagnóstico dos VR de forma eficaz e precoce.

Neste estudo a busca ativa foi realizada duas vezes na semana, necessitando de um enfermeiro para questionar receptores de TCTH, seus acompanhantes, familiares e os profissionais de saúde, valorizando os sintomas respiratórios. Segundo as recentes orientações internacionais, é aconselhável a realização de vigilância de sinais e sintomas respiratórios, investigando tanto IRS como IRI, para os receptores em fase pré-TCTH. Outro aspecto importante da atividade do enfermeiro neste processo de busca ativa ocorre durante o contato com o paciente, pois há uma interação que favorece o processo educativo com ênfase no autocuidado e valorização dos sintomas respiratórios para o diagnóstico precoce (Tomblyn et al., 2009).

Foi observado aumento no número de amostras de LN e ANF coletadas de abril a outubro de 2008 (400 amostras), comparado com o mesmo período de 2007 (95 amostras), em decorrência da implantação da busca ativa de sintomas respiratórios neste centro transplantador. O aumento das coletas refletiu-se de imediato no aumento dos diagnósticos de VR. Em 2007, apenas um caso de RSV foi diagnosticado durante todo o ano (dados não mostrados), enquanto que em 2008, dez casos foram identificados entre abril e outubro.

A utilização de técnicas mais sensíveis e abrangendo maior número de VRs também favoreceram os resultados encontrados. No seguimento desta coorte foram realizados testes rápidos por IFD que permitiram a identificação rápida de 16 VR. Após o processamento das amostras por PCR e PCR em tempo real, foram identificados, em um segundo momento, mais 13 VR em outros pacientes. Em três casos identificou-se co-infecção durante o mesmo episódio.

Roghamann et al. (2003) investigaram prospectivamente uma coorte de receptores de TCTH em seguimento ambulatorial durante quatro meses. Houve busca ativa de sintomas, em semanas alternadas até o final da estação dos VR, por meio de breve questionário, coleta de ANF e imagem radiográfica de tórax dos indivíduos sintomáticos durante o episódio, com o propósito de definir a ocorrência de IRS ou IRI. Identificaram em 37 episódios de infecção por VR: dois episódios de RSV, dois de INF B e um de PIV-3 por meio de cultura viral e shell-vial (14%) e nove episódios de RSV, três de INF B, um de INF A, cinco de PIV-3 e dois de picornavírus

por PCR-RT (54%). Os pacientes que evoluíram para IRI necessitaram de hospitalização (Roghmann 2003).

O estudo de Roghmann et al. (2003) demonstra claramente a importância da utilização de técnicas com grande sensibilidade e especificidade no aprimoramento do diagnóstico dos VR, evidenciando um aumento de cerca de quatro vezes na detecção dos VR que circulam com maior frequência anualmente.

Em estudo retrospectivo foram analisadas por PCR amostras armazenadas de lavado broncoalveolar de 43 indivíduos adultos portadores de doença hematológica. Foram identificados nove VR (19%) em amostras de oito pacientes, e utilizando-se a PCR houve aumento na identificação, pois foram identificados mais 8 (39%) VR em outros 7 pacientes (van Elden et al., 2002).

Da mesma forma, o uso de técnicas sensíveis é fundamental na confirmação de pneumonia por VR. Em receptores de TCTH com tomografia de tórax evidenciando pneumonia e com coleta de lavado broncoalveolar, van Kraaij et al. (2005) diagnosticaram etiologia viral em 9% e 73% dos casos utilizando técnicas virológicas clássicas ou PCR, respectivamente.

*Frequência de VR em assintomáticos.* Embora alguns estudos de vigilância viral tenham sido realizados anteriormente (Ghosh et al., 1999; Roghmann et al., 2003), há poucos dados na literatura com relação a investigação em indivíduos assintomáticos.

Este fato pode contribuir para a não identificação de VR na fase pré-TCTH, fazendo com que pacientes recebam regimes de condicionamento infectados, o que pode ter consequências durante o período pós-transplante imediato e repercutir na sobrevivência desses pacientes, como acontece nos casos de infecção pelo RSV. O adiamento do TCTH tem sido recomendado nessas situações com risco mínimo de progressão da doença de base (Peck et al., 2004; Tomblyn et al., 2009).

No presente estudo, dois dos 62 receptores de TCTH (3,2%) que foram investigados na triagem à admissão apresentaram infecção assintomática por VR, sendo um INF B e outro HRV. Em ambos os casos, o diagnóstico foi feito por PCR em tempo real realizado posteriormente e, portanto nenhuma atitude foi tomada no momento da infecção. Apesar de não ter sido adiado o TCTH, não houve progressão para pneumonia em ambos os casos. Observamos falha de enxertia no paciente que apresentou infecção pelo HRV, porém não há dados suficientes para atribuímos essa falha ao HRV. Segundo Ghosh et al. (1999) infecções por HVR podem levar a

doença respiratória e morte em pacientes com imunossupressão severa, podendo estar relacionado a presença de outros patógenos (Ison et al., 2003). Estudos de vigilância para identificação de HRV por PCR-RT estão em curso a fim de definir mais precisamente o impacto entre receptores de TCTH (Boeckh, 2008).

A baixa frequência de detecção de VR em indivíduos assintomáticos (3,2%) encontrada no presente estudo sugere que a política de triagem de assintomáticos, talvez, não se justifique frente ao seu custo. Estudos prospectivos e com metodologia apropriada são necessários para avaliar o custo-benefício da triagem à admissão em indivíduos assintomáticos. Outros autores observaram resultados semelhantes. No estudo de Peck et al. (2007), apenas o PIV foi identificado em receptores de TCTH assintomáticos.

Dada a maior frequência, grande morbidade e maior previsibilidade de ocorrência do RSV na nossa região (de abril a setembro) optamos, a partir desses resultados, por restringir a triagem de assintomáticos neste centro transplantador apenas durante o período de maior circulação do RSV.

Frequência de VR em sintomáticos. Entre os 124 receptores de TCTH que apresentaram sintomas respiratórios foram identificados 19 casos de VR (15,3%), sendo o RSV o VR mais frequente, identificado em 10 pacientes (6,5%). A literatura descreve incidências de RSV que variam de 5% a 9%. Em artigo recente de revisão, Kim et al. (2007) descrevem incidência de 8,7% de RSV em receptores de TCTH. Outro estudo incluindo 343 casos de IRS em pacientes com doenças hematológicas e receptores de TCTH revela uma frequência maior de RSV (31%) (Chemaly et al., 2006). Em estudo realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, identificou-se 15,1% de RSV em receptores de TCTH (Machado et al., 2003).

Em estudo prospectivo de dois anos realizado em Barcelona, entre portadores de doenças hematológicas com IRS, o RSV aparece como segundo tipo viral mais comum, tendo sido identificado em 14 (0,09%) dos 75 episódios de total de 157 episódios de sintomas respiratórios numa coorte de 130 portadores de doença hematológica (52 receptores de TCTH) (Martino et al., 2003).

Na presente série, apenas um dos 10 pacientes com RSV (10%) apresentou pneumonia. A infecção pelo RSV nesse grupo ocorreu entre os dias 9 e 1309 pós-TCTH, com mediana de 68,5 dias. A duração da excreção variou de 2 a 8 dias. Este dado é de grande interesse uma vez que favorece a manutenção da cadeia de

transmissão intra-hospitalar. Observamos em nosso estudo que 40% dos casos de RSV em receptores de TCTH foram de transmissão nosocomial. Em estudo recente, Machado et al. (2008), demonstraram a transmissão cruzada do RSV em hospital-dia, através da caracterização molecular das cepas de RSV isoladas.

Esses dados enfatizam a importância da educação continuada de profissionais de saúde e familiares para melhorar a adesão às rotinas de controle da transmissão.

Dois casos apresentaram RSV antes da enxertia. Um caso no d+25, ocorrendo pega de neutrófilos somente no d+39, e evolução para pneumonia. Esse paciente foi tratado com ribavirina inalatória com melhora progressiva do quadro da IRS e IRI. No outro caso houve diagnóstico no d+9, porém o paciente mostrava aumento progressivo do número de leucócitos, portanto optou-se em não realizar tratamento com ribavirina inalatória. Não houve progressão para IRI, a enxertia ocorreu no d+12 e o paciente recebeu alta posteriormente sem maiores complicações.

Com relação ao INF B, foram identificados cinco casos (4% no total dos sintomáticos), o segundo na distribuição geral entre os receptores de TCTH. Um paciente apresentou co-infecção com o INF A. Dados da literatura descrevem incidência variando de 9,4% a 47% entre pacientes com sintomas respiratórios ou de 1,3% no total de receptores de TCTH (Kim et al., 2007, Machado et al., 2004, RABONI et al., 2003). Pneumonia por influenza foi diagnosticada em dois pacientes (40%) em nosso estudo, um por INF B e no outro caso foi identificada co-infecção pelos INF A e B. Todos os pacientes receberam dez dias de tratamento com oseltamivir (75 mg 12/12 h), tendo sido mantidos em isolamento para precaução de gotículas, foram avaliados clinicamente e radiograficamente, até desaparecimento dos sintomas e negativação das amostras de LN.

Chemaly et al. (2006) determinou a ocorrência de pneumonia por VR de acordo uso ou não de terapia. Foi observado que no grupo de 112 pacientes com diagnóstico de INF, 41 foram tratados com oseltamivir. Destes quatro (10%) evoluíram para IRI. Nos 71 pacientes restantes que não trataram, 30 (42%) evoluíram para pneumonia (Chemaly et al. 2006).

O tratamento precoce com inibidores de neuraminidase pode prevenir a evolução para IRI, inibindo a replicação viral (Nichols, et al., 2004, Machado et al., 2004). Frente aos dados da literatura, a taxa de pneumonia por INF em nossos pacientes foi alta (40%), considerando que todos foram tratados. Uma possível explicação para isso é a demora para introdução do medicamento após o início dos

sintomas, já que dois desses pacientes estavam em acompanhamento ambulatorial quando os sintomas foram detectados. Maior eficácia do medicamento é obtida se introduzido nas primeiras 48h do início dos sintomas (Hayden et al., 1996; Hayden, 1997). Outra possibilidade é que a pneumonia tenha outra etiologia associada que não foi detectada já que não foi feito o lavado broncoalveolar ou biópsia pulmonar confirmatória. Superinfecções são comuns em pacientes intensamente imunocomprometidos.

Martino et al.(2003), em estudo conduzido em portadores de doenças hematológicas, detectaram o INF A em 56 dos 157 episódios, sendo o mais comum entre os tipos virais estudados. Os autores encontraram co-infecção de INF A e INF B em 1 caso (0,7%), semelhante ao observado no presente estudo entre os receptores de TCTH sintomáticos (0,8%). Porém, foi descrito por Machado et al. (2003) incidência de 4,4 % entre receptores de TCTH com sintomas respiratórios presentes (Machado et al., 2003).

Com relação aos demais VR, chamou atenção a não identificação do PIV nos receptores de TCTH e nos pacientes oncohematológicos. Em nosso estudo, este VR foi detectado apenas por IFD, que é uma técnica menos sensível do que a PCR. É possível que um maior número de casos de PIV tivesse sido encontrado caso a PCR fosse a técnica de escolha.

HRV e hMPV foram identificados em 2,4% e 1,6% dos receptores de TCTH sintomáticos, respectivamente. A incidência de hMPV no hemisfério norte é descrita entre 3 a 5 % (Kim et al., 2007; Peck et al.,2007). No Brasil, Oliveira et al (2008), relataram incidência de 7,2%.

Não observamos pneumonia nos três receptores de TCTH que apresentaram IRS por HRV e nos dois pacientes com hMPV, embora falha da enxertia tenha sido documentada em um caso de HRV, que foi diagnosticado antes do início do condicionamento. Estudos descrevem ocorrência de IRS, IRI progressiva levando a choque séptico e hipotensão, falência respiratória e hemorragia pulmonar (Englund, et al., 2006; Boeckh, 2008; Oliveira et al., 2008). Índices de até 12,5% de mortalidade tem sido descritos em infecções pelo hMPV nesse cenário (Kim et al., 2007).

Com relação aos fatores associados ao diagnóstico de VR, a análise univariada demonstrou que apenas o maior número de visitas se associou de modo significativo

com a detecção de VR. Não há dados na literatura avaliando o impacto da busca ativa no diagnóstico de VR nessa população.

Transmissão intra-hospitalar de VR. A circulação de VR entre a comunidade e o hospital pode ser evidenciada pelo diagnóstico de VR no grupo 3, mais freqüentemente identificados em profissionais de saúde (70,3%) sintomáticos do centro transplantador. Esse dado exemplifica o risco da transmissão intra-hospitalar dos VR, mediada pelos profissionais de saúde e acompanhantes, uma vez que o receptor de TCTH internado só tem contato com essas pessoas.

Embora a transmissão intra-hospitalar tenha sido observada no presente estudo, de acordo com os critérios estabelecidos, não foi realizada a caracterização molecular das estirpes virais, para comprovação de infecção cruzada.

Quanto à sazonalidade geral das populações estudadas (figura 4), houve predominância dos VR nos meses do outono e inverno. A estação dos VR pode variar de acordo com a região e com os métodos diagnósticos mais específicos (Fox, 2007). Assim, torna-se fundamental conhecer a epidemiologia local dos VR para que o centro transplantador implante medidas de controle efetivas.

Programa de Educação Continuada sobre Virose Respiratórias. Segundo Haddad (2007), os processos educativos devem ser flexíveis e adaptados ao desenvolvimento da sociedade. Para que o presente estudo pudesse ser realizado foi necessário o desenvolvimento de um programa de educação continuada sobre as viroses respiratórias.

O workshop sobre os VR objetivou o conhecimento sobre o tema por parte da equipe do centro transplantador e de toda a instituição em que está inserida (HAC), garantindo maior adesão às rotinas estabelecidas.

Medidas de controle da transmissão dos VR são importantes e devem fazer parte da rotina da instituição para sua maior eficácia, dentre elas a higienização das mãos através da lavagem de mãos e/ou uso de álcool-gel, o diagnóstico rápido e sensível dos VR, o isolamento de contato e/ou respiratório dos pacientes infectados, e a educação em saúde de familiares e pacientes (Martino et al., 2005; Chemaly et al., 2006; Kim et al., 2007; Machado et al., 2008; Tomblyn et al. 2009). Outra medida não farmacológica que pode auxiliar no controle da transmissão dos VR inclui o uso de máscara por pacientes, profissionais de saúde e familiares sintomáticos (Raad, 1997; MacIntyre et al., 2009).

A educação em saúde promove o desenvolvimento de capacidades individuais e coletivas visando à melhoria da qualidade de vida, enfatizando não apenas os processos de intervenção durante a doença, mas focando o indivíduo e a coletividade, integrando os aspectos orgânicos, sociais, econômicos e culturais (Pereira, 2003).

O processo educativo foi estabelecido a partir do contexto onde estavam inseridos os indivíduos do estudo, observando-se a realidade da instituição. Desta maneira, as ações para a educação em saúde foram criadas a partir de uma demanda decorrente de problemas surgidos no dia a dia do centro transplantador. A programação do workshop levou em conta a flexibilidade e abrangência de todos os participantes, garantindo o sucesso do evento.

## 7 CONCLUSÕES

1. A triagem à admissão identificou VR em 3,2% dos candidatos a TCTH assintomáticos. RSV não foi diagnosticado nesses casos.
2. A busca ativa aumentou 4,3 vezes o número de amostras coletadas, favorecendo o diagnóstico dos VR. O maior número de visitas na busca aos sintomas mostrou associação significativa com o diagnóstico de VR.
3. Progressão para pneumonia foi observada com maior frequência nas infecções pelos vírus da influenza.
4. A detecção de VR em profissionais de saúde, acompanhantes e pacientes ambulatoriais evidenciou a circulação dos VR da comunidade em ambiente hospitalar. Estes indivíduos podem representar uma fonte de infecção para os pacientes internados.
5. A transmissão intra-hospitalar foi observada em 26,3% dos casos de infecção por VR.
6. O programa de educação continuada foi um facilitador na implantação das medidas de controle da transmissão dos VR na Instituição como um todo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Azevedo W, Ribeiro MCC. Fontes de células tronco hematopoéticas para transplantes. *Medicina* 2000 out/dez; 33: 381-389

Bernard J, Bessis M. *Hematologia Fundamental*. 9ª ed. Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica Ltda; 2000.

Boeckh M. Other viruses after hematopoietic cell transplantation. In: Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 3rd edn (eds KG Blume, SJ Forman, FR Appelbaum) p 757-768. Blackwell Publishing, Oxford, UK; 2004.

Boeckh M, Englund J, Li Y, Miller C, Cross A, Fernandez H, et al. Randomized controlled multicenter trial of aerosolized ribavirin for respiratory syncytial virus upper respiratory tract infection in hematopoietic cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2007 Jan 15;44(2):245-9.

Boeckh, M. The challenge of respiratory virus infections in hematopoietic cell transplant recipients. *British Journal of Haematology* 2008; 143:455-467

Bowden RA. Respiratory virus infections after marrow transplant: the Fred Hutchinson Cancer Research Center experience. *Am J Med* 1997; 102: 27–30.

Bredius RGM, Templeton KE, Scheltinga SA, Claas ECJ, Kroes ACM, Vossen JM. Prospective study of respiratory viral infections in pediatric hematopoietic stem cell transplantation patients. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 518-22.

Bruno B, Gooley T, Hackman RC, Davis C, Corey L, Boeckh M. Adenovirus infection in hematopoietic stem cell transplantation: effect of ganciclovir and impact on survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9:341-52

Care PA, van den Hoogen BG, Chakrabari S, Fegan CD, Osterhaus AD. Human metapneumovirus in a haematopoietic stem cell transplant recipient with fatal lower respiratory tract disease. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:309-10.

Centers for Disease Control and Prevention. Infectious Diseases Society of America. American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 6:659-713

Chemaly RF, Ghosh S, Bodey GP, Rohatgi N, Safdar A, Keating M et al. Respiratory Viral Infections in Adults Respiratory Viral Infections in Adults With Hematologic Malignancies and Human Stem Cell Transplantation Recipients: A Retrospective Study at a Major Cancer Center. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85: 278-87

Chuang YY, Chiu CH, Wong KS, Huang JG, Huang YC, Chang LY et al. Severe adenovirus infection in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36:37-40

Cintra AO, Owa MA, Machado AA, Cervi MC, Figueiredo LTM, Rocha GM et al. Occurrence and severity of infections caused by subgroup A and B respiratory syncytial virus in children in southeast Brasil. *J Med Virol* 2001, 65:408-12.

Collins PL, Chanok RM, Murphy BR. Respiratory syncytial virus. In: Knipe RM, Howley PM, editors. *Fields Virology* (book on CD-ROM), 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins, 2001: 1443-85

Cox NJ, Subbarao K. Influenza *Lancet* 1999;354(9186):1277-82.

Debiaggi M, Canducci F, Sampaolo M, Marinozzi MC, Parea M, Terulla C et al. Persistent symptomless human metapneumovirus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *J. Infect Dis* 2006; 194:474-78

- Deffernez C, Wunderli W, Thomas Y, Yerly S, Perrin L, Kaiser L. Amplicon Sequencing and Improved Detection of Human Rhinovirus in Respiratory Samples J Clin Microbiol. 2004 Jul;42(7):3212-8. Erratum in: J Clin Microbiol. 2005 Jul;43(7):3593
- Engelhard,D.; Nagler,A.; Hardan,I.; Morag,A.; Aker,M.; Baciú,H.; Strauss,N.; Parag,G.; Naparstek,E.; Ravid,Z et al. Antibody response to a two-dose regimen of influenza vaccine in allogeneic T cell-depleted and autologous BMT recipients. Bone Marrow Transplant. 1993 Jan;11(1):1-5.
- Englund JA, Piedra PA, Jewell A, Patel K, Baxter B, Whimbley E. Rapid Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus Infections in Immunocompromised Adults. J Clin Microbiol 1996; 34(7):1649-53.
- Englund J, Boeckh M, Kuyppers, Nichols G, Hackman RC, Morrow R J et al. Brief Communication: Fatal Human Metapneumovirus Infection in Stem Cell Transplant Recipients. Ann Intern Med 2006; 144(5): 344-49
- Erard V, Chien J W, Kim HW, Nichols WG, Flowers ME, Martin PJ et al. Airflow decline after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: The role of community respiratory viruses. The journal of infectious diseases 2006; 193:1619-25.
- European School of Haematology. Haematopoietic Stem Cell Transplantation. 5<sup>th</sup> edition. França: Forum Service Editore; 2008.
- Haddad, S. A. Educação Continuada e as Políticas do Brasil. Revista de Educação de Jovens e Adultos. 2007; 1: 1-108.
- Fox, JD. Respiratory virus surveillance and outbreak investigation. J Clin Virol 2007; 40 (1):24-30.

Ghosh S, Champlin R, Couch R, Englund J, Raad I, Malik S et al. Rhinovirus Infections in Myelosuppressed Adult Blood and Marrow Transplant Recipients. *Clin Inf Diseases* 1999;29:528-32.

Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001, 344: 1917-28.

Hannoun, CB. Tumova, and the European Scientific Working Group on Influenza Survey on influenza laboratory diagnostic and surveillance methods in Europe. *Eur J Epidemiol* 2000;16: 217-22.

Harrington RD, Hooton TM, Hackman RC et al. An outbreak of respiratory syncytial virus in a bone marrow transplant center. *J Infect Dis* 1992; 165: 987–93.

Hayden FG, Treanor JJ, Betts RF, Lobo M, Esinhart JD, Hussey EK. Safety and efficacy of the neuraminidase inhibitor GG 167 in experimental human influenza. *JAMA* 1996; 275: 295-99.

Hayden FG. Prevention and treatment of influenza in immunocompromised patients. *Am J Med* 1997;102 (3A): 55-60.

Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, Lobo M, Betts RF, Miller M, Kinnersley N, Mills RG et al. Use of the oral neuraminidase inhibitor Oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA* 1999; 282:1240-46.

Heikkinen T, Marttila J, Salmi AA, Ruuskanen O. Nasal Swab versus Nasopharyngeal Aspirate for Isolation of Respiratory Viruses. *J Clin Microbiol* 2002; 40(11):4337-39.

Hein N, Santos NC, Cacharro AL, Lopes CDLBC, Gomes MCS, Durigon EL, Gilio AE et al. A coleta simultânea de swab nasal e do aspirado de nasofaringe para pesquisa de vírus respiratórios em crianças hospitalizadas. *Pediatrics* 2003; 25(3):84-90.

Hoffman J A, Shah AJ, Ross LA, Kapoor N. Adenoviral infections and a prospective trial of cidofovir in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7:388-94

Hong JY, Lee HJ, Piedra P, Park KH, Koh YY, Kim WS. Lower respiratory tract infections due to adenovirus in hospitalized Korean children: epidemiology, clinical features, and prognosis. *Clin Infect Dis* 2001;32:1423-29

Ison MG, Hayden FG, Kaiser L, Corey L, Boeckh M. Rhinovirus infections in hematopoietic stem cell transplant recipients with pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003;36:1139-43

Kim YJ, Boeckh M, Englund JA. Community respiratory virus infections in immunocompromised patients: hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients, and individuals with human immunodeficiency virus infection. *Semin Respir Crit Care Med* 2007 Apr;28(2):222-42.

Kuypers J, Campbell AP, Cent A, Corey L, Boeckh M. Comparison of conventional and molecular detection of respiratory viruses in hematopoietic cell transplant recipients. *Transplant Infectious Disease* 2009; 11:298-303.

Ljungman P, Ward KN, Crooks BNA, Parker A, Martino R, Shaw PJ et al. Respiratory virus infections after stem cell transplantation: a prospective study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2001; 28:479-84.

Lovato, LT, Brum MCS, Alves SH. Viroses respiratórias emergentes: os vírus e seu diagnóstico. *RBAC* 2007; 39(3):169-73

Luckesi, CC. Filosofia da Educação. Cortez Editora: São Paulo;1994

Machado AF, Sallum, Boas LSV, Tateno AF, Machado CM. Molecular Characterization of Strains of Respiratory Syncytial Virus Identified in a Hematopoietic Stem Cell Transplant Outpatient Unit Over 2 Years: Community or Nosocomial Infection? *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1348-55.

Machado CM, Boas LS, Mendes AV, Santos MF, Rocha IF, Sturaro D et al. Low mortality rates related to respiratory virus infections after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003 Apr;31(8):695-700.

Machado CM, Boas LSV, Mendes AVA, Rocha IF, Sturaro D, Dulley FL et al. Use of Oseltamivir to control influenza complications after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2004;34:111-4.

Machado CM, Cardoso MR, da Rocha IF, Boas LS, Dulley FL, Pannuti CS. The benefit of influenza vaccination after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Nov;36(10):897-900.

Malcolm E, Arruda E, Hayden FG, Kaiser L. Clinical features of patients with acute respiratory illness and rhinovirus in their bronchoalveolar lavages. *J Clin Virol* 2001;21:9-16

Martino R, Ramila E, Rabella N, Muñoz JM, Peyret M, Portos JM et al. Respiratory Virus Infections in Adults with Hematologic Malignancies: a Prospective Study. *Clin Infect Dis* 2003, 36: 1-8

Martino R, Porras RP, Rabella N, Williams JV, Rámila E, Margall N et al. Prospective Study of the Incidence, Clinical Features, and Outcomes of Symptomatic Upper and Lower Respiratory Tract Infections by Respiratory Viruses in Adult Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplants for Hematologic Malignancies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2005; 11: 781-96

Macfarlane P, Denham J, Assous J, Hugles C. RSV testing in bronchiolitis: which nasal sampling method is best? *Arch Dis Child* 2005; 90:634-5.

MacIntyre CR, Cauchemez S, Dwyer DE, Seale H, Cheung, Browne G P et al. Face Mask Use and Control of Respiratory Virus Transmission in Holseholds. *Emerging Infectious Diseases* 2009;15(2):233-4

McIntosh K, Halonen P, Ruuskanen O. Report of workshop on respiratory viral infections: Epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 1993, 16: 151-64

Mendell GL, Bennett JEB, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. USA: Churchill Livingstone; 2000.

Murphy BR, Webster RG. Orthomyxoviruses. In: Fields BK, Knipe DM, Howley PM, editors. *Virology*. 3rd ed. Philadelphia, USA: Raven Pub; 1996.

Nascimento JP, Siqueira MM, Sutmoller F, Krawczuk MM, Farias V, Ferreira V et al. Longitudinal study of acute respiratory diseases in Rio de Janeiro: occurrence of respiratory viruses during four consecutive years. *Rev Inst Med trop São Paulo* 1991; 33: 287–96.

Nichols WG, Co Corey L, Gooley T, Davis C, Bo Boeckh M. Parainfluenza influenza virus infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, response to antiviral therapy, and effect on transplant ant outcome. *Blood* 2001;98:573–8

Nichols WG, Erdman DD, Han A, Zukerman C, Corey L, Boeckh M. Prolonged outbreak of human parainfluenza virus 3 infection in a stem cell transplant outpatient department: insights from molecular epidemiologic analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2004 Jan;10(1):58-64.

Oliveira RR, Machado AF, Tateno AF, Vilas Boas LS, Panuuti CS, Machado CM. Frequency of human metapneumovirus infection in hematopoietic SCT recipients during 3 consecutive years. *Bone Marrow Transplantation* 2008; 42:265–9

Ortega ET 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.

Peck AJ, Corey L, Boeckh M. Pretransplantation respiratory syncytial virus infection: impact of a strategy to delay transplantation. Clin Infect Dis 2004 Sep 1;39(5):673-80.

Peck AJ, Englund J, Kuypers J, Guthrie KA, Corey L, Morrow R et al. Respiratory virus infection among hematopoietic cell transplant recipients: evidence for asymptomatic parainfluenza virus infection. Blood 2007; 110(5):1681-88.

Peltola V, Ruuskanen O. Respiratory Viral Infections in Developing Countries: Common, Severe, and Unrecognized. Clin Inf Diseases 2008 jan;46(1):58-60.

Pereira, ALF. As tendências pedagógicas e a prática educativa nas ciências da saúde. Cad. Saúde Pública 2003 set-out; 19 (5):1527-34.

Pollard AJ; Dobson SR. Emerging infectious diseases in the 21st century. Curr. Opin Infect. Dis 2000; 13:265-75.

Psarras S, Papadopoulos NG, Johnston SL. Pathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis-related wheezing. Paediatr Respir Rev. 2004;5 Suppl A:S179-84.

Raad I, Abbas J, Whimbley E. Infection control of nosocomial respiratory viral disease in the immunocompromised host. 1997 mar; 102(3A):48-52; discussion 53-4.

Raboni SM, Nogueira MB, Tsuchiya LR, Takahashi GA, Pereira LA, Pasquini R, et al. Respiratory tract viral infections in bone marrow transplant patients. Transplantation 2003 Jul;76(1):142-6.

Reis AD, Fink MC, Machado CM, Paz J de P Jr, Oliveira RR, Tatenó AF, Machado AF, Cardoso MR, Pannuti CS; CHIADO and RDGV/FAPESP Research Groups. Comparison of direct immunofluorescence, conventional cell culture and polymerase chain reaction techniques for detecting respiratory syncytial virus in nasopharyngeal aspirates from infants. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2008 Jan-Feb;50(1):37-40.

Roghmann M, Ball K, Erdman D, Lovchik J, Anderson LJ, Edelman R. Active surveillance for respiratory virus infections in adults who have undergone bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2003;32:1085-88.

Runde V, Ross S, Trenchel R, Lagemann E, Basu O, Renzing-Köhler K et al. Adenoviral infection after allogeneic stem cell transplantation (SCT): report on 130 patient from a single SCT unit involved in a prospective multicenter surveillance study. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28:51-57

Santos A.C.F., Perilio L., Zerbinati RM, Oliveira M., Colturato VR, Souza MP, et al. Respiratory symptom surveillance to optimize the detection of community respiratory virus in hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients: preliminary results. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43(S1): S63-S64.

Santos NSO, Romanos MTV, Wigg MD. *Introdução a virologia humana*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.

Saviane. D. *Escola e Democracia*. 6a Ed. São Paulo: Cortez Editora; 1985.

Schiffer JT, Kirby K, Sandmaier B, Storb R, Corey L, Boeckh, M. Timing and severity of community acquired respiratory virus infections after myeloablative versus non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2009;94(8):1101-08.

Smith NM, Bresee JS, Shay DK, Uyeki TM, Cox NJ, Strikas RA. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-10):1-42

Taylor GS, Vipond IB, Caul EO. Molecular epidemiology of outbreak of respiratory syncytial virus within bone marrow transplantation unit. *J Clin Microbiol* 2001;39(2):801-3.

Thomas ED, Blume KG, Forman SJ: Hematopoietic Cell transplantation, 2<sup>nd</sup> Edition. Boston: Blackwele Science; 1999.

Tomblyn M, Chiller T, Hermann E, Gress R, Seojiwitz K, Storek J et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009 Jun 15: 1143-1238

Tyndall A, Passweg J, Gratwohl A. Hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2001. 60: 702-07

van den Hoogen BG, Besterbroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA et al. Analysis of the genomic sequence of a human metapneumovirus. *Virology* 2002; 295:119–32.

van Elden LJ, Nijhuis M, Schipper P, Schuurman R, van Loon AM. Simultaneous Detection of Influenza Viruses A and B Using Real-Time Quantitative PCR *J Clin Microbiol* 2001 Jan;39 (1):196–200

van Elden LJ, van Kraaij MG, Nijhuis M, Hendriksen KA, Dekker AW, Rozenberg-Arska M, et al. Polymerase chain reaction is more sensitive than viral culture and antigen testing for the detection of respiratory viruses in adults with hematological cancer and pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2002 Jan ;34(2):177-83.

van Kraaij, MGJ, van Elden LJR, van Loon AM, Hendriksen KAW, Laterveer L, Dekker AW et al. Frequent detection of respiratory viruses in adult recipients of stem cell transplants with the use of real-time polymerase chain reaction, compared with viral culture. *Clin Infect Dis* 2005; 40:662–9

Vidal LRR, Siqueira MM, Nogueira MB, Raboni SM, Pereira LA, Takahashi GRA et al. The epidemiology and antigenic characterization of influenza viruses isolated in Curitiba, South Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2008 mar; 102(2):180-85

Vieira SE, Stewien KE, Queiroz DAO, Durigon EL, Török TJ, Anderson LJ et al. Clinical patterns and seasonal trends in respiratory syncytial virus hospitalizations in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2001;43(3):125-31.

Vigorito A, Campregher PV, Storer BE, Carpenter PA, Moravec CK, Kiem HP et al. Evaluation of NIH Consensus Criteria for Classification of Late Acute and Chronic GVHD. *Blood*.2009; 114 (3):702-8

Vigorito AC, Souza CA. Transplante de células tronco hematopoéticas e a regeneração da hematopoese. *Rev. Brasileira de Hematologia e Hematerapia*. 2009;jul/ago 31(4):280-83

Vilchez RA, Dauber J, Kusne S. Infectious etiology of bronchiolitis obliterans: the respiratory viruses connection—myth or reality? *Am J Transplant* 2003;3:245–49

Vizoni LS, Lieber SR, Souza CA, Vicentainer JEL. Papel das citocinas na imunopatogênese da doença do enxerto contra o hospedeiro. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2008;.30 (2) 142-52.

Voltarelli, JC. Transplante de células tronco hematopoéticas para doenças auto-imunes no Brasil. *Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia*, 2002.24(1):9-13

Watzinger F, Suda M, Preuner S, Baumgartinger R, Ebner K, Baskova L et al. Real-time quantitative PCR assays for detection and monitoring of pathogenic human viruses in immunocompromised pediatric patients. *J Clin Microbiol* 2004; 42:5189-98.

Whimbley E, Vartivarian SE, Champlin RE, Elting LS, Luna M, Bodey GP. Parainfluenza virus infection in adult bone marrow transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993 sep;12(9):699-701.

Whimbey E, Couch RB, Englund JA, Andreeff M, Goodrich JM, Raad II, et al. Respiratory syncytial virus pneumonia in hospitalized adult patients with leukemia. *Clin Infect Dis* 1995; 21:376–9.

Whimbley E, Champlin RE, Englund JA, Mirza NQ, Piedra PA, Goodrich JM et al. Combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin for respiratory syncytial virus disease in adult marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16: 393-9

Wimbley E, Chaplin RE, Couch RB, Englund JA, Goodrich JM, Raad I, et al. Community respiratory virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996; 22:778–92.

World Health Organization. Report of a consultative meeting on the management of children with pneumonia and HIV in low-resource settings, Harare, Zimbabwe, 30-31 January 2003. Geneva, Switzerland: WHO, 2003.

Zago MA, Falcão RP, Pasquini, R. Hematologia: Fundamentos e Prática. São Paulo: Atheneu; 2001.

## Anexo A



## COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA Fundação Hospital Amaral Carvalho

Rua do Palmeiras, 136, Vila Avon - CEP 17210-120 - Jau (SP) - Fone (134) 3602-1194 - Baurão - 1352

**Parecer CEPFHAC – 10/08.**

### Protocolo de Estudo

"Análise da Prevalência e Morbi-mortalidade das Infecções Ocasionadas por Vírus Respiratórios em Receptores de TCPH e Crianças Submetidas à Quimioterapia"

### Documentos avaliados:

- ✓ Projeto de Pesquisa Completo

### Pesquisador Responsável:

Autora: Ana Cláudia Ferrari dos Santos – mestrandia e enfermeira do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital Amaral Carvalho

Orientadora: Dra. Clarisse Martins Machado – Professora da USP

Co-orientadora: Dra. Lenira Maria Queiroz Mauad – Chefe do Serviço de Prevenção do Câncer de Mama do Hospital Amaral Carvalho

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospital Amaral Carvalho analisou os documentos supracitados na 35ª reunião ordinária realizada no dia 28 de fevereiro de 2008. Segue abaixo as considerações feitas no parecer consubstanciado elaborado pelo relator Osvaldo Contador Junior:

### 1. Considerações

#### 1.1. Os principais objetivos do estudo apontam para:

- Avaliar a prevalência, a morbidade e mortalidade das infecções por vírus respiratórios em receptores de TCPH (Transplante de Células Progenitoras Hematopoéticas) e em crianças submetidas à quimioterapia;
- Comparar o impacto destas infecções nas duas populações estudadas.

#### Outros objetivos:

- Implementar rotina de vigilância de sintomas respiratórios em unidades de risco de maior morbidade destas infecções;
- Padronizar a técnica de coleta de lavado nasal;
- Promover diagnóstico precoce das infecções por vírus respiratórios favorecendo a implementação das medidas de controle da transmissão e o tratamento.

#### 1.2. Universo da pesquisa

Receptores de TCPH (de pacientes com doadores aparentados ou não e de células-tronco do próprio paciente), pacientes em tratamento quimioterápico na faixa etária de 0 a 12 anos internados

## 2. Metodologia e justificativa

*Contempla excelente base científica e está muito bem detalhada, bem como o cronograma de execução é pertinente.*

*Destaca-se a afirmação que justifica o trabalho, descrita na introdução: em todo mundo observa-se um aumento do número de pacientes imunocomprometidos em função da maior sobrevivência dos pacientes com AIDS, dos avanços na área dos transplantes de células progenitoras hematopoéticas e de órgãos e da descoberta de novas drogas para o tratamento do câncer. Consequentemente temos assistido a um aumento dos episódios infecciosos nesses pacientes bem como a emergência de novos patógenos.*

## 3. Conclusão

*A pesquisa contempla os termos de confidencialidade, o TCLE está muito bem claro e abrangente. Não acarretará ônus financeiro para o HAC, bem como, sua realização está autorizada pelo médico responsável pelo Serviço de Transplante de Medula Óssea.*

*Tendo como base os fatos relatados emitimos parecer favorável à realização do projeto em questão."*

**Diante do exposto, manifestamo-nos pela aprovação sem restrições dos documentos avaliados.**

Informamos que os referidos documentos são rubricados pelo colaborador do CEPFHAC, Ricardo Augusto Sartori, e que nenhum dos pesquisadores envolvidos no estudo participou da votação.

Aproveito para recordar-lhe do compromisso de enviar relatórios semestrais referentes à evolução do estudo.

Jaú, 29 de fevereiro de 2008.

  
**Dra. Cláudia Teresa de Oliveira**  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa  
Fundação Hospital Amaral Carvalho

Apêndice A  
FICHA DE BUSCA ATIVA DE SINTOMAS RESPIRATÓRIOS

NOME \_\_\_\_\_ IDADE \_\_\_\_\_ SEXO \_\_\_\_\_

SETOR \_\_\_\_\_

DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_\_\_

TIPO TCPH: \_\_\_\_\_ DATA TCPH: \_\_\_\_\_ D+: \_\_\_\_\_

MOTIVO INTERNAÇÃO: \_\_\_\_\_

| SINTOMAS                                                                  | DATA BUSCA |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---------------------------------------------------------------------------|------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| DATA DE INÍCIO                                                            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| FEBRE                                                                     |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| CORIZA                                                                    |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| CONGESTÃO NASAL                                                           |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| ESPIRROS                                                                  |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| TOSSE SECA ou C/SECREÇÃO<br>Anotar seca ou secreção                       |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| LACRIMEJAMENTO                                                            |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| DOR DE CABEÇA                                                             |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| MIALGIA                                                                   |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| DOR DE GARGANTA                                                           |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| ROUQUIDÃO                                                                 |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| CHIADO                                                                    |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| FALTA DE AR                                                               |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| COMPROMETIMENTO SINUS (VOZ ANASALADA, DOR AO ABAIXAR CABEÇA OU À PALPAÇÃO |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

OBS: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Apêndice B  
FICHA DE AVALIAÇÃO DE INFECÇÕES POR VR EM TCTH

Nome \_\_\_\_\_ Idade \_\_\_\_\_ Data internação \_\_\_\_\_ Data TMO \_\_\_\_\_

Tipo TMO \_\_\_\_\_ D. base \_\_\_\_\_ Condicionamento \_\_\_\_\_

Profilaxia GvHD \_\_\_\_\_ Profilaxia antiviral \_\_\_\_\_

GvHD agudo grau \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_ GvHD crônico \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Data da pega medular \_\_\_\_\_ Neutrófilos no início dos sintomas \_\_\_\_\_

Linfócitos \_\_\_\_\_ Hemácias \_\_\_\_\_ Plaquetas \_\_\_\_\_ CD4 \_\_\_\_\_ CD8 \_\_\_\_\_

Atendimento no início dos sintomas: Ambulatório \_\_\_\_\_ Enfermaria \_\_\_\_\_

Dados epidemiológicos: Contactuante \_\_\_\_\_ Domiciliar sintomático \_\_\_\_\_

Primeiro sintoma \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_ Febre \_\_\_\_\_ Coriza \_\_\_\_\_ Cefaléia \_\_\_\_\_

Tosse \_\_\_\_\_ Seca \_\_\_\_\_ Produtiva \_\_\_\_\_ Chiado \_\_\_\_\_ Dispnéia \_\_\_\_\_ Mialgia \_\_\_\_\_

Diagnóstico topográfico: IR alta \_\_\_\_\_ IR baixa \_\_\_\_\_ IR progressiva \_\_\_\_\_

RX tórax \_\_\_\_\_ TC de tórax \_\_\_\_\_

Diagnóstico etiológico \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_ Duração da excreção \_\_\_\_\_

Tratamento \_\_\_\_\_ Início \_\_\_\_\_ Efeitos colaterais \_\_\_\_\_

Náusea \_\_\_\_\_ Vômitos \_\_\_\_\_ Ardor ocular \_\_\_\_\_ Irritação pele \_\_\_\_\_

Cefaléia \_\_\_\_\_ Rinite \_\_\_\_\_ Dor de garganta \_\_\_\_\_ Tonturas \_\_\_\_\_

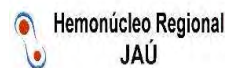
Toxicidade hematológica \_\_\_\_\_ Uso associado de IVIg \_\_\_\_\_

Outras informações \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## Apêndice C



HEMONÚCLEO REGIONAL DE JAÚ  
**FUNDAÇÃO DR. AMARAL CARVALHO**  
**SERVIÇO DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA**  
UNIDADE DE INTERNAÇÃO

**Rotina para coleta de lavado nasal****Executante:**

Enfermeiro, técnico de enfermagem

**Material:**

- 02 frascos coletores estéreis
- 02 seringas de 5 ml
- 01 máscara descartável
- 01 par de luvas de procedimento
- avental descartável
- óculos de proteção
- 01 flaconete de SF 0,9%
- 01 campo estéril pequeno

**Procedimento:**

- Posicionar o paciente com a cabeça voltada para trás de forma confortável;
- Preparar o material:
- Seringas de 05 ml com 3 a 4 ml de SF 0,9%
- Paramentar-se com máscara, avental e óculos
- Colocar o campo sobre o tórax do paciente (como um babador)
- Ocluir um das narinas;
- Injetar suavemente 3 a 4 ml de SF na outra narina,
- Orientar o paciente a não engolir durante o procedimento;
- Soltar o lavado dentro do frasco coletor;
- Fazer novamente o procedimento na outra narina, utilizando a outra seringa e outro frasco coletor;
- Enviar todo e qualquer volume coletado.

## Apêndice D



HEMONÚCLEO REGIONAL DE JAÚ  
**FUNDAÇÃO DR. AMARAL CARVALHO**  
**SERVIÇO DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA**  
UNIDADE DE INTERNAÇÃO

Rotina para coleta de aspirado de nasofaringe – (adultos e crianças)

**Executante:**

Enfermeiro, técnico de enfermagem

**Material:**

- 02 frascos coletores estéreis – especiais para aspiração
- 01 aspirador portátil
- 01 extensão de silicone
- 02 sonda uretral
- 02 seringas de 5 ml
- 01 máscara descartável
- 01 par de luvas de procedimento
- avental descartável
- óculos de proteção
- 01 flaconete de SF 0,9%
- 01 campo estéril pequeno

**Procedimento:**

- Posicionar a criança com a cabeça voltada para trás de forma confortável;
- Montar o circuito:
- Aspirador – extensão – coletor - sonda
- Preparar o material:
- Seringas de 05 ml com 3 a 4 ml de SF 0,9%
- Paramentar-se com máscara, avental e óculos
- Colocar o campo sobre o tórax do paciente (como um babador)
- Ocluir um das narinas;
- Colocar a sonda do circuito na narina;
- Injetar suavemente 3 a 4 ml de SF na outra narina,
- Aspirar a solução injetada;
- Fazer novamente o procedimento na outra narina, utilizando a outra seringa e outro frasco coletor;
- Enviar todo e qualquer volume coletado.

## Apêndice E

**GRUPO COOPERATIVO - DIVISÃO HEMOCENTRO DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS  
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU  
HEMONÚCLEO REGIONAL DE JAÚ - FUNDAÇÃO AMARAL CARVALHO  
SERVIÇO DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

- 1. NOME DO PACIENTE** : .....  
**DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº** : ..... **SEXO:** M ( ) F ( )  
**DATA NASCIMENTO:** ...../...../.....  
**ENDEREÇO** ..... **Nº** ..... **APTO:** .....  
**BAIRRO:** ..... **CIDADE** .....  
**CEP:** ..... **TELEFONE:** DDD (.....) .....
- 2. RESPONSÁVEL LEGAL** .....  
**NATUREZA** (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....  
**DOCUMENTO DE IDENTIDADE** : ..... **SEXO:** M ( ) F ( )  
**DATA NASCIMENTO:** ...../...../.....  
**ENDEREÇO:** ..... **Nº** ..... **APTO:** .....  
**BAIRRO:** ..... **CIDADE:** .....  
**CEP:** ..... **TELEFONE:** DDD (.....) .....

**II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**

- 1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:** Análise da prevalência e morbi-mortalidade das infecções ocasionadas por vírus respiratórios em pacientes submetidos à TCPH ou a quimioterapia
- 2. PESQUISADOR:** CLARISSE MARTINS MACHADO  
**CARGO/FUNÇÃO:** MÉDICA PESQUISADORA **INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº** 38.331  
 MÉDICA INFECTOLOGISTA DO SERVIÇO DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA DA FUNDAÇÃO AMARAL CARVALHO
- 3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**  
 SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐  
 RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

- 4. DURAÇÃO DA PESQUISA** : 1 ANO

**III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:**

- 1. Justificativa e os objetivos da pesquisa:**

Os vírus respiratórios podem estar presentes no ambiente da comunidade, nos hospitais e em locais de grande circulação de pessoas. Os pacientes com imunidade comprometida, em especial, os que realizaram transplante de células progenitoras hematopoéticas e as crianças, estão em risco de adquirir infecções por vírus respiratórios.

- 2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:**

Para identificar a presença dos vírus respiratórios, mesmo antes de início dos sintomas, será realizada busca destes sintomas nos pacientes das unidades de internação e ambulatório de

transplante de medula óssea (TMO), enfermaria de Hematologia, enfermaria de pediatria. Para tal, enfermeira responsável pela unidade de internação TMO passará semanalmente coletando amostra de secreção das narinas para diagnóstico do agente causador daqueles sintomas.

**2. Desconfortos e riscos esperados:**

A coleta da secreção nasal é obtida a partir da colocação de soro fisiológico, através de uma seringa sem agulha em cada narina, seguido do assoamento do nariz em pote coletor apropriado. O exame pode apresentar algum desconforto, mas não oferece risco.

**3. Benefícios que poderão ser obtidos:**

Um dos benefícios é a possibilidade de diagnóstico de uma infecção respiratória causada por vírus, que pode favorecer as medidas de controle destas infecções dentro do ambiente hospitalar, auxiliando também na intervenção precoce no tratamento desta infecção viral.

**IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA**

1. Estou ciente que terei acesso às informações sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionadas à pesquisa sempre que solicitar.
2. Fui informado que a qualquer momento posso deixar de participar do estudo sem que isso traga prejuízo ao meu atendimento na unidade.
3. Estou ciente da confidencialidade, do sigilo e da privacidade das informações obtidas.

**V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.**

DRA CLARISSE MARTINS MACHADO

AV. DR. ENÉAS DE CARVALHO AGUIAR, 470 – VIROLOGIA      TELEFONE 3066 7020 RAMAL 102

ENF<sup>a</sup> ANA CLAUDIA FERRARI DOS SANTOS

RUA DONA SILVÉRIA, 150 – UNIDADE DE INTERNAÇÃO DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

TELEFONE 14-3602-1256

**VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:**

**VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO**

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

Jaú,            de            de 2008.

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal  
(carimbo ou nome Legível)

assinatura      do      pesquisador

## Apêndice F

## Agenda para workshop de viroses respiratórias – 16 e 17 de abril de 2008

| Horário                      | Tema                                                                    | Palestrante                                           | Descrição da atividade                                                                       |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Quarta-feira – 9:00h         | Abertura do Workshop                                                    | Clarisse Machado                                      | Boas vindas e apresentação do programa                                                       |
| 1ª. parte Módulo Educação    | Medidas de controle da transmissão<br>Educação, prevenção e diagnóstico |                                                       | Público: Profissionais de saúde, familiares, pacientes                                       |
| 9:00h – 9:45h                | Higiene das mãos, isolamento de contato, rotinas de visitas, etc        | Brigida Reis, Aparecida Azoubel, S. Pedro Silva Filho | Distribuição de folders explicativos e demonstração de higienização das mãos                 |
| 9:45h – 10:15h               | Coleta de lavado e aspirado de nasofaringe: o que colher?               | Ana Cláudia F Santos e Carla Couto                    | Demonstração das técnicas de coleta de LN e ANF                                              |
| 10:15h – 10:30h              | Coffee break                                                            |                                                       |                                                                                              |
| 2ª. parte Módulo Prevenção   | Vacinação do Profissional de Saúde                                      |                                                       | Público: Profissionais de saúde, familiares, pacientes                                       |
| 10:30h – 11:00h              | Vacinação dos profissionais de saúde: Entendendo a baixa adesão         | Clarisse Machado                                      | Apresentação das razões de adesão e de não adesão do profissional de saúde à vacinação anual |
| 11:00h – 11:30h              | O projeto “Tira-teima” do HC-FMUSP                                      | Carla Couto HC-FMUSP                                  | Estudo prospectivo em coorte de profissionais de saúde do HC – FMUSP                         |
| 11:30h – 12:00h              | O programa de vacinação contra influenza do HAC                         | Aparecida e Pedro CCIH – HAC                          | Estratégia adotada pelo hospital e dados da cobertura vacinal em anos anteriores             |
| 12:00h – 14:00h              | Horário de almoço - livre                                               |                                                       |                                                                                              |
| 3ª. parte Módulo Diagnóstico | Técnicas rápidas para diagnóstico das Virose Respiratórias              |                                                       | Público: Profissionais de saúde, biólogos, técnicos de laboratório                           |
| 14:00h – 16:00h              | Diagnóstico de VR por Imunofluorescência                                | John Ambrozziak Millipore, USA                        | Demonstração da técnica de IF no laboratório de antigenemia do HAC                           |
| 16:00                        | Encerramento das atividades do dia                                      |                                                       |                                                                                              |

| Quinta-feira 17/04/08     | REUNIÃO DA CONEXÃO CAIPIRA                                  |                  |                                                                         |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Horário                   | Tema                                                        | Palestrante      | Descrição da atividade                                                  |
| 9:00h – 10:00h            | Visita à Unidade de TCTH com convidados de Curitiba e USA   |                  |                                                                         |
| 1ª. parte: Módulo clínico | VR em TCTH                                                  |                  | Público alvo: Profissionais de saúde                                    |
| 10h – 10:15h              | Virose Respiratórias em TCTH                                | Clarisse Machado | Importância e dados epidemiológicos                                     |
| 10:15h – 11:00h           | Diagnóstico das Virose Respiratórias                        | Sonia Raboni     | Técnicas disponíveis; a experiência de Curitiba                         |
| 11h – 11:45h              | Pneumonias por Virose Respiratórias                         | Dante Escussato  | Diagnóstico de imagens, discussão de casos                              |
| 11:45 – 12:15h            | Discussão                                                   |                  |                                                                         |
| 12:00 – 13:00h            | “Brunch” com a Conexão Caipira                              |                  |                                                                         |
| 2ª parte Módulo Clínico   | Imagens radiológicas não-infecciosas em TCTH                |                  | Público alvo: Profissionais de saúde                                    |
| 13:30h – 14:30h           | Imagens radiológicas BOOP, BO                               | Dante Escussato  | Aula teórica e apresentação de casos clínicos                           |
| 2ª parte Módulo Prevenção | Vacinação do receptor de TCTH                               |                  | Público alvo: Profissionais de saúde                                    |
| 14:30h – 15:00h           | Recomendações, benefícios e limitações da vacinação em TCTH | Clarisse Machado | Benefícios e problemas da atual recomendação da vacina contra influenza |
| 15:00h – 15:30h           | Projeto “Esquemas alternativos de                           | Jacqueline F. de | Comparação 3 esquemas de vacinação em                                   |

## Apêndice G

## Frente

### Como evitar a transmissão no Hospital Amaral Carvalho?

Os pacientes internados no HAC têm outras doenças, geralmente muito graves. Não queremos que eles tenham também um vírus respiratório.



Por isso, temos algumas regras entre os meses de março a novembro:

- ❖ Crianças menores de 12 anos não podem entrar no hospital para visita.
- ❖ Pessoas com coriza, congestão nasal ou tosse NÃO devem visitar os pacientes.
- ❖ Os profissionais de saúde também não devem ter contato com os pacientes, se estiverem resfriados.
- ❖ Os pacientes que estiverem com vírus respiratório terão um cartaz na porta. Você terá que usar avental e máscara para entrar no quarto. E lavar bem suas mãos depois que sair do quarto!

**Participação:**

Serviço de TMO  
Dra. Clarisse Martins Machado  
Enf.<sup>a</sup> Ana Cláudia Ferrari dos Santos

CCIH - HAC  
Dr.<sup>a</sup> Brígida Reis  
Enf.<sup>a</sup> Aparecida Aboud Azoubel  
Enf.<sup>a</sup> Severino Pedro da Silva Filho



**Apoio:**



## Convivendo com os vírus respiratórios

**O que é um vírus respiratório?**  
Existem mais de 200 tipos de Vírus Respiratórios. Os mais conhecidos são: vírus sincicial respiratório, influenza, parainfluenza, rinovírus, adenovírus e coronavírus. Todos os anos um novo vírus respiratório é descoberto!!!



**Por que são importantes?**  
Na maioria das pessoas saudáveis esses vírus causam apenas um resfriado. Mas podem causar doença muito grave e até mortal em recém-nascidos, pessoas idosas ou nas pessoas que estão sem defesas, como os pacientes que fazem transplante ou recebem quimioterapia.

## Verso

### Como eles se transmitem?

Geralmente pelas mãos das pessoas que estão resfriadas. As mãos se contaminam quando a pessoa põe a mão na boca ou no nariz. Quando uma pessoa resfriada tosse ou espirra, ela joga vírus no ar.



Assim, os vírus podem também contaminar as superfícies de mesas, maçanetas de portas, canetas, teclado de computador, objetos, etc... Se outra pessoa toca estas superfícies contaminadas e depois leva a mão aos olhos, boca ou nariz, ela pode se infectar com o vírus.



### Como saber se tenho um vírus respiratório?

É necessário colher um exame (lavado nasal) e fazer um teste no laboratório.

**Não existe vacina contra os vírus respiratórios?**  
Existe uma vacina que protege contra o vírus da influenza. O vírus da influenza causa a gripe, que pode ser uma doença grave. Os pacientes transplantados e aqueles que fazem quimioterapia devem tomar a vacina anualmente. É importante que os profissionais de saúde, os familiares e as pessoas que vivem e cuidam desses pacientes também tomem a vacina contra a influenza!



### Como posso evitar a contaminação?

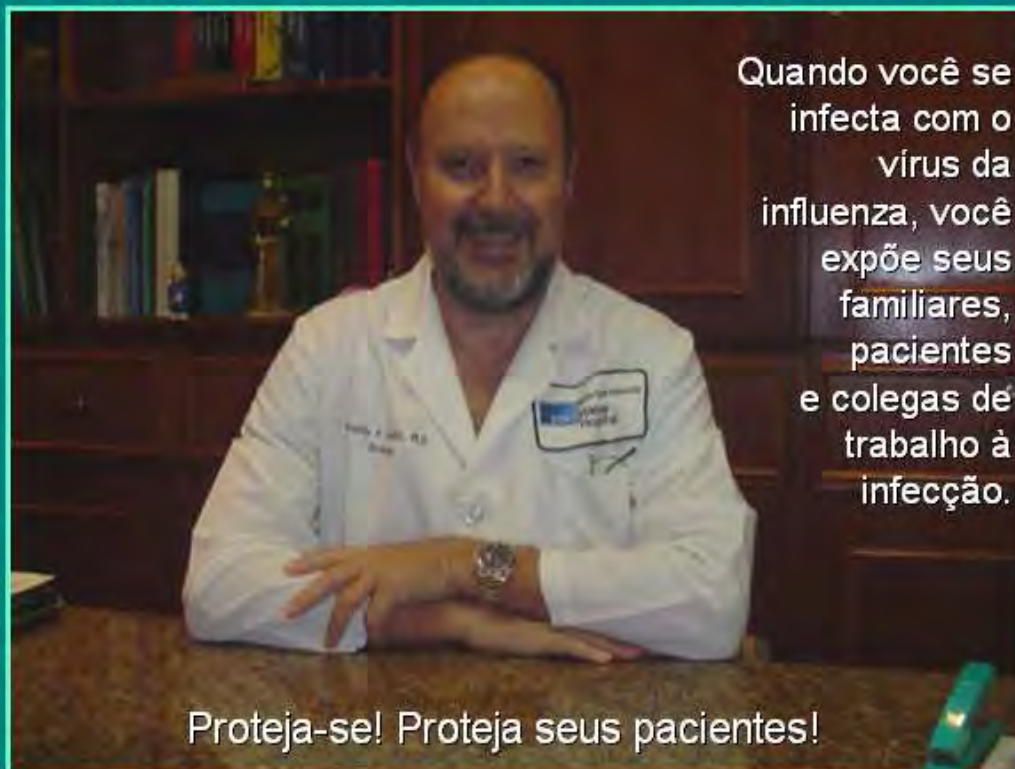
O importante é lavar bem suas mãos! Evite colocar as mãos na boca, nariz e olhos. Mantenha sempre limpas as mãos das crianças!



**Como eu faço para não contaminar outra pessoa?**  
Lave sempre suas mãos. Se espirrar ou tossir, cubra a boca e o nariz com lenço descartável e jogue fora os lenços usados!!!



## Apêndice H

**Seus Pacientes Contam com Você...**

Quando você se infecta com o vírus da influenza, você expõe seus familiares, pacientes e colegas de trabalho à infecção.

Proteja-se! Proteja seus pacientes!

**Tome a vacina contra a influenza!!!**

## Apêndice I

## **Campanha de vacinação contra influenza**



**Eu tomo vacina contra Influenza para  
me proteger e àqueles que amo.**

## Apêndice J

**Minha filha fez um transplante de medula  
Nós vamos tomar a vacina contra influenza!**



**Mesmo que você seja saudável, se você cuida ou  
mora com pessoas com risco de complicações de  
influenza, você DEVE ser vacinado.**