UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA

Lucia Helena de Almeida Testa

INFECÇÃO VIRAL RESPIRATÓRIA COMUNITÁRIA E HOSPITALAR EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Clarisse Martins Machado

Botucatu
2016

Lucia Helena de Almeida Testa

INFECÇÃO VIRAL RESPIRATÓRIA COMUNITÁRIA E HOSPITALAR EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Clarisse Martins Machado

Botucatu
2016

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 7

1.1. O transplante de células tronco-hematopoiéticas 7
1.2. Viroses respiratórias pós-TCTH 8
1.3. Identificação da transmissão intra-hospitalar dos VRC 10

2 OBJETIVOS 11

3 METODOS 11

3.1. População 11
3.2. Desenho do estudo 13
3.3. Controle da transmissão dos vírus respiratórios no Serviço de TCTH 13
3.4. Diagnóstico de Vírus Respiratórios 16
3.5. Definições 16
3.6. Análise estatística 17

4 RESULTADOS 17

5 DISCUSSÃO 24

6 CONCLUSÕES 26

REFERÊNCIAS 27

ANEXO 1 ..... **30**

ANEXO 2 ..... **31**

INFECÇÃO VIRAL RESPIRATÓRIA COMUNITÁRIA E HOSPITALAR EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Lúcia Helena de Almeida Testa, Lilian Perílio Zanetti, Marina de Oliveira e Souza, Paula M. da Silva, Elen Monteiro Adati, Anderson José Simioni, Ana Cláudia Ferrari dos Santos, Talita C.Martins Saggioro, Mair P. de Souza, Vergílio R. Colturato, Clarissse M. Machado

Resumo

Introdução: As infecções por vírus respiratórios (VR) são causas importantes de mortalidade em pacientes submetidos a Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) especialmente no período anterior à pega do enxerto. Estas infecções também podem ser adquiridas dentro dos hospitais, possivelmente transmitida por contato com profissionais de saúde ou cuidadores infectados, ou com objetos ou superfícies contaminadas. Portanto, é importante caracterizar o tipo de transmissão para que medidas rigorosas de controle possam ser implantadas. **Objetivos**: Analisar os casos de infecção por vírus respiratórios (VR) nos pacientes submetidos a TCTH entre agosto de 2010 a dezembro de 2013 e caracterizar os tipos de transmissão durante esse período. **Método**: O presente estudo foi realizado no Hospital Amaral Carvalho de Jahu nas unidades de internação e ambulatório de TCTH e na unidade de hematologia, incluindo pacientes com diagnóstico comprovado de VR por imunofluorescência ou PCR multiplex em amostras de lavado nasal. A transmissão foi definida como hospitalar na ausência de sintomas respiratórios à admissão e diagnóstico de VR comprovado laboratorialmente após cinco dias da internação ou até cinco dias após a alta hospitalar. **Resultados**: Durante este período 187 pacientes tiveram 214 episódios de infecção por VR. Cento e oitenta e três (85,5%) foram considerados infecção comunitária e 31 (14,5%) episódios foram considerados infecção hospitalar, sendo que 17 (7,9 %) episódios ocorreram na unidade de TCTH e 21 (9,8 %) episódios na unidade de hematologia

(p=NS). A permanência hospitalar por mais de 23 dias se associou a transmissão hospitalar (*p*=<0,001) e o ano de 2013 mostrou uma queda significante desse tipo de transmissão (p=0,04). O VSR foi o VR com maior frequência de progressão para pneumonia. **Conclusão**: Concluímos que a higienização das mãos, coleta de lavado nasal (LN) antes das internações para o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), isolamento de contato para os pacientes com vírus respiratório positivo, busca ativa de sintomas e a educação continuada para os pacientes, familiares e profissionais da saúde devem ser contínua para o controle das infecções por VR nas unidades de TCTH. A maioria dessas medidas são de baixo custo e altamente efetivas. Cuidadores, contactuantes domiciliares e profissionais de saúde devem aderir às medidas de controle para garantir a segurança dos pacientes.

Palavras-chave: Vírus respiratórios. TCTH. Transmissão nosocomial

Serviço de TCTH - Fundação Hospital Amaral Carvalho

COMMUNITY AND HOSPITAL-ACQUIRED RESPIRATORY VIRUS INFECTION IN PATIENTS SUBMITTED TO HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Lúcia Helena de Almeida Testa, Lilian Perílio Zanetti, Marina de Oliveira e Souza, Paula M. da Silva, Elen Monteiro Adati, Anderson José Simioni, Ana Cláudia Ferrari dos Santos, Talita C.Martins Saggioro, Mair P. de Souza, Vergílio R. Colturato, Clarissse M. Machado

Abstratc

Introduction: Community-acquired respiratory viruses (RV) are the most frequent etiologic agents causing acute respiratory infections (ARI) in humans. These agents have a wide antigenic range, universal distribution, affect people in all age groups, and may cause various clinical syndromes involving both the upper and lower respiratory tract. These respiratory infections are major causes of mortality in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), especially in the period prior to engraftment. These infections may also be acquired in hospitals, possibly transmitted by contact with infected health professionals or patient caregivers, or with contaminated objects or surfaces. Since 2008, a continued education program was started at the HSCT Program of Amaral Carvalho Foundation aiming to improve the control of RV transmission. Patients, caregivers, donors, family members and employees are invited to participate in the activities. **Objectives**: To review the cases of RV infections in patients undergoing HSCT from August 2010 to December 2013, characterize the type of transmission, if community- or hospital-acquired during this period, and determine the morbidity and mortality of RV infections. **Methods**: The study was conducted at the HSCT Service of Amaral Carvalho Hospital, analyzing the charts of HSCT recipients with RV infection diagnosed by immunofluorescent assay or multiplex PCR. Medical data and images from patients admitted to the HSCT and hematology wards, as well as from patients assisted at the outpatient clinic were retrospectively reviewed. Hospital transmission was defined when the interval between hospital admission and the first symptoms was more than five days, or when the interval between patient discharge and the first symptoms was up to five days. **Results:** During this period, 187 patients had 214 episodes of VRI. Thirty-one episodes (14.5%) were considered hospital-acquired. Rates of hospital transmission were similar between HSCT unit (7,9%) and the hematology ward (9,8%). Hospital stay for more than 23 days was associated with hospital transmission (p=0.001) and a significant decrease in this type of transmission was observed in 2013 (p=0.04). VSR was the RV with the highest frequency of

progression to pneumonia (42%). **Conclusion**: We conclude that hand hygiene, nasal lavage collection (LN) before hospitalizations for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), contact isolation for patients with positive respiratory virus, active pursuit of symptoms and continuing education for patients, family and healthcare professionals should be continuous for the control of infections in HSCT VR units. Most of these policies have low cost and are highly effective. Caregivers, household contacts and health professionals must comply with the control policies to ensure the safety of patients.

Keywords: respiratory virus, HSCT, nosocomial transmission

1 INTRODUÇÃO

1.1. O transplante de células tronco-hematopoiéticas

O transplante de células tronco-hematopoiéticas (TCTH) é a terapia de escolha para várias doenças oncohematológicas, tais como leucemias agudas, anemia aplástica severa, mielodisplasia, mielofibrose, mieloma múltiplo entre outras. Os transplantes podem ser autólogos (ou autotransplante) ou alogênicos (quando existe um doador). Os transplantes alogênicos podem ser ainda classificados como aparentados, quando há um doador na família do paciente; ou não-aparentados, quando o doador não pertence a família do paciente.

Independentemente do tipo de doador, são as células tronco-hematopoiéticas transplantadas que vão reconstituir o sistema hematopoiético e imune do receptor. A fonte dessas células pode ser a medula óssea, o sangue periférico ou o sangue de cordão umbilical. Na fase pré-transplante, o paciente recebe o regime de condicionamento apropriado a sua doença de base, o qual pode ser mieloablativo ou não-mieloablativo, de acordo com as drogas utilizadas e respectivas doses.

A principal diferença entre os transplantes autólogos e alogênicos é o uso de drogas imunossupressoras, desnecessárias nos autotransplantes. Já nos transplantes alogênicos, a imunossupressão é indispensável para evitar a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), um fenômeno de aloreatividade de linfócitos provenientes do doador contra os tecidos do receptor, fenômeno esse ainda não completamente compreendido ou controlável.

A imunossupressão necessária para a profilaxia da DECH abre portas para uma grande variedade de infecções oportunistas ou não, que podem ser causadas por fungos, bactérias ou vírus.

Assim, o sucesso do transplante depende do manejo e controle das principais complicações que são a recidiva da doença de base, a DECH e os episódios infecciosos.

1.2. Viroses respiratórias pós-TCTH

Nos países em desenvolvimento, as infecções respiratórias agudas (IRA), representam uma causa importante de morbidade e são uma das principais causas de mortalidade. Estima-se que tais infecções causem, em escala global, mais de quatro milhões de óbitos anuais entre crianças, idosos e pacientes imunocomprometidos, principalmente durante o outono e inverno (1).

Os vírus respiratórios da comunidade (VRC) são os agentes etiológicos mais frequentemente identificados como causadores das IRAs. Esses agentes têm grande variedade antigênica, distribuição universal e acometem pessoas em todas as faixas etárias, podendo causar várias síndromes clínicas que acometem tanto o trato respiratório superior quanto o inferior.

Os VRC circulam anualmente com incidência imprevisível, variando de acordo com o local, ano, estação, ocorrência de surtos epidêmicos, etc. O método de coleta de amostras e a técnica diagnóstica utilizada também interferem nas estimativas de incidência dos VRC.

Porém, é certo que a disseminação dessas viroses ocorre com muita facilidade, uma vez que se transmitem por contato com pessoas infectadas, ou com objetos ou superfícies contaminadas. Portanto, embora denominados “vírus respiratórios da comunidade”, a

transmissão intra-hospitalar certamente ocorre, embora seu registro como tal tenha sido negligenciado, possivelmente pelo acesso restrito ao diagnóstico na maioria dos hospitais.

Nos receptores de TCTH, os vírus respiratórios (VR) podem ser responsáveis por quadros graves, especialmente o vírus sincicial respiratório (VSR), causador de grande morbidade e mortalidade nesses pacientes, especialmente se adquirido no período anterior à pega do enxerto, quando o risco de evolução para pneumonias graves é maior (2). Como os pacientes estão invariavelmente internados no período que antecede a enxertia, todos os esforços devem ser feitos para evitar a transmissão intra-hospitalar dos VR, em especial do VSR.

No Hospital Amaral Carvalho (HAC), aproximadamente 50% das infecções por VR são causadas pelo vírus sincicial respiratório (VSR). A frequência de distribuição dos vírus influenza (INF) A e B, parainfluenza (VPI) 1, 2 e 3 e rinovírus (RVH) são mais variáveis de ano a ano, e as infecções causadas pelos coronavírus (CoVh) e adenovírus (ADV) são menos frequentes em relação aos demais vírus (3).

No Brasil, a incidência das infecções pelo VSR varia de ano a ano, dependendo da atividade de circulação do vírus sazonalmente, da estratégia de identificação empregada por cada centro de transplante e da eficiência das medidas adotadas para o controle de sua transmissão. Dados da literatura indicam incidência de cerca de 8% em todo o mundo (4).

Em estudo retrospectivo realizado na Universidade Federal do Paraná foi identificada uma incidência de cerca de 4% do VSR entre os anos de 1993 e 1999 (5). Em 2001, estudo prospectivo realizado na Divisão de TCTH da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo registrou frequência de 15% de VSR em pacientes sintomáticos (6). No Serviço de TCTH da Fundação Hospital Amaral Carvalho em Jahu, observou-se uma frequência de 12% em 2008. Após implantação do programa de educação continuada em viroses respiratórias e rotina de

busca de sintomas, seguida de coleta de amostras e diagnóstico por imunofluorescência direta, o VSR representou 21.8% dos casos comprovados de VR em 2009 e 51% em 2011 (7).

1.3. Identificação da transmissão intra-hospitalar dos VRC

Os vírus respiratórios em geral apresentam grande diversidade antigênica e, portanto, para demonstração de transmissão cruzada em suspeita de surto intra-hospitalar, recomenda-se a análise filogenética de regiões hipervariáveis do VR em questão, para comprovação da igualdade genética das cepas detectadas (8,9). Tal método, entretanto, por ser sofisticado e caro, não é utilizado na rotina.

Para pacientes internados, uma forma simples de se inferir o tipo de transmissão, se comunitária ou hospitalar, é a utilização do período de incubação dos VR. O período de incubação dos VR é em média 5 dias, podendo variar desde horas (no caso do rinovírus) até 9 dias (adenovírus). Em revisão sistemática da literatura, foram analisados 436 artigos, encontrando a seguinte variação na mediana do período de incubação entre os VR: 5,6 dias para adenovírus; 4 dias para o vírus sincicial respiratório; 2,6 dias para parainfluenza; 2,3 dias para coronavírus humanos; 1,4 dias para influenza A; 1,9 dias para rinovírus e 0,6 dias para influenza B (10).

No presente estudo, avaliamos a frequência da transmissão intra-hospitalar dos VRs em receptores de TCTH, caracterizando o tipo de transmissão dos episódios de VR baseado na média do período de incubação dos mesmos.

2 OBJETIVOS

2.1. Caracterizar o tipo de transmissão, se comunitária ou hospitalar.

2.2. Determinar a frequência da transmissão intra-hospitalar dos VRs e os fatores associados a esse tipo de transmissão.

2.3. Determinar a morbimortalidade dos casos de VR adquiridos no hospital, em pacientes submetidos a TCTH.

3 METODOS

3.1. População

O estudo foi realizado entre agosto de 2010 e dezembro de 2013 no Serviço de TCTH da Fundação Hospital Amaral Carvalho (FHAC), cujo hospital é considerado referência em prevenção e tratamento oncológico no interior do Estado de São Paulo. Foram incluídos receptores de TCTH com diagnóstico comprovado de vírus respiratórios (VR) por imunofluorescência ou PCR multiplex em amostras de lavado nasal (LN) ou de aspirado de nasofaringe. As características dos pacientes estão descritas na tabela 1.

Tabela 1. Características dos pacientes (N=187)

Variável		N	%
Mediana de idade (variação) em anos		38 (2 – 67)	
Masculino/feminino		113 / 74	60,4 / 39,6
Tipo de transplante			
	Alogênico aparentado	106	56,7
	Alogênico não aparentado	44	23,5
	Autológo	36	19,3
	Singênico	1	0,5
Fonte de células			
	Cordão umbilical	12	6.4
	Medula Óssea	82	43.9
	Sangue periférico	92	49.2
	Medula óssea + Sangue Periférico	1	0,5
Doença de base*			
	LLA	46	24,6
	LMA	40	21,4
	MM	29	15,5
	LMC	22	11,8
	AAS	20	10,7
	Outros	30	16,0
Condicionamento			
	Mieloablativo	126	67,4
	Não mieloablativo	61	32,6
Profilaxia de DECH**			
	CSA MTX	70	46,4
	CSA MMF	40	26,5
	CSA MTC	13	8,6
	CY	13	8,6
	Outros	15	9,9

(** Apenas TCTH alogênico, N=150)

* LLA – leucemia linfpoide aguda, LMA – leucemia mielóide aguda, MM – mieloma múltiplo, LMC leucemia mielóide crônica, AAS – anenia aplásica severa.

** CSA – ciclosporina, MTX – metotrexato, MMF – micofenolato, MTC – metilpredinisolona, CY – ciclofosfamida.

As unidades participantes deste estudo foram a unidade de internação e ambulatório de TCTH e a enfermaria de Hematologia. A unidade de internação de TCTH admite os candidatos a TCTH alogênicos, na primeira fase do transplante. Nesta unidade há uma ala com ar filtrado e pressão positiva onde são internados os receptores de TCTH não-aparentados. Na enfermaria de hematologia são admitidos pacientes para TCTH autólogos e pacientes pós-TCTH, que necessitam internação por complicações posteriores. O ambulatório de TCTH funciona como hospital-dia, das 6:30 às 18:30h, ininterruptamente.

3.2. Desenho do estudo

Estudo longitudinal, retrospectivo, observacional e descritivo. Os dados clínicos referentes ao episódio de vírus respiratórios (sintomas, complicações, mortalidade) foram pesquisados nos prontuários a partir da data de diagnóstico dos VR, com intervalo de aproximadamente uma semana antes e depois. Da mesma forma, os exames radiológicos (tomografia computadorizada e raio X) obtidas nesse período foram avaliadas detalhadamente por um único revisor. A causa do óbito foi definida como a principal síndrome acometendo o paciente, de acordo com a descrição clínica constante no prontuário.

3.3. Controle da transmissão dos vírus respiratórios no Serviço de TCTH

De modo geral, o controle da transmissão de microrganismos em todas as unidades baseia-se nas precauções universais (higienização das mãos, uso de luvas, avental, e quando necessário máscara e óculos), visando reduzir o risco de transmissão hospitalar de microrganismos, levando em conta potenciais fontes de infecção. A higienização das mãos é

uma técnica altamente recomendada nos cuidados de controle de infecção e é realizada com solução detergente com clorexidina a 2% e álcool-gel a 70% para complementação.

O controle da transmissão dos VRs baseia-se nas precauções universais e nas precauções baseadas na transmissão. No Serviço de TCTH do Hospital Amaral Carvalho foi desenvolvido um programa de controle que tem como pilares o *screening* de VR pré-internação, a educação continuada, a busca de sintomáticos, a auto-coleta seguida de diagnóstico rápido e a vacinação anual contra a influenza.

3.3.1. "Screening" de VR. Todos os candidatos a TCTH, mesmo quando assintomáticos, colhem LN antes da admissão nas duas unidades de TCTH (*screening*), para evitar a contaminação e transmissão nas enfermarias, bem como complicações respiratórias durante o transplante.

3.3.2. Educação continuada. Anualmente é realizado o "Workshop de Vírus Respiratórios", dirigido a profissionais de saúde, pacientes e familiares. São enfatizados no treinamento a importância das viroses respiratórias para o receptor de TCTH, os meios de transmissão e as medidas para minimizar o risco de transmissão das viroses respiratórias, tais como a higienização das mãos, a busca ativa de sintomas, a auto-coleta de LN e o diagnóstico rápido dos VR.

3.3.3. Busca ativa de sintomas. A equipe médica e de enfermagem realiza busca diária de sintomas respiratórios. Além disso, os pacientes são orientados a relatar todo e qualquer sintoma respiratório como, coriza, espirros, tosse, e também mialgia e febre, mesmo que considere o sintoma sem importância. Pacientes sintomáticos colhem amostras de lavado nasal em qualquer fase do TCTH e, se internados, são colocados sob precauções de contato (higienização das mãos, uso de avental, e quarto privativo) até que o VR seja identificado, sendo

então feitos os ajustes de precauções cabíveis. Máscaras, gorros e luvas não são utilizados nos procedimentos de rotina, antes de entrar nos quartos dos pacientes, a não ser que se tenha uma indicação específica.

3.3.4. Auto-coleta. De modo geral, os pacientes são treinados para a auto-coleta de lavado nasal. A auto-coleta é uma ferramenta importante na educação continuada e ajuda na conscientização do paciente da importância de sintomas que em geral não são valorizados, tais como a coriza. A coleta é feita por profissionais de saúde (em geral enfermeiros) em crianças incapazes de fazer a auto-coleta. Ambas as técnicas são igualmente efetivas como recentemente demonstrado (11). A auto-coleta é uma técnica simples que consiste em fletir a cabeça para trás, ocluir uma narina, instilar 3 ml de solução salina a 0,9% na narina não ocluída e assoar a narina em frasco coletor estéril. A seguir o procedimento é repetido na outra narina e o material mantido em geladeira até o envio ao laboratório (figura 1).



Figura 1. Auto-coleta de lavado nasal (Serviço de TCTH, Hospital Amaral Carvalho)

3.3.5. Vacinação contra-influenza. Anualmente é feita a campanha de vacinação contra influenza que se inicia em geral um mês antes do Workshop de VR, quando a vacinação é iniciada no hospital (fim de Abril ou começo de Maio). De acordo com resultados de estudo prospectivo, randomizado, recentemente realizado em nosso Serviço, a vacina contra influenza é administrada a candidatos a TCTH e respectivos doadores antes da coleta das células-tronco-hematopoiéticas (12). Anualmente, profissionais de saúde, familiares e receptores de TCTH com mais de 6 meses de transplante recebem uma ou duas doses (menores de 9 anos) da vacina inativada.

3.4. Diagnóstico de Vírus Respiratórios

O diagnóstico de VR foi realizado pela técnica de Imunofluorescência Direta DFA (Millipore, USA). Entre Maio e Agosto de 2013, em função da falha de fornecimento do kit de imunofluorescência, a pesquisa de VR foi feita por PCR multiplex (Seeplex RV15®, Seegene, Korea).

3.5. Definições

Para caracterização do tipo de transmissão de VR no presente estudo as seguintes definições foram estabelecidas:

3.5.1. Transmissão comunitária por vírus respiratórios (VRC): presença de sintomas respiratórios no momento da admissão ou aparecimento de sintomas até cinco dias após a internação ou após cinco dias depois da alta hospitalar, com confirmação laboratorial.

3.5.2. Transmissão hospitalar por vírus respiratórios (VRH): ausência de sintomas respiratórios à admissão e diagnóstico de VR comprovado laboratorialmente após cinco dias da

internação ou até cinco dias após a alta hospitalar. Como não foi feita análise filogenética das cepas circulantes, as infecções diagnosticadas durante atendimento ambulatorial do paciente foram consideradas comunitárias, com exceção dos pacientes que haviam recebido alta hospitalar há menos de 5 dias.

3.5.3. Pneumonia por VR: Foi utilizada a definição de "doença de trato respiratório inferior" de acordo com o ECIL 4 (European Conference on Infection in Leukemia) (13). A definição leva em conta critérios clínicos, epidemiológicos e laboratoriais: produção patológica de secreção respiratória, hipoxemia ou infiltrado pulmonar com identificação de VR em secreções respiratórias, preferencialmente coletadas dos locais envolvidos.

3.6. Análise estatística

Foram analisados a correlação entre cada VR e sintomas, os fatores de risco para progressão para pneumonia e os fatores associados a transmissão intra-hospitalar dos VRs. As variáveis com valor de $p \leq 0,1$ na análise univariada foram incluídas na análise multivariada por modelo de regressão logística (SPSS versão 19.0).

4 RESULTADOS

Durante esse período, 187 receptores de TCTH tiveram 214 episódios de infecção por VR. Os episódios ocorreram com mediana de 59,5 dias do TCTH, variando do d-131 ao d+3.862. Alguns pacientes tiveram episódios de VR antes da admissão e após o transplante e todos os

episódios foram analisados, os pacientes que tiveram diagnóstico de VR positivos antes do transplante e tiveram o mesmo cancelado por qualquer motivo, foram excluídos do estudo. Os pacientes hospitalizados, a mediana do tempo de internação foi de 23,5 dias, variando de 3 a 95 dias. Os VR identificados estão descritos na tabela 2.

Tabela 2. Distribuição dos episódios de infecção e co-infecção respiratória de acordo com o tipo de vírus (N=214)

VR*	**N**	**%**	**Co-infecções**	**N**	**%**
VPI III	73	34,1	ADV,HRV,PIV IV	1	0,5
VSR	45	21,0	FLU A, VSR	3	1,4
HRV ABC	25	11,7	HRV, Coronavírus	1	0,5
PIV I	23	10,7	HRV ABC, FLU A	1	0,5
FLU A	16	7,5	PIV I, VSR	1	0,5
ADV	7	3,3	PIV I, PIV III	1	0,5
Coronavírus	4	1,9	PIV III, Coronavírus	1	0,5
PIV IV	3	1,4	PIV III, HRV ABC	1	0,5
MPVh	1	0,5	PIV III, PIV IV	1	0.5
FLU B	2	0,9	VSR, HRV ABC	1	0,5
PIV II	2	0,9	VSR, Coronavírus	1	0,5

Nos 214 episódios de infecção respiratória analisados, 157 estavam associados a sintomas clínicos dos quais (73.4%). Coriza foi o sintoma mais frequentemente identificado (46.3%),

seguido por tosse produtiva (29.9%), febre (24.3%), tosse seca (15.4%), congestão nasal (12.1%), dor de garganta (6.5%), mialgia (6.1%), cefaleia (5.1%), dispneia (4.2%) e espirros (3.3%). Nenhum VR se correlacionou significantemente com qualquer dos sintomas analisados. As demais características dos episódios de infecção por VR estão descritas na tabela 3.

Tabela 3. Características dos episódios de infecções por VR de acordo com transmissão, setor de atendimento e complicações clínicas relacionadas à infecção.

Variável	Categoria	N	%
Transmissão	Comunitária	183	85,5
	Hospitalar	31	14,5
Setor*	Amb TCTH	169	79,0
	Hemato	21	9,8
	Un TCTH	17	7,9
	Un Pediatria	2	0,9
	Un Santana	2	0,9
	Amb ped	1	0,5
	Amb QT	1	0,5
	Clínica	1	0,5
Complicações	Pneumonia	45	21,0
	Pneumonia + Sinusite	4	1,9
	Sinusite	4	1,9
	Pneumonia + derrame pleural	1	0,5
	Inconclusivo	1	0,5

* VPI – vírus parainfluenza I II III; VSR – vírus sincicial respiratório; HRV - rinovírus; FLU A - influenza A; ADV - adenovírus; MPVh – metapneumovirus humano; FLU B - influenza B;

* Amb - ambulatório; TCTH transplante de céculas tronco hematopoiéticas; HEMATO – hematologia; Un – unidade; QT – quimioterapia; Ped – pediatria.

Em 55 dos 214 episódios de VR (25.7%) foram observadas complicações. Pneumonia com ou sem sinusite ou derrame pleural foi observada em 50 dos 214 episódios (23,3%). Dentre os VRs mais frequentemente diagnosticados (VPI-III, VSR, RVH, VPI 1 e INF A) o que mais teve como complicação a evolução para pneumonia foi o VSR (42%). A tabela 4 mostra a frequência de pneumonia nas infecções por VR único.

Tabela 4 – Frequência de pneumonias de acordo com cada VR em 48 episódios de infecção.

VR*	Número total	Número com pneumonia (%)
VPI III	73	14 (19)
VSR	45	19 (42)
RVH ABC	25	2 (8)
PIV I	23	5 (22)
FLU A	16	3 (19)
ADV	7	0 (0)
Coronavírus	4	1 (25)
VPI IV	3	0(0)
MPVh	1	1 (100)
FLU B	2	1 (50)
VPI II	2	2 (100)

Nenhuma das seguintes variáveis associou-se significantemente com risco maior de progressão para pneumonia: Sexo, idade, doença de base, tipo de TCTH, fonte de CTH,

* VPI – vírus parainfluenza I II III; VSR – vírus sincicial respiratório; HRV - rinovírus; FLU A - influenza A; ADV - adenovírus; MPVh – metapneumovirus humano; FLU B - influenza B;

condicionamento, profilaxia de DECH, tipo de transmissão, dias de hospitalização, VSR ou outro e dia do diagnóstico em relação ao transplante (todas com valor de p>0,20).

Trinta e um episódios de infecção por VR (14,5%) foram caracterizados como de transmissão hospitalar .Nos episódios de transmissão hospitalar, a mediana do tempo de internação foi de 42 dias (variando de 7 a 95), significantemente maior que nas infecções consideradas de transmissão comunitárias (18 dias, variando de 3 a 64, p<0.001).

Em 107 episódios onde mais de uma amostra foi coletada, observamos que a mediana do tempo de excreção de VR foi de 10 dias, variando de 2 a 54 dias. Não houve diferença no tempo de excreção nas infecções comunitárias ou hospitalares.

Como já era esperado, o tempo de hospitalização foi o fator associado com maior relevância (p > 0,001) na transmissão intra-hospitalar dos VRs; outros fatores como idade e setor da internação não tiveram significância, assim como as demais variáveis incluídas na análise de progressão para pneumonia. Nos anos de 2011 e 2012, a frequência de transmissão hospitalar se manteve estável em torno de 20%; já em 2013 houve uma redução relevante de 20% para cerca de 8%. A coleta de dados teve seu inicio em agosto de 2010, de agosto a dezembro de 2010 tivemos 6 episódios de infecções de VR positivos e todos foram considerados como transmissão comunitária e por ser um período parcial, o ano de 2010 não foi incluso na análise univariada dos fatores associados à transmissão hospitalar dos VR **.** (Tabela 5).

Tabela 5 - Análise univariada dos fatores associados à transmissão hospitalar dos VR em pacientes submetidos a TCTH.

Variável	Categoria	Transmissão		*p*
		Comunitária	Hospitalar	
Idade (N=214)	0 – 20	34 (82,9)	7 (17,1)	
	21 – 40	48 (85,7)	8 (14,3)	0,86
	> 40	101 (86,3)	16 (13,7)	
Tempo de hospitalização (N=60)	0 – 23 dias	22 (73,3)	8(26,7)	<
	>23 dias	8 (26,7)	22 (73,3)	0,001
Ano (N=208)	2011	43 (79,6)	11 (20,4)	
	2012	51 (79,7)	13 (20,3)	0,042
	2013	83 (92,2)	7 (7,8)	
Setor* (N=38)	Hematologia	7 (33,3)	14 (66,5)	0,508
	Unidade de TCTH*	4 (23,5)	13 (76,5)	

Nos 55 episódios de VR que cursaram com complicações, 20 evoluíram com óbito (36.4%). Em 6 deles (30%), a infecção pelo VR foi adquirida dentro do hospital. A tabela 6 caracteriza os casos de VRH e a ocorrência de complicações prévias ou concorrentes. Em um caso não foi encontrada descrição de complicações no prontuário.

* TCTH - Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas.

Tabela 6 – Características clínicas dos casos de VR adquiridos no hospital (VRH) que evoluíram a óbito

Caso	Setor	d+ VRH	VR*	Complicações prévias	D+ óbito
1	Hematologia	131	VPI lll	DECHa pele/TGI***	252
2	Hematologia	18	VSR	ndn****	24
3	Unidade de TCTH**	11	VSR	ndn	22
4	Hematologia	58	VSR	Sem informação	80
5	Pediatria	89	RVH	DECHa pulmão	123
6	Unidade de TCTH	11	VSR	*Acinetobacter sp**	12

(*secreção orotraqueal).

* VR - vírus respiratório.

*** DECHa -Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda, TGI trato gástrico inferior

**** ndn - nada digno de nota

** TCTH - transplante de células tronco hematopoiéticas.

5 DISCUSSÃO

Duzentos e quatorze episódios de infecção por VR que ocorreram em 187 pacientes entre agosto de 2010 e dezembro de 2013. É possível que o número de episódios ocorridos durante o período e o índice de transmissão hospitalar estejam subestimados, porque a técnica do PCR* que é mais sensível do que a técnica IFD**, foi utilizada somente por um curto período, de maio a agosto de 2013. O maior tempo de internação favoreceu a transmissão hospitalar como era de se esperar. Em 73% dos episódios caracterizados como VRH, os pacientes estavam internados há mais de 23 dias. Dados sobre incidência de VRH são escassos e em geral estão restritos a estudos com PIV, influenza e VSR, utilizando ferramentas robustas tais como a filogenia (8,9,15).

Era esperado que a taxa de transmissão hospitalar fosse menor na unidade de TCTH, que dispõe de quartos individuais, ar filtrado, e é uma área mais restrita a circulação do que a enfermaria de hematologia. Entretanto, não houve diferença entre as unidades. É possível que os episódios assintomáticos, não só em pacientes, mas também em profissionais de saúde tenham colaborado para este achado (13,14).

Por outro lado, apesar dos VR circularem com grande atividade todos os anos, observamos um decréscimo na transmissão hospitalar no ano de 2013 em comparação com 2012 e 2011. A possível razão para esse decréscimo é que a partir de 2012 foi implantada a orientação de expansão das precauções de contato para todos os pacientes internados, frente a ocorrência de um segundo caso do mesmo VR identificado na unidade de TCTH. Outros autores observaram resultados semelhantes no caso de transmissão de VSR e recomendam esta medida

* PCR - reação em cadeia da polimerase,

alternativa (16). A partir da implantação dessa nova rotina não tivemos mais surtos de VR na unidade de TCTH.

Apesar do intenso programa e do sucesso de algumas medidas em nosso hospital tais como a vacinação em massa contra a influenza e o controle de surtos com a expansão das precauções de contato, os casos graves de VRH continuam a acontecer com desfechos desfavoráveis.

A frequência de pneumonias nas infecções por VR foi grande em nosso estudo (23%) e equiparáveis às descritas para o VSR, em estudo onde os autores avaliaram 392 episódios de infecção no trato respiratório em 179 receptores de TCTH entre abril de 2001 a abril de 2003. Progressão para pneumonia foi observada em 55,5% dos casos de VSR e em apenas 7% dos casos de influenza. A introdução precoce de oseltamivir frente a detecção de INF A ou B em lavado nasal deve ter contribuído para a redução das complicações (6). No presente estudo, evolução para pneumonia ocorreu em 42% dos episódios de infecção pelo VSR. Considerando todos os tipos dos vírus Parainfluenza (I, II, III e IV) a frequência de evolução para pneumonia foi de 43%.

Infelizmente, a pneumonia é uma complicação grave especialmente na fase precoce do TCTH e muitos pacientes podem evoluir para óbito, especialmente nas pneumonias por VSR. Em nosso estudo, em 6 pacientes que evoluíram a óbito por complicações após o episódio de VRH, 2 (33%) não tinham nenhuma outra causa identificada a não ser quadro pulmonar por VSR e faleceram no primeiro mês do TCTH por insuficiência respiratória aguda, 6 e 11 dias após o diagnóstico de VSR, respectivamente. Em outro caso de VSR diagnosticado no d+11, *Acinetobacter* sp foi detectado em secreção de orofaringe e *E. coli* em culturas de ponta de

[**] IFD – Imunofluorescência direta.

cateter, mas as hemoculturas permaneceram negativas. O paciente foi a óbito por pneumonia interstício-alveolar e é provável que o VSR tenha contribuído para este desfecho, embora não tenha sido feita pesquisa de VSR em biópsia ou necrópsia.

6 CONCLUSÕES

A frequência de pneumonia durante os episódios de VR foi de 23,3% no presente estudo. Para o VSR, tal frequência foi de 42%; e para os vírus Parainfluenza foi de 43%.

A frequência de transmissão intra-hospitalar de VR foi de 14,5% no período estudado. Não há dados na literatura para comparar se essa taxa é maior ou menor do que o esperado.

As variáveis associadas a esse tipo de transmissão foram o tempo de internação e o ano de 2013, quando houve queda da transmissão.

A política de estender as precauções de contato frente a um caso de VR nas unidades de internação parece ter sido a responsável pela queda da transmissão intra-hospitalar, de acordo com os dados de nosso estudo. Tal política poderia ser considerada como padrão nessas situações.

O VSR foi o VR com maior frequência de progressão para pneumonia (42%) e o VR responsável pela maior mortalidade.

Portanto, todas as medidas, higienização das mãos, coleta de lavado nasal (LN) antes das internações para o transplante de células tronco hematopiéticas (TCTH), isolamento de contato para os pacientes com vírus respiratório positivo, busca ativa de sintomas e a educação continuada para os pacientes, familiares e profissionais da saúde, são importantes para o

controle das infecções por VR nas unidades que atendem receptores de TCTH. A conscientização da importância dessas infecções é o primeiro passo para a adoção das medidas de controle. A maioria dessas medidas são de baixo custo (lavagem de mãos, educação continuada, vacinação) e altamente efetivas. Cuidadores, contactuantes domiciliares e profissionais de saúde devem aderir às medidas de controle para garantir a segurança dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Arruda E. Infecções respiratórias virias em pacientes imunodeprimidos. Med (Buenos Aires). 1999;9:129–37.

2. Kim Y-J, Guthrie K a, Waghmare A, Walsh EE, Falsey AR, Kuypers J, et al. Respiratory Syncytial Virus in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Factors Determining Progression to Lower Respiratory Tract Disease. J Infect Dis. 2014;209(8):1195–204.

3. Santos ACF dos. Viroses respiratórias em receptores de células tronco hematopoiéticas e pacientes oncohematológicos. Universidade Estadual Paulista; 2009.

4. Machado CM. Infecção pelo vírus sincicial respiratório e o diagnóstico das infecções virais pós-transplante de células-tronco hematopoiétias no Brasil. Rev Brás Hematol Hemoter. 2009;31:401–2.

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

6. Machado CM, Boas LS V, Mendes a V a, Santos MFM, Rocha IF Da, Sturaro D, et al. Low mortality rates related to respiratory virus infections after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2003;31(8):695–700.

7. Santos A, Perilio L, Zerbinati R, Souza M, Colturato V, Souza M, et al. Respiratory symptom surveillance to optimise the detection of community respiratory virus in haematopoietic stem cell transplant recipients: preliminary results. EBMT 2009. 2009. p. S63.

8. Machado AF, Sallum MAM, Vilas Boas LS, 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. Elsevier Ltd; 2008;14(12):1348–55.

9. 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;10(1):58–64.

10. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DA. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2009;9(5):291–300.

11. Campbell AP, Kuypers J, Englund J a, Guthrie K a, Corey L, Boeckh M. Self-collection of foam nasal swabs for respiratory virus detection by PCR among immunocompetent subjects and hematopoietic cell transplant recipients. J Clin Microbiol. 2013;51(1):324–7.

12. Ambati A, Boas LS V, Ljungman P, Testa L, de Oliveira JF, Aoun M, et al. Evaluation of pretransplant influenza vaccination in hematopoietic SCT: a randomized prospective study. Bone Marrow Transplant. 2015;50(6):858–64.

13. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, Boeckh M, Einsele H, Ljungman P. Fourth European conference on infections in leukaemia (ECIL-4): Guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. Clin Infect Dis. 2013;56(2):258–66.

14. Peck AJ, Englund J a, Kuypers J, Guthrie K a, Corey L, Morrow R, et al. Respiratory virus infection among hematopoietic cell transplant recipients : evidence for asymptomatic parainfluenza virus infection. 2007;110(5):2–4.

15. Piralla A, Percivalle E, Di Cesare-Merlone A, Locatelli F, Gerna G. Multicluster nosocomial outbreak of parainfluenza virus type 3 infection in a pediatric oncohematology unit: A phylogenetic study. Haematologica. 2009;94(6):833–9.

16. Lavergne V, Ghannoum M, Weiss K, Roy J BC. Successful prevention of respiratory syncytial virus nosocomial transmission following an enhanced seasonal infection control program. Bone Marrow Transplant. 2011;46(1):137–42.

FUNDAÇÃO AMARAL CARVALHO
Hospital Amaral Carvalho

Anexo 1 - FICHA CLÍNICA

Nome_____**Idade**_____

DN_____/_____/_____**Sexo M ( ) F ( )**

Diag_____**Fonte**_____

CD_____**Mieliablativo sim ( ) não ( )**

Prof DECH_____**Dt TCTH**_____/_____/_____

Data admissão_____/_____/_____**Motivo**_____

Data alta_____/_____/_____

1º LN
+_____/_____/_____**VR**_____

Setor_____ **Ano**_____

Sintômas sim ( ) não ( ) - coriza ( ) tosse p ( ) tosse s ( ) congestão nasal ( )

espirros ( ) febre ( ) cefaléia ( ) mialgia ( ) dispnéia ( ) dor garganta ( )

Último LN + _____/_____/_____ **1º LN negativo**_____/_____/_____

Evolução_____

1ª TC_____/_____/_____**Resutado**_____

1ª TC_____/_____/_____**Resutado**_____

1ª TC_____/_____/_____**Resutado**_____

Rx____/____/_____**Resutado**_____

Desfecho_____

Óbito sim ( ) não ( ) Data óbito____/____/_____

Causa do óbito_____

Anexo 2

HOSPITAL AMARAL CARVALHO
Fundação Amaral Carvalho

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
Fundação Hospital Amaral Carvalho
Rua das Palmeiras, 89, Vila Assis – CEP 17.210-120 – Jahu / SP - ☎ (014) 3602-1194

Parecer CEPFHAC – 03/14

Projeto de Pesquisa: "Infecção Viral Respiratória Comunitária versus Hospitalar em pacientes submentidos a Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas."

Documentos analisados
✓ Emenda;

Responsável pelo Estudo: Lúcia Helena de Almeida Testa

PARECER CONSUBSTANCIADO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospital Amaral Carvalho analisou os documentos supracitados na 1ª reunião ordinária realizada no dia 17 de janeiro de 2014. Segue abaixo as considerações feitas pelo relator:

"A responsável pelo estudo serviu-se deste adendo para solicitar autorização e dar prosseguimento à pesquisa. O trabalho foi executado no ano de 2011, após aprovação deste mesmo CEP, quando a pesquisadora responsabilizou-se pela coleta dos dados dos prontuários de pacientes submetidos ao transplante no período de 2008 a 2010.

Como aluna regularmente matriculada em nível de mestrado, em um dos programas de pós-graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, desde dezembro de 2013, gostaria de continuar na mesma linha de pesquisa, com os mesmos objetivos e metodologias anteriores, mas com aquisição de dados de prontuários de novos pacientes.

Apresentou somente alteração no cronograma de execução, o qual encontra-se apropriado.

Apresentou novamente todos os documentos exigidos, com datas de 29 de outubro de 2013: ofício de encaminhamento, autorização do chefe do serviço, orçamento financeiro, solicitação de dispensa do TCLE, termo de confidenciulidade, além do currículo lattes e do projeto de pesquisa atualizados.

Diante do exposto, aprovado."

Situação: Aprovado

Informamos que os referidos documentos são rubricados pela colaboradora do CEPFHAC, Áurea do Amaral, e que nenhum dos pesquisadores envolvidos no estudo participou da votação.

Scanned by CamScanner

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

Jahu, 17 de janeiro de 2014.

Osvaldo Contador Junior
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

HOSPITAL
AMARAL CARVALHO
Fundação Amaral Carvalho

Ref: "Infecção Viral Respiratória Comunitária versus Hospitalar em pacientes submetidos a Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas"

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE e ESCLARECIDO (TCLE)

Não será aplicado o TCLE, pois o Projeto de Pesquisa intitulado **"Infecção Viral Respiratória Comunitária versus Hospitalar em pacientes submetidos a Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas"**, de autoria de Lúcia Helena de Almeida Testa, usará somente informações contidas nos prontuários dos pacientes submetidos à TCTH.

Jahu, 29 de outubro de 2013.

Atenciosamente.

FUNDAÇÃO HOSPITAL
AMARAL CARVALHO
17 JAN. 2014
COMITÊ DE
ÉTICA EM PESQUISA

Enf. Lúcia Helena de Almeida Testa
Serviço de Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas
Fundação Hospital Amaral Carvalho - Jahu

Serviço de Transplante de Medula Óssea
Travessa Coronel Ricardo Auler, 457 Jahu / SP 17210-200
Telefone/Fax (14) 3602-1381 ramal 1828
luciatesta@amaralcarvalho.org.br
www.amaralcarvalho.org.br