

INFECÇÕES EM TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

INFECTION IN BONE MARROW TRANSPLANT RECIPIENTS

Marcio Nucci¹ & Angelo Maiolino²

⁽¹⁾ Docente do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Chefe do Laboratório de Micologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

⁽²⁾ Docente, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Chefe da Unidade de Transplante de Medula Óssea, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

CORRESPONDÊNCIA: Marcio Nucci. Serviço de Hematologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Av. Brigadeiro Trompovsky s/n 21941-590 Rio de Janeiro - RJ - Brasil. Fax: (021) 5622460 E-mail: micologia@hucff.ufrj.br

NUCCI M & MAIOLINO A. Infecções em transplante de medula óssea. **Medicina, Ribeirão Preto**, 33: 278-293, jul./set. 2000.

RESUMO: O número de pacientes submetidos a transplante de medula óssea tem aumentado significativamente. As infecções representam um dos principais obstáculos ao sucesso dos transplantes. O paciente, depois do transplante de medula óssea, tem defeitos complexos nos sistemas de defesa, que o tornam vulnerável a uma série de infecções bacterianas, fúngicas, virais e parasitárias. As infecções são mais freqüentes e graves no transplante alogênico, com doadores não aparentados, e menos freqüentes no transplante autólogo de células progenitoras do sangue periférico. Em termos de mortalidade, os maiores desafios, atualmente enfrentados pelos que tratam desses pacientes, são as infecções fúngicas, as superinfecções bacterianas por germes multirresistentes e algumas infecções virais. Neste trabalho, é feita uma revisão da epidemiologia, manifestações clínicas e recomendações atuais de tratamento dos principais problemas infecciosos em pacientes submetidos a transplante de medula óssea.

UNITERMOS: Transplante de Medula Óssea. Infecção

1- INTRODUÇÃO

O transplante de medula óssea é uma modalidade terapêutica que beneficia um número grande de pacientes com câncer ou outras doenças. Dados do Registro Internacional de Transplante de Medula Óssea (IBMTR - *International Bone Marrow Transplant Registry*) e do Registro de Transplante Autólogo (ABMTR- *Autologous Blood & Marrow Transplant Registry*)⁽¹⁾, que contêm informações de aproximadamente 40% dos transplantes alogênicos, realizados no mundo e de 50% dos transplantes autólogos, realizados nas Américas, mostram que, no ano de 1998, foram realizados aproximadamente 15 mil

transplantes alogênicos e 37 mil autólogos. Dentre os transplantes autólogos, mais de 90% são feitos com células tronco hematopoéticas (CTH) colhidas do sangue periférico. Atualmente, cerca de 25% dos transplantes alogênicos são realizados com doadores não aparentados. Esses dados são importantes, quando se analisam as tendências epidemiológicas das infecções, pois, por exemplo, o transplante autólogo com CTH do sangue periférico e o transplante alogênico com doador não aparentado são as duas situações com o menor e o maior risco de infecção, respectivamente.

A mortalidade relacionada aos transplantes de medula óssea tem reduzido nos últimos anos. A mor-

talidade nos primeiros 100 dias após o transplante é de 10 a 40%, nos transplantes alogênicos, e de menos de 5 até 20%, nos transplantes autólogos, dependendo da doença de base e das condições clínicas dos pacientes. Nos transplantes autólogos, a mortalidade é, na maioria das vezes, devida à atividade da doença de base, enquanto que, nos transplantes alogênicos, ela é devida às complicações do transplante em si, com destaque para a imunossupressão usada no tratamento da doença do enxerto-contra-hospedeiro (DECH), aguda ou crônica. A imunodepressão intensa predispõe os pacientes transplantados a graves complicações infecciosas, que podem ocorrer em qualquer tipo e em qualquer época do transplante e podem ser causadas por qualquer categoria de agente etiológico (bactérias, fungos, vírus ou parasitas). O conhecimento das diferenças básicas entre os tipos de transplante e suas diferentes fases, em termos de imunodepressão, é muito útil para se instituir medidas profiláticas ou terapêuticas contra as infecções que ocorrem no período pós-transplante.

2- OS TIPOS DE TRANSPLANTE E O RISCO DE INFECÇÃO

Vários **fatores predisponentes**, relacionados à doença de base, aos tipos e às complicações do transplante de CTH influenciam o perfil das infecções que acometem os pacientes submetidos ao procedimento. Antes do transplante, pode haver **diferenças nas doenças de base**, por exemplo, pacientes com anemia aplástica, que vão receber transplante alogênico, apresentam neutropenia acentuada, ao passo que pacientes com doença de Hodgkin, que sejam candidatos a

transplante autólogo, apresentam defeito importante na imunidade celular, mas não neutropenia. Entretanto, após o tratamento com quimioterapia ou radioterapia intensa, seja no condicionamento do transplante ou antes dele, o sistema imunológico é afetado como um todo, e essas diferenças atenuam-se ou desaparecem. Há importantes **diferenças entre os transplantes alogênico e autólogo** em termos de imunodepressão (Tabela I). Assim, no transplante alogênico, as células progenitoras, infundidas de um doador, são imunologicamente competentes, ao passo que as células do paciente infundidas no transplante autólogo carregam a imunodepressão da doença de base. Além disso, a transferência passiva de anticorpos é mais adequada no transplante alogênico. Já a **pega do enxerto** costuma ser mais rápida no transplante autólogo, especialmente se a fonte de células tronco for do sangue periférico, com conseqüente duração menor da neutropenia. Para complicar ainda mais, no transplante alogênico, pode haver rejeição do enxerto e, no transplante autólogo, pode haver retardo ou falha na enxertia, principalmente quando a doença de base não é bem controlada. Outra diferença do transplante alogênico em relação ao autólogo é que no alogênico são administradas precocemente drogas imunossupressoras para prevenção ou tratamento da doença do enxerto-contra-o-hospedeiro, o que aumenta sobremaneira o risco de infecções, especialmente aquelas decorrentes da supressão da imunidade celular. Esse quadro pode se prolongar, se o paciente desenvolve a doença crônica do enxerto-contra-o-hospedeiro, quando infecções bacterianas por germes encapsulados, dependentes de mecanismo de defesa humorais, também se tornam comuns.

Tabela I - Diferenças entre o transplante alogênico e o transplante autólogo quanto ao de risco de infecção

<i>Transplante alogênico</i>	<i>Fatores predisponentes</i>	<i>Transplante autólogo</i>
Anemia aplástica – neutropenia	Doença de base	Doença de Hodgkin - imunidade celular comprometida
Imunologicamente competentes	Células progenitoras infundidas	Imunodeficientes(dependendo da doença de base)
Pega mais lenta, rejeição	Fase de aplasia	Pega rápida (especialmente usando células tronco periféricas)
Imunossupressão (controle de DECH aguda)	Fase pós-pega	Recuperação imunológica depende do controle da doença de base
Imunossupressão (controle de DECH crônica)	Após o D+100	Recuperação imunológica depende do controle da doença de base

3- AS FASES DO TRANSPLANTE E O RISCO DE INFECÇÃO

Os componentes básicos da defesa do organismo são: a pele e as membranas mucosas, a imunidade celular específica (linfócitos T e B) e a inespecífica (fagócitos, células NK) e os componentes da imunidade humoral, representados pelas imunoglobulinas e complemento. Na Tabela II, estão listadas as fases do transplante de medula óssea, com os diversos graus de comprometimento nos componentes da defesa do hospedeiro. Saber que tipo de imunodeficiência predomina em uma determinada fase do transplante tem importância prática, pois, como mostrado na Tabela III, o comprometimento de cada sistema de defesa causa infecções por diferentes patógenos. O conhecimento dessas associações orienta a abordagem inicial, tanto do ponto de vista diagnóstico, como de terapia empírica. Na Tabela IV, são listados os principais patógenos causadores de infecção em pacientes submetidos a transplante de medula óssea e as fases em que as infecções ocorrem.

4- CONTROLE DE INFECÇÃO EM TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

a) A fase de aplasia: neutropenia – o primeiro desafio

As complicações infecciosas, nesse período, são muito semelhantes àquelas que ocorrem em pacientes em indução de remissão de leucemia aguda, em que a quimioterapia ablativa resulta em neutropenia profunda e mucosite grave. No período inicial de neutropenia, o paciente fica em risco de desenvolver bacteremias por enterobactérias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus* sp. do grupo *viridans* e *Staphylococcus* sp. coagulase negativa. Esses germes respondem por mais de 90% das bacteremias em pacientes transplantados de medula óssea⁽²⁾ e, na maioria dos centros de transplante na Europa e na América do Norte, as bactérias Gram-positivas são responsáveis por mais de 80% das bacteremias. No Brasil, em estudo recentemente concluído, foram analisados os episódios infecciosos de 87 transplantes autólogos de quatro instituições: USP-Ribeirão Preto, UNICAMP, INCa e

Tabela II - Alterações imunológicas nas diversas fases do transplante de medula óssea

	<i>Pele e mucosas</i>	<i>Opsonização</i>	<i>Imunidade celular</i>	<i>Fagocitose</i>
Fase pré-transplante				
Doença de Hodgkin	+	–	+++	+
Linfoma não-Hodgkin de baixo grau	–	+ / +++	+ / +++	– / +
Linfoma não-Hodgkin de alto grau	++	+	+++	++
Mieloma múltiplo	–	+++	+	+
Leucemia linfóide aguda	++	+	+++	++
Leucemia mielóide aguda	+++	+	+	+++
Leucemia linfóide crônica	–	++	++	+
Leucemia mielóide crônica – fase crônica	–	–	–	–
Leucemia mielóide crônica – fase acelerada	+	–	+	–
Leucemia mielóide crônica – crise blástica	++	+	++	+++
Anemia aplástica	–	–	+	+++
Fase de aplasia				
	+++	+	++	+++
Fase pós-pega				
	+ / +++	++	+++	–
Após D+100				
	+	+++	+++	–
–: sem imunodeficiência				
+++ : imunodeficiência acentuada do subsistema imunológico, na fase indicada do transplante.				

Tabela III - Relação entre o tipo de imunodeficiência e de infecção				
	Pele e mucosas	Opsonização	Imunidade celular	Fagocitose
Bactérias Gram-positivas	+++	+	+	+++
Bactérias Gram-negativas	+	+	+	+++
Bactérias encapsuladas	+	+++	+	+
Candidíase mucocutânea	+	-	+++	+
Candidíase sistêmica	+	-	-	+++
Aspergilose invasiva	-	-	+	+++
Vírus	+	+	+++	++
Pneumocistose	-	-	+++	-

-: sem predisposição.
 +++: deficiência desse subsistema imunológico predispõe fortemente à infecção indicada.

Tabela IV - Principais patógenos causadores de infecção em pacientes submetidos a transplante de medula óssea	
Patógeno	Época do transplante
Bactérias	
Bacilos Gram-negativos – <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella</i> sp., etc.	Período de neutropenia
Gram-positivos – <i>Staphylococcus aureus</i> e coagulase-negativa, <i>Streptococcus</i> spp.	Período de neutropenia
<i>Nocardia</i> , <i>Listeria</i> , <i>Mycobacterium</i>	Período pós-pega
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>	Após D+100
Fungos	
<i>Candida</i> sp. (infecção sistêmica), <i>Aspergillus</i> sp., <i>Fusarium</i> sp., <i>Mucor</i> , <i>Trichosporon</i> sp.	Período de neutropenia
<i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Pneumocystis carinii</i> , <i>Candida</i> sp. (infecção cutâneo-mucosa)	Período pós-pega
<i>Aspergillus</i> sp., <i>Fusarium</i> sp.	Após D+100
Vírus	
Herpes simplex	Período de neutropenia
Varicella-zoster	Período pós-pega até após D+100
Citomegalovírus	Período pós-pega
Vírus sincicial respiratório	Qualquer fase
Parasitas	
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Período pós-pega
<i>Toxoplasma gondii</i>	Período pós-pega até após D+100

UFRJ. Apenas seis pacientes não desenvolveram febre durante o período de neutropenia, enquanto, nos outros 81 pacientes, 45% dos episódios de febre e neutropenia não tiveram documentação de infecção (febre de origem obscura), quatro (5%) tiveram documentação microbiológica excluindo a corrente sanguínea, 10 (12%) tiveram documentação clínica e 31 (38%) tiveram infecção na corrente sanguínea. Dos 31 episódios, as bactérias Gram-positivas predominaram (20 episódios, 65%) e bactérias Gram-negativas foram documentadas em 11 episódios (35%). Em três episódios havia mais de um germe nas hemoculturas (dois casos com mais de um Gram-negativo e um caso com um Gram-positivo e *Candida sp.*). Entretanto, a proporção de casos Gram-negativos variou em cada instituição: 4/5 (80%) na USP-Ribeirão Preto, 2/9 (22%) na UNICAMP, 3/6 (50%) no INCa e 2/11 (18%) na UFRJ-Rio de Janeiro. Assim, ocorrem variações importantes na etiologia das infecções, nas diferentes instituições, o que pode ser explicado, pelo menos em parte, pelo uso de quinolonas na profilaxia antibacteriana. De fato, nas quatro instituições, houve diferenças marcantes na proporção de pacientes submetida a tal profilaxia: 0% no INCa e na UFRJ, 55% na USP Ribeirão Preto e 100% na UNICAMP. No transplante alogênico, os dados de dois centros brasileiros (USP-Ribeirão Preto e UFPR-Curitiba) sugerem que, entre as infecções precoces pós-TMO predominam as causadas por bactérias Gram-positivas (2/3 de Gram+ em 154 culturas positivas, na USP-RP e 60% de Gram+ entre 136 culturas positivas, na UFPR).

As infecções por bactérias Gram-negativas, em geral, se originam do tubo gastrointestinal, já os estafilococos de coagulase negativa têm como porta de entrada predominante os cateteres venosos profundos. A bacteremia por *Streptococcus* se origina da orofaringe e os pacientes, quase invariavelmente, apresentam mucosite, que, com frequência, se complica por reativação de herpes simples, facilitando a entrada dos estreptococos, cuja bacteremia pode se acompanhar de insuficiência respiratória e óbito⁽³⁾. Se o paciente continua neutropênico além de uma semana, o risco de desenvolver superinfecções aumenta, algumas delas em locais específicos, causando, por exemplo, sinusite, pneumonia ou tiflíte. Os principais agentes etiológicos de superinfecções são os fungos e as bactérias Gram-negativas, especialmente as não-fermentadoras, que, em geral, são resistentes aos antibióticos em uso no paciente⁽⁴⁾. Por outro lado, *Candida sp.*, *Aspergillus sp.*, *Mucor*, *Fusarium sp.* e *Trichosporon sp.* são os principais agentes causadores de infecções fúngicas.

1- Profilaxia antimicrobiana na fase de aplasia

Como mencionado anteriormente, a reativação de herpes simples é muito frequente (mais de 80%). Assim, é recomendado que se faça a profilaxia secundária com aciclovir ou um derivado, e a dose pode ser tão baixa quanto 125 mg/m² a cada seis horas⁽⁵⁾. Outra medida profilática muito utilizada é o uso de drogas antifúngicas para prevenção de candidíase sistêmica e o agente de escolha é o fluconazol (200-400 mg/dia)⁽⁶⁾. Em um estudo do nosso grupo, o itraconazol em cápsula (100 mg a cada 12 horas) também se mostrou eficaz, mas o número de pacientes submetidos a transplante de medula óssea não era grande⁽⁷⁾. O problema da formulação em cápsula é a sua absorção errática, o que levou, recentemente, à introdução de solução oral de itraconazol, que apresentou melhor absorção e foi testada na profilaxia de infecções fúngicas em pacientes neutropênicos. Em um estudo, itraconazol solução oral (2,5 mg/kg a cada 12 horas) foi comparado com placebo e resultou em redução na frequência de candidíase invasiva⁽⁸⁾. Em outro estudo, a mesma dose da solução oral de itraconazol foi comparada com fluconazol na dose de 100 mg/dia. Houve seis casos de aspergilose invasiva nos pacientes que receberam fluconazol contra nenhum caso no grupo que recebeu itraconazol (p=0,03), sendo este o primeiro trabalho a demonstrar eficácia na prevenção de aspergilose invasiva⁽⁹⁾.

A profilaxia antibacteriana tem sido empregada largamente, em pacientes submetidos a TMO, e nas últimas décadas, vários esquemas foram testados, utilizando-se, inicialmente, antibióticos orais não absorvíveis, sulfametoxazol-trimetoprim e, mais recentemente, as quinolonas. Em relação a estas últimas, duas meta-análises recentemente publicadas confirmaram sua eficácia em reduzir a frequência de bacteremias por Gram-negativos, sem benefício em termos de aumento na sobrevida^(10,11). Por outro lado, em alguns centros, tem-se observado o aparecimento de cepas resistentes às quinolonas⁽¹²⁾. Como as infecções por Gram-positivos têm aumentado de frequência, outra estratégia empregada tem sido a de utilizar antibióticos contra Gram-positivos. O uso de penicilina oral não se mostrou eficaz⁽¹³⁾ para essa finalidade, enquanto os glicopeptídeos (vancomicina ou teicoplanina) por via venosa mostraram-se eficazes em alguns estudos, mas não em outros⁽¹²⁾. Entretanto, com o recente surgimento de inúmeras infecções por bactérias Gram-positivas multirresistentes, associadas, muitas vezes, ao uso de glicopeptídeos, tal estratégia não é recomen-

dada. O mesmo pode-se dizer em relação ao uso de betalactâmicos por via venosa em pacientes neutropênicos afebris. O benefício que pode resultar dessa prática é largamente superado pelas conseqüências negativas em termos da emergência de infecções por bactérias Gram-negativas, resistentes.

2- Terapia antibiótica empírica

Há uma tendência recente de se usar apenas um antibiótico no esquema inicial de terapia empírica, em pacientes neutropênicos febris. Uma abordagem útil é classificar o paciente nas categorias de baixo e alto risco. Pacientes de baixo risco são aqueles com bom estado geral, sem mucosite, e com expectativa de neutropenia de curta duração (menos de sete dias). Tal situação pode ocorrer em pacientes submetidos a transplante autólogo com células tronco periféricas, que tenham recebido quimioterapia com pouco potencial de induzir mucosite. Esses pacientes podem receber monoterapia com uma cefalosporina de terceira ou quarta geração, ou penicilina anti-*Pseudomonas*. Há estudos correntes avaliando o uso de antibioticoterapia oral, domiciliar para esse grupo de pacientes. **Os pacientes de alto risco (a maioria dos pacientes transplantados) também podem receber monoterapia como esquema empírico inicial.** Entretanto, se houver instabilidade hemodinâmica, dispnéia ou sinais de infecção abdominal grave (dor abdominal intensa, descompressão dolorosa, distensão abdominal), é mais prudente iniciar com uma combinação antibiótica. Para a monoterapia, pode-se utilizar uma cefalosporina de terceira geração com atividade anti-*Pseudomonas*, cefalosporina de quarta geração, ou um carbapenem. Se a escolha for uma combinação antibiótica, o esquema mais empregado é a associação de um aminoglicosídeo com um betalactâmico (cefalosporina, carbapenem ou penicilina anti-*Pseudomonas*).

Com o aumento na frequência das bactérias Gram-positivas, como patógenos, em pacientes neutropênicos, surge a questão de se incluir ou não um antibiótico anti Gram-positivo (em geral, um glicopeptídeo – vancomicina ou teicoplanina) no esquema inicial. Os que advogam a não introdução de um glicopeptídeo de início argumentam que as bacteremias causadas por Gram-positivos não têm o prognóstico grave das provocadas por Gram-negativos. Outra justificativa é o crescente problema do surgimento de cepas de *Staphylococcus coagulase positiva* e *Enterococcus sp.* resistentes aos glicopeptídeos e a observação de que tal problema pode estar associado

com o uso exagerado desses agentes. Assim, argumenta-se que o glicopeptídeo pode ser reservado para aqueles pacientes com bacteremia documentada, ou aqueles com febre persistente após 72 horas do início do esquema empírico. Entretanto, há vários relatos de sepse fatal por *Streptococcus* alfa-hemolítico, tornando a questão não de todo resolvida. Em uma recente publicação da Associação Americana de Doenças Infecciosas⁽¹²⁾, recomenda-se que um glicopeptídeo deva ser incluído no esquema inicial nas seguintes situações: infecção em cateter (infecção no túnel), mucosite intensa, uso prévio de quinolonas como profilaxia, colonização prévia por pneumococo resistente à penicilina ou cefalosporinas, colonização por *Staphylococcus* resistente a meticilina, hemocultura positiva para coco Gram-positivo, sem identificação e antibiograma, ou hipotensão. Entretanto, caso o paciente não tenha documentação de infecção por germe Gram-positivo resistente, o glicopeptídeo deve ser suspenso após dois a três dias de uso.

A questão mais importante é a decisão de quando iniciar o esquema empírico. Uma vez que as definições de febre e neutropenia são arbitrárias e variam de uma instituição para outra, cada hospital deve definir seus critérios e segui-los rigidamente. Em geral, a febre é considerada significativa, quando a temperatura ultrapassa 38°C, em duas tomadas em 24 horas, ou 38,5°C por uma vez. Após o início do esquema antibiótico, o paciente deve ser examinado frequentemente e o plano terapêutico reavaliado entre 48 a 72 horas. **A persistência da febre não significa necessariamente falha terapêutica e as modificações aleatórias e frequentes no esquema inicial costumam ser totalmente improdutivas.** Recomenda-se colher outro conjunto de hemoculturas após dois a três dias de antibióticos e avaliar a adequação do esquema empírico inicial, alterando-o, sempre que possível, com base em dados clínicos e microbiológicos. As seguintes situações podem ocorrer (Figura 1):

1) **O paciente fica afebril e não tem documentação clínica ou microbiológica de infecção.** Se o paciente estiver bem, com evidências de recuperação hematopoiética e não tiver mucosite ou diarreia, pode-se trocar o esquema venoso por um antibiótico administrado por via oral, geralmente uma quinolona. Se o paciente não preencher os critérios acima, é prudente que se continue com o esquema antibiótico, se a opção foi monoterapia. Se foi iniciado um esquema com aminoglicosídeo, é seguro suspender o antibiótico, o mesmo acontecendo com um glicopeptídeo.

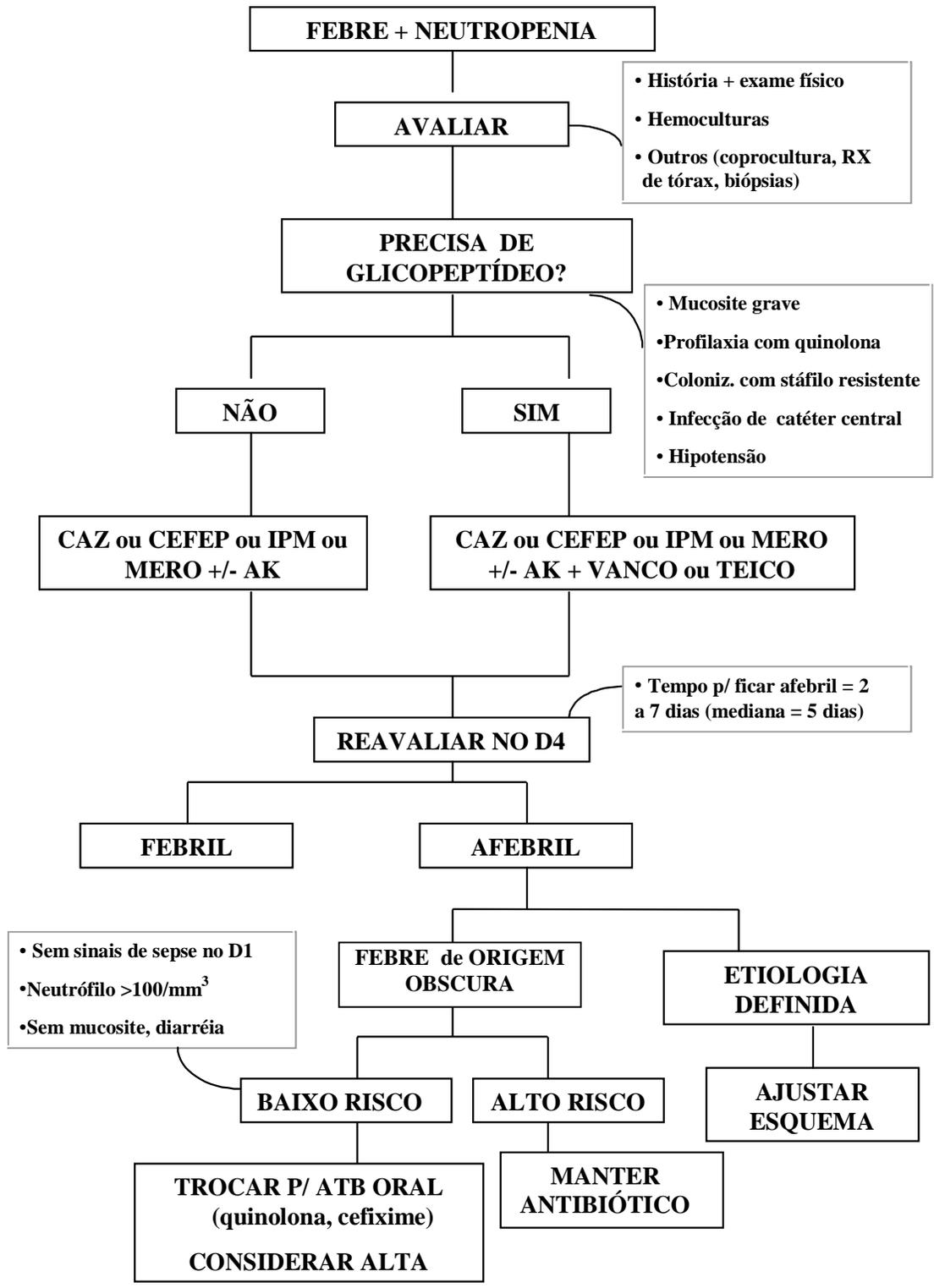


Figura 1: Algoritmo para manejo clínico de paciente neutropênico febril. Traduzido da ref. (12).
 CAZ: ceftazidime, CEFEP: cefepime, IPM-impipenem, MERO: meropenem, AK: amicacina, VANCO: vancomicina, TEICO: teicoplanina.

2) **O paciente fica afebril mas tem documentação de infecção.** Neste caso, deve-se ajustar o esquema para contemplar os resultados das culturas. Entretanto, o paciente deve continuar a receber cobertura para Gram-negativo. Assim, se o paciente iniciou o esquema com uma cefalosporina de terceira geração e um glicopeptídeo e tem uma bacteremia por Gram-positivo diagnosticada, não é correto suspender a cefalosporina. Entretanto, se a bactéria Gram-positiva for sensível à oxacilina, deve-se trocar o glicopeptídeo pela oxacilina.

3) **O paciente persiste febril mas não tem nenhuma documentação de infecção.** Febre que persiste por mais de três dias, em paciente sem documentação de infecção, sugere a ocorrência de um ou mais dos seguintes eventos: infecção não-bacteriana, infecção bacteriana resistente ao esquema inicial, ocorrência de superinfecção, níveis séricos e tissulares baixos dos antibióticos, febre por drogas ou infecção em local avascular (abscesso, cateter, prótese). Entretanto, deve-se lembrar que a febre pode persistir além do quarto dia de antibiótico, mesmo quando o esquema é adequado. **Na experiência do autor, os tempos medianos de defervescência para pacientes com bacteremias por Gram-positivos e Gram-negativos, que estavam recebendo terapia adequada, foram de seis e cinco dias, respectivamente.** Já o tempo para defervescência de pacientes sem documentação de infecção foi de três dias. Além disso, a febre durou mais em pacientes com mucosite, se feita a comparação destes com pacientes sem mucosite (9×2 dias, $p = 0,008$)⁽¹⁴⁾. Assim, a conduta, geralmente recomendada, é a de manter o esquema antibiótico, desde que o paciente esteja estável clinicamente.

4) **O paciente persiste febril e tem documentação de infecção.** Nos pacientes com bacteremia documentada pelas hemoculturas iniciais, o esquema antibiótico é ajustado de forma a incluir a bactéria isolada, mantendo-se, entretanto, o espectro amplo da cobertura antibiótica. Se a bactéria isolada for Gram-positiva, deve-se acrescentar um antibiótico específico. Por outro lado, caso se identifique uma bactéria Gram-negativa, o esquema será alterado, se houver resistência a um ou mais antibióticos do esquema original. Se a febre persistir e o germe Gram-negativo for sensível aos antibióticos, devem ser dosados os níveis séricos do aminoglicosídeo, pois, frequentemente, eles estão baixos, e a febre desaparece com o ajuste das doses.

Infecções por germes anaeróbicos são infrequentes em pacientes neutropênicos, mas a presença de mucosite grave, gengivite ou dor perianal sugere a presença desses organismos. Em pacientes com sinais clínicos de tífite, também é prudente ampliar o espectro para anaeróbicos. Nessas circunstâncias, deve-se acrescentar clindamicina ou metronidazol ao esquema inicial, antibióticos que são dispensáveis se um carbapenem faz parte do esquema inicial, pois eles têm atividade contra anaeróbios.

5) **Se o paciente persiste febril após cinco a sete dias de antibióticos e não tem nenhuma documentação microbiológica de infecção bacteriana,** recomenda-se acrescentar anfotericina B de forma empírica (dose de 0,5 mg/kg/dia) e mantê-la até a resolução da neutropenia. A comprovação de infecção fúngica é difícil e demorada e a espera do diagnóstico definitivo pode resultar em disseminação da infecção. O fluconazol pode ser usado, na terapia empírica, em situações de baixo risco para aspergilose (por exemplo, em pacientes submetidos a transplante autólogo de células tronco periféricas), desde que não tenham recebido fluconazol profilaticamente⁽¹⁵⁾. O potencial de outras preparações de anfotericina (em lipossoma, dispersão coloidal ou em complexo lipídico) ou do itraconazol ainda não está estabelecido. Num futuro breve, novas drogas antifúngicas estarão disponíveis, além de uma preparação venosa do itraconazol.

Embora não haja comprovação, considera-se razoavelmente seguro que o esquema empírico seja suspenso em pacientes neutropênicos, que permaneçam afebris por cinco a sete dias, desde que estejam bem clinicamente (especialmente sem mucosite ou diarreia) e não apresentem nenhuma evidência objetiva de infecção. Por outro lado, é prudente que se mantenha o esquema antimicrobiano até a resolução da neutropenia nos pacientes com neutropenia profunda (<100/mm³), mucosite, diarreia e/ou instabilidade hemodinâmica.

6) **Outra questão importante é o que fazer com um cateter venoso central no paciente febril.** Praticamente todos os pacientes com transplante de medula óssea têm um cateter semi-implantável, que só deve ser removido se houver infecção no túnel subcutâneo, celulite no local, choque, ou em caso de bacteremia persistente, quando não ocorre negativação das hemocultura em 48 e 72 horas de antibiótico apropriado. Recomenda-se, também, remover o cateter, quando há crescimento de *Bacillus sp.*, *Pseudomonas*

aeruginosa, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* sp., *Corynebacterium jeikeium*, fungos, e micobactérias de crescimento rápido. Em cateteres de mais de um lúmen, os antibióticos devem ser administrados alternadamente nos lumens.

3- INFECÇÕES FÚNGICAS

3.1 Candidíase

3.1.1 Candidemia – As espécies de *Candida* são responsáveis pela maioria das fungemias em pacientes submetidos a transplante de medula óssea. Enquanto, anteriormente, a *Candida albicans* era a espécie mais freqüente, atualmente, as espécies não *albicans* são tão ou mais freqüentes, especialmente a *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata* e *Candida krusei*⁽¹⁶⁾. Estas duas últimas têm seu aumento atribuído, ao menos parcialmente, ao uso profilático de fluconazol^(17,18) ao qual são resistentes.

3.1.2 Candidíase disseminada aguda - A candidemia pode ser a única manifestação da infecção, ou estar associada a infecção em órgãos como os rins, fígado, baço, etc. Na candidíase disseminada aguda, pode haver candidemia persistente, hipotensão e falência múltipla de órgãos. Em torno de 8 a 10% dos casos, o paciente apresenta lesões cutâneas papulares ou nodulares, cuja biópsia pode ser muito útil para o diagnóstico.

3.1.3 Candidíase disseminada crônica - Síndrome também chamada candidíase hepatoesplênica crônica, se manifesta por febre persistente, a despeito de recuperação medular, elevação na fosfatase alcalina e lesões no fígado, baço e, em alguns casos, nos rins. As lesões, identificadas por ultra-sonografia ou tomografia computadorizada, aparecem quando o número de neutrófilos se normaliza. A doença apresenta um curso crônico e grande dificuldade de tratamento. **Recentemente, foi demonstrado que pacientes que tenham apresentado candidíase disseminada crônica, durante tratamento quimioterápico, podem ser submetidos a transplante de medula óssea sem problemas**⁽¹⁹⁾.

3.2 Aspergilose invasiva

A aspergilose invasiva é a segunda infecção fúngica mais comum e a principal causa de óbito por infecção, em pacientes submetidos a transplante de medula óssea⁽²⁰⁾. Além disso, é a causa mais freqüente de pneumonia nosocomial em unidades de transplante de medula óssea⁽²¹⁾. *Aspergillus fumigatus* e *Aspergillus flavus* são as espécies mais freqüente-

mente envolvidas nessas infecções. A aspergilose é adquirida através da inalação de esporos de fungos, presentes no ambiente, e vários surtos de infecção nosocomial foram descritos, **principalmente em unidades que não dispõem de filtragem de ar de alta eficiência (HEPA)**. Em pacientes submetidos a transplante de medula óssea alogênico, a aspergilose invasiva tem ocorrência bimodal, com o primeiro pico de incidência ocorrendo durante ou logo depois do período de neutropenia, e o segundo, depois do dia +100, quando o paciente desenvolve reação do enxerto-contrahospedeiro crônica, tendo que receber corticosteróides. Por outro lado, nos pacientes submetidos a transplante autólogo de medula óssea, a aspergilose ocorre apenas no período de neutropenia, não tendo, portanto, um caráter bimodal de ocorrência. Na maioria dos pacientes submetidos a transplante de medula óssea alogênico, a neutropenia não está presente à época do diagnóstico, ao contrário do que ocorre no transplante autólogo.

3.2.1 Aspergilose pulmonar invasiva. É a forma mais freqüente de aspergilose, em pacientes transplantados, seguida da sinusite e, raramente, a hemocultura é positiva. A Tabela V mostra os critérios diagnósticos de aspergilose invasiva⁽²²⁾.

A manifestação mais precoce da aspergilose pulmonar invasiva é a febre não responsiva a antibióticos. Em pacientes neutropênicos, manifestações clínicas de tosse, escarro e infiltrados pulmonares costumam não estar presentes no início da doença. Os sinais mais precoces ocorrem quando o paciente ainda está neutropênico, e consistem de dor torácica do tipo pleurítica e tosse seca. Nessa época, **a tomografia computadorizada de tórax pode mostrar o sinal do halo, que é bastante característico e quase diagnóstico**. Trata-se de um halo acinzentado, que envolve o nódulo e corresponde a uma área de edema e hemorragia. À medida que a doença evolui, a freqüência do aparecimento do sinal do halo vai diminuindo. Portanto, a realização de tomografia computadorizada precoce, rotineira e seriada, aumenta a chance de se fazer o diagnóstico de aspergilose pulmonar, e pode ter um impacto favorável na sobrevida⁽²³⁾.

3.2.2 Sinusite por *Aspergillus*. Esta complicação não difere da sinusite causada por outros fungos, como *Mucor* e *Fusarium* sp., sendo suas principais manifestações: febre persistente, rinorréia, epistaxe e eritema na asa do nariz. O *Aspergillus flavus* é o agente etiológico mais freqüente⁽²⁴⁾.

3.2.3 Outras formas de aspergilose. Alguns pacientes apresentam disseminação da aspergilose de

um sítio primário, por exemplo, os pulmões, para o cérebro. Neste caso, a manifestação clínica mais frequente é o aparecimento de sinais neurológicos motores focais. As lesões cutâneas são raras, mas, quando aparecem, tomam a forma de nódulos subcutâneos, que frequentemente evoluem com necrose central.

3.3 Outras infecções fúngicas

Além de *Candida* e *Aspergillus*, uma série de outros fungos podem causar infecções, em pacientes submetidos a transplante de medula óssea. Assim, fungos, que anteriormente eram considerados contaminantes de laboratório, hoje são causa importante de infecção sistêmica, em geral, com alta mortalidade. É o caso do *Fusarium sp.*, cuja infecção sistêmica caracteriza-se por febre e aparecimento precoce de nódulos cutâneos dolorosos (em 50 a 70% dos casos). Pneumonia e sinusite são também frequentes, e as manifestações clínicas dessas infecções são indistintas das causadas por *Aspergillus*.

As infecções pelos agentes da **mucormicose** não são muito frequentes em pacientes que se submeteram a transplantes de medula óssea. A sinusite (forma rinocerebral) é a manifestação clínica mais comum. Outra infecção que merece destaque é aquela causada por **Trichosporon sp.**, em que as manifestações clínicas são muito semelhantes às das infecções sistêmicas, causadas por *Candida*.

3.4 Pneumocistose

Como o *Pneumocystis carinii* é atualmente considerado um fungo, será abordado nesta seção. Antes da instituição rotineira da profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprim (SMX-TMP), o fungo causava pneumonia, com letalidade muito alta. Em geral, a profilaxia com o SMX-TMP é iniciada após a recuperação medular e regimes de administração diária, ou duas a três vezes por semana, são igualmente eficazes, com uma dose de um comprimido da preparação "F" a cada 12 horas. O momento de suspensão da profilaxia não está estabelecido, mas, em geral, a profilaxia deve ser mantida, pelo menos, até que o paciente não esteja mais recebendo drogas imunossupressoras. Entre 5 a 15% dos pacientes apresentam reações adversas ao SXTM⁽²⁵⁾, e as alternativas para eles são a pentamidina inalatória ou intravenosa (1x/mês) e a dapsona (50 mg 2x/dia, 3x/semana VO). Em geral, os resultados com esses agentes são inferiores aos obtidos com o sulfametoxazol-trimetoprim⁽²⁵⁾, o qual, além disto, protege, ao menos em parte, contra o desenvolvimento de infecções bacterianas e de toxoplasmose.

3.5 Tratamento das infecções fúngicas

A anfotericina B em desoxicolato (Fungizon) é classicamente considerada a droga de escolha no tratamento das infecções sistêmicas, embora a taxa global de cura não seja superior a 50%. Recentemente, surgiram outras opções com o desenvolvimento de novos agentes, especialmente fluconazol e itraconazol.

A recuperação das defesas do hospedeiro representa um dos fatores mais importantes para o sucesso do tratamento das infecções fúngicas. Em pacientes neutropênicos, a taxa de óbito, naqueles que se mantêm neutropênicos, aproxima-se de 100%. No caso de o paciente estar recebendo drogas imunossupressoras, o ideal é que as mesmas sejam suspensas, o que é praticamente impossível na maioria das situações, principalmente quando o paciente está recebendo tratamento para doença do enxerto-contrahospedeiro. Nesses casos, deve-se tentar manter a imunossupressão em doses mínimas.

No tratamento da candidíase sistêmica, causada por espécies susceptíveis ao fluconazol, (*Candida albicans*, *parapsilosis* ou *tropicalis*), o mesmo pode ser usado com doses habitualmente na faixa de 400 a 800 mg por dia. Se há dúvidas quanto à espécie, se o paciente já vinha recebendo um derivado azólico, ou em infecções por espécies resistentes ao fluconazol, a anfotericina B deve ser usada. A dose é de 0,8 a 1 mg/kg/dia, que deve ser dada já no primeiro dia de tratamento. **Não há critérios seguros de suspensão da anfotericina B, baseados na dose acumulada. Em geral, deve-se tratar até o desaparecimento completo de sinais e sintomas atribuídos à infecção fúngica e a negatificação de culturas previamente positivas.**

Na aspergilose invasiva, a droga de escolha é a anfotericina B, na dose de 1 a 1,5 mg/kg/dia. Novamente, a dose deve ser dada já no primeiro dia, e não há critérios de suspensão baseados na dose acumulada de anfotericina B. Se o paciente não está neutropênico, o itraconazol pode ser usado, em doses de 400 a 800 mg/dia, mas, deve-se **ter atenção ao uso de inúmeras drogas que interagem com os derivados azólicos, como a ciclosporina, que tem seus níveis aumentados devido à redução da metabolização hepática e a rifampicina, que aumenta a metabolização e reduz os níveis séricos dos azólicos.** A formulação parenteral do itraconazol está sendo testada e poderá se constituir em excelente opção.

Tabela V - Critérios diagnósticos de aspergilose invasiva	
CLASSIFICAÇÃO DA ASPERGILOSE	
<u>PROVADA</u> Histopatologia ou citopatologia obtidas de aspirado ou biópsia, mostrando hifas hialinas septadas + evidências de lesão tissular (por microscopia ou, inequivocamente, por imagem) OU Cultura positiva para <i>Aspergillus sp.</i> , obtida de procedimento estéril, de um tecido ou líquido normalmente estéril, que tenha alteração compatível com infecção, avaliada clínica ou radiologicamente	
<u>PROVÁVEL</u> 1 critério do hospedeiro + 1 critério micológico + 1 critério clínico maior (ou 2 menores) de um local alterado, compatível com infecção	
<u>POSSÍVEL</u> 1 critério do hospedeiro + 1 critério micológico ou 1 critério clínico maior (ou 2 menores) de um local alterado, compatível com infecção	
CRITÉRIOS PARA ASPERGILOSE PROVÁVEL E POSSÍVEL	
<u>HOSPEDEIRO</u> Neutropenia: PMN <500/mm ³ por mais de 10 dias 1. Febre persistente por >96 horas, refratária a antibioticoterapia empírica apropriada 2. Temperatura >38°C ou <36°C + 1 dos seguintes: neutropenia prolongada (>10 dias nos 60 dias prévios); uso recente (últimos 30 dias) ou corrente de agentes imunossupressores; aspergilose prévia; AIDS 3. Sinais e sintomas de GVHD 4. Uso prolongado de corticosteróides (>3 semanas)	
<u>MICOLÓGICO</u> 1. Cultura positiva para <i>Aspergillus sp.</i> de escarro ou lavado broncoalveolar 2. Cultura positiva para <i>Aspergillus sp.</i> ou microscopia (exame direto) com hifas hialinas e septadas no aspirado de seios da face 3. Antigenemia positiva para <i>Aspergillus</i> no lavado broncoalveolar, líquido ou ≥ 2 amostras de sangue	
<u>CLÍNICO</u>	
MAJOR	MINOR
INFECÇÃO NO TRATO RESPIRATÓRIO INFERIOR	
Qualquer sinal no TC: halo, crescente de ar ou cavidade em uma área de consolidação	1. Sintomas: tosse, dor torácica, hemoptise, dispnéia 2. Atrito pleural 3. Infiltrado pulmonar inespecífico
SEIOS DA FACE	
Evidência radiológica: erosão óssea ou extensão para estruturas vizinhas, destruição da base do crânio	1. Sintomas: coriza, obstrução nasal 2. Ulceração nasal, epistaxe 3. Edema periorbitário 4. Dor no maxilar 5. Lesão necrótica ou perfuração do palato
SISTEMA NERVOSO CENTRAL	
Evidência radiológica: abscesso ou infarto cerebral	1. Sintomas e sinais focais (incluindo convulsões focais, hemiparesia e paresias de pares cranianos) 2. Alterações mentais 3. Sinais de irritação meníngea 4. Alterações no líquido (celular e bioquímica)
INFECÇÃO DISSEMINADA	
1. Lesões cutâneas papulares ou nodulares	
Adaptado da ref. (22)	

No tratamento da infecção por *Fusarium*, não há drogas ativas disponíveis. Em geral, tenta-se usar anfotericina B em doses altas, especialmente as formulações lipídicas (ver adiante). A infecção por *Trichosporon* sp. pode ser tratada com anfotericina B ou fluconazol e os casos refratários devem receber doses altas de fluconazol (acima de 800 mg). A mucormicose é doença muito grave, e deve ser tratada com anfotericina B em doses altas.

Os fungos filamentosos (aspergilose, fusariose, mucormicose) caracterizam-se por invadir os vasos sanguíneos, causando lesões necróticas que devem ser tratadas, sempre que possível, com uma abordagem cirúrgica, o que é particularmente crítico na mucormicose rinocerebral.

Nos últimos anos, foram desenvolvidas **novas preparações de anfotericina B**, que visam a reduzir as reações adversas, permitindo, assim, que se aumentem suas doses. Isto pode ter importância muito grande no tratamento das infecções graves, pois a eficácia terapêutica pode estar relacionada com a dose administrada diariamente. Há três preparações comercialmente disponíveis: anfotericina B em lipossomas (AmBisome), anfotericina B em dispersão coloidal (Amphocyl) e anfotericina B em complexo lipídico (Abelcet). Delas, apenas a primeira reduz significativamente a frequência de reações relacionadas com a infusão, enquanto que o Amphocil apresenta toxicidade aguda (**febre e calafrios, por exemplo**) tão frequente quanto a apresentada pelo Fungizon. Em relação à toxicidade renal, o AmBisome é o melhor agente, seguido das duas outras preparações (Abelcet e Amphocil). **Quanto à eficácia, não há nenhum dado que comprove que essas preparações sejam superiores à anfotericina B em desoxicolato (Fungizon)**, usada habitualmente. Outra forma de tentar reduzir a toxicidade é misturar a anfotericina B a soluções lipídicas, utilizadas em nutrição parenteral. Na experiência do autor, em um estudo randomizado, em pacientes neutropênicos, a anfotericina B, em solução lipídica reduziu as reações agudas, mas não a nefrotoxicidade⁽²⁶⁾. Entretanto, o uso de anfotericina B em solução lipídica, não deve ser recomendada universalmente, pois não há dados sobre sua eficácia.

4- INFECÇÕES VIRAIS

As infecções virais são frequentes em pacientes submetidos a transplante de medula óssea e podem se originar tanto da exposição ambiental, como

ocorre com as viroses respiratórias (influenza, parainfluenza, adenovírus e vírus sincicial respiratório), como por reativação endógena (herpes simples e zoster, citomegalovírus, adenovírus e vírus Epstein-Barr), ou ainda pela transmissão através da medula óssea doada ou de transfusões de sangue (citomegalovírus).

4.1 Herpes simples

A reativação do herpes simples é muito frequente (cerca de 70%) na fase de aplasia da medula óssea que se segue ao condicionamento. As lesões orais se assemelham à mucosite causada pela quimioterapia e o diagnóstico requer o isolamento do vírus de material colhido através de *swab*. Outras manifestações incluem úlceras no palato, língua e nariz. A infecção pode se estender por contigüidade para órgãos vizinhos e causar esofagite ou pneumonia focal ou, mais raramente, se disseminar por via hematogênica, causando hepatite ou encefalite, que são manifestações causadas pelo Herpes-vírus tipo 1, enquanto o tipo 2 é responsável por lesões genitais, que são menos frequentes em pacientes submetidos a transplantes de medula óssea.

O tratamento de escolha para o herpes simples é o aciclovir, dado na dose de 250 mg/m²/dose por via venosa, a cada oito horas. Alguns pacientes respondem bem ao tratamento por via oral (200 mg cinco vezes ao dia), mas não há elementos seguros para se definir quem pode ser tratado por via oral. Valaciclovir e famciclovir são outras opções terapêuticas, que têm atividade antiviral similar à do aciclovir, mas são melhor absorvidos e resultam em níveis sanguíneos mais altos, podendo ser administrados em intervalos maiores, oferecendo uma posologia mais confortável para o paciente. Estudos preliminares sugerem que esses novos agentes são muito eficazes em pacientes submetidos a transplantes, mas a experiência publicada ainda é muito limitada. A resistência ao herpes pode ocorrer, quando, então, a dose de aciclovir pode ser dobrada, ou se usar foscarnet (40 a 60 mg/kg por via venosa, a cada oito horas).

4.2 Varicela-zoster

As infecções pelo vírus da varicela-zoster são bastante frequentes após o transplante de medula óssea, ocorrendo em aproximadamente 20 a 30% dos pacientes submetidos a transplante autólogo e em 20 a 50% dos submetidos a transplante alogênico. Tipicamente, ocorre herpes zoster a partir do terceiro mês depois do transplante, com um pico de incidência no

quarto mês. Os mecanismos desencadeadores da reativação não são bem conhecidos, e há relatos de vários pacientes com herpes zoster numa mesma época. Obviamente, não se trata sempre de transmissão do vírus, uma vez que o herpes zoster, geralmente, representa reativação do vírus latente. Algumas formas são mais graves pela localização, como ocorre quando o ramo facial do trigêmeo é atingido, e pode ocorrer extensão das lesões para a córnea. A presença de uma ou duas lesões-satélite junto ao dermatomo acometido podem ser vistas em alguns pacientes. Entretanto, quando um número maior de lesões aparece fora do dermatomo, significa que está havendo disseminação, o chamado herpes zoster variceliforme, forma que é muito mais grave que o zoster habitual. A varicela, no paciente após transplante de medula óssea, é um quadro grave, com alta mortalidade, se não tratada. Pode ocorrer mesmo em pacientes que já tiveram varicela previamente, uma vez que a imunidade permanente pode ser perdida.

O uso de aciclovir pode prevenir o aparecimento do herpes zoster, entretanto, como a reativação pode ocorrer tardiamente, os altos custos da profilaxia não se justificam. O tratamento é feito, habitualmente, com aciclovir, na dose de 500 mg/m²/dose por via venosa, a cada oito horas. A via oral pode ser utilizada, após três doses endovenosas iniciais, embora dados sobre a segurança sejam limitados. Estudos clínicos utilizando famciclovir e valaciclovir também são restritos, mas a experiência clínica com tais drogas sugere que elas sejam seguras e eficazes e, provavelmente, venham a substituir o aciclovir dado por via oral⁽²⁷⁾. Outra medida fundamental é colocar o paciente em isolamento de contato e respiratório, pois pode haver transmissão do vírus para profissionais de saúde ou para outros pacientes, principalmente se imunodeprimidos.

4.3 Citomegalovírus

A infecção pelo citomegalovírus pode ocorrer pela reativação de vírus latente, **o que é mais frequente em nossa população maciçamente CMV positiva**, ou pela transmissão através da medula óssea infundida ou de hemoderivados, **que ocorre mais no hemisfério norte, onde aproximadamente metade da população é CMV negativa. A frequência atual da citomegalovirose após o transplante alogênico, embora superior à do transplante autólogo, foi drasticamente reduzida (de 20-35% para 6% na experiência de Seattle) com a introdução dos regimes de profilaxia com ganciclovir**

ou de vigilância com antigenemia e tratamento precoce da reativação viral. Tipicamente, ocorre a partir da terceira semana até o final do terceiro ou quarto mês pós-transplante. A infecção, especialmente nos pulmões, é muito grave, com letalidade alta, mesmo nos raros casos que ocorrem no transplante autólogo. O sucesso do tratamento depende muito do diagnóstico precoce e, nos últimos anos, o impacto da citomegalovirose no transplante de medula óssea diminuiu significativamente a partir da introdução de técnicas de laboratório rápidas e confiáveis, capazes de monitorizar a reativação viral (vide abaixo). A excreção do citomegalovírus, frequentemente, é assintomática ou se acompanha apenas de febre baixa, mas pode evoluir para uma forma mais grave com prostração, hipotensão e febre alta. Durante a fase virêmica, o citomegalovírus pode se disseminar para os pulmões, causando uma pneumonia intersticial, ou para o fígado, causando hepatite, ou, ainda, para o trato gastrointestinal, com manifestações de diarreia e dor abdominal. A forma pulmonar é caracterizada pelo aparecimento de tosse seca, hipóxia, dispnéia e febre.

A monitorização da infecção por citomegalovírus está indicada em todos os pacientes submetidos a transplante alogênico. Três técnicas têm sido empregadas: a cultura do vírus “*shell vial*”, a antigenemia e o PCR. A antigenemia é excelente, pois é de fácil execução e apresenta valores preditivos, positivo e negativo, bastante altos. A positividade do teste depende dos critérios utilizados em cada laboratório. Além disso, dependendo da situação, valores abaixo do “cut-off” podem indicar necessidade de se usar o ganciclovir (por exemplo, pacientes com algum sintoma sugestivo de doença por citomegalovírus). Em geral, a monitorização com antigenemia é iniciada a partir da quarta semana (após D+21), realizada uma vez por semana e mantida até o final do quarto mês pós-transplante. Se o paciente apresenta antigenemia positiva, deve receber tratamento com ganciclovir (5 mg/kg/dia a cada 12 horas por uma semana e uma vez por dia, durante cinco dias da semana em seguida até duas a três semanas, dependendo do rapidez de negatificação da antigenemia). Esta é, então, repetida duas vezes por semana e, habitualmente, torna-se novamente negativa ao cabo de alguns dias. O tempo mínimo de tratamento recomendado é de 14 dias, alguns advogam que se faça tratamento de manutenção, mas a questão não está resolvida. De qualquer forma, a monitorização continua e se a antigenemia torna a ficar positiva, o tratamento é reinstituído. É uma prática bastante útil e elimina a

necessidade de submeter o paciente a métodos invasivos de diagnóstico e de usar ganciclovir profilático em todos os pacientes.

O tratamento da infecção estabelecida em algum órgão, como os pulmões, é feito com ganciclovir, 5 mg/kg por cinco dias na semana até a suspensão da imunossupressão). O uso de imunoglobulina em doses altas, por via venosa, pode resultar em melhor resposta. No caso de toxicidade extrema com o ganciclovir, ou de resistência a ele, deve-se usar o foscarnet, que apresenta a mesma taxa de resposta que o ganciclovir em citomegalovirose, menor mielo-toxicidade e maior nefrotoxicidade.

4.4 Vírus respiratórios

Os vírus respiratórios comunitários (sincicial respiratório, influenza, parainfluenza, adenovírus e picornavírus) podem causar infecção grave em pacientes submetidos a transplante de medula óssea. A frequência e tempo de ocorrência de tais infecções acompanha o padrão encontrado na comunidade e pode variar de ano para ano. **Desde o reconhecimento recente de que muitas das pneumonias, julgadas idiopáticas, ocorridas em pacientes que se submeteram a transplantes, eram causadas por esses vírus⁽²⁸⁾, tem-se dado ênfase aos aspectos preventivos. Assim, recomenda-se que qualquer indivíduo, da família do paciente ou da equipe médica, com pródromos ou sintomas clínicos de virose respiratória, evite contato com o paciente, ou, se for inevitável, use máscara apropriada.** Da mesma forma, como a mortalidade com essas infecções é alta e o período de incubação é curto, qualquer paciente que esteja com alguma manifestação de virose respiratória, antes do transplante, deve ter o procedimento adiado.

Mais de 50% dos pacientes desenvolvem pneumonia quando infectados com vírus respiratórios comunitários e a mortalidade com essa complicação é significativa (cerca de 50%). No caso da infecção pelo vírus sincicial respiratório, se o tratamento com ribavirina em aerosol não for administrado, a mortalidade é de 100%.

5- OUTRAS INFECÇÕES – MICOBACTERIOSES, NOCARDIOSE, PARASITÓSES

Há poucos relatos de **tuberculose** em pacientes submetidos a transplante de medula óssea. Em um

estudo realizado em Hong Kong⁽²⁹⁾, a prevalência foi de 5,5% e os fatores de risco foram transplante alogênico, irradiação corporal total e doença do enxerto-contrá-hospedeiro crônica. Em outro estudo, a prevalência de infecções por micobactérias em 2241 transplantes, foi de apenas 0,49% (11 casos) e a maioria das infecções (7 casos) era por micobactérias de crescimento rápido, associadas à contaminação dos cateteres semi-implantados⁽³⁰⁾, e apenas dois casos de tuberculose foram observados. Embora a prevalência dessas infecções na população de indivíduos com depressão profunda da imunidade celular tenha sido muito baixa, os dois casos de tuberculose dão uma prevalência de 0,1%, que é 10 vezes maior do que a incidência anual na população geral nos Estados Unidos. Em uma revisão feita no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (UFRJ), ocorreu apenas um caso em 74 transplantes autólogos (dados não publicados).

A **nocardiose** é outra infecção bacteriana relativamente infrequente em pacientes submetidos a transplante de medula óssea. Em um estudo retrospectivo de três centros nos Estados Unidos, a prevalência foi de 0,3%, num período de 26 anos⁽³¹⁾. Todos ocorreram em pacientes submetidos a transplante alogênico e o tempo mediano de aparecimento foi 210 dias pós-transplante. Quatro pacientes morreram devido à nocardiose **com acometimento cerebral**.

A **toxoplasmose** é uma infecção ocasionalmente relatada em pacientes submetidos a transplante de medula óssea, manifestando-se por formas pulmonares, cerebrais e oftálmicas. O uso sistemático de sulfametoxazol-trimetoprim não exclui a infecção, embora pacientes que fazem uso dele estão mais protegidos de desenvolver toxoplasmose do que outros recebendo outros regimes de profilaxia para pneumocistose (por exemplo, pentamidina).

As **parasitoses intestinais** podem ocorrer em pacientes que se submeteram a transplante. O risco de doença venoclusiva hepática foi 16,8 vezes maior do que os controles em pacientes que se submeteram a com fibrose periportal esquistossomótica, em um estudo⁽³²⁾. A **strongiloidíase** é uma parasitose que merece comentário, pois pode ocasionar uma síndrome disseminada, com uma alta taxa de óbito. Entretanto, parece que a síndrome disseminada é rara no TMO⁽³³⁾, e a profilaxia com thiabendazol não tem eficácia⁽³⁴⁾ faltando estudos com outros anti-parasitários como o albendazol.

NUCCI M & MAIOLINO A. Infection in bone marrow transplant recipients. **Medicina, Ribeirão Preto**, 33: 278-293, July/sept. 2000.

ABSTRACT: The number of patients submitted to bone marrow transplantation has increased substantially. Infectious complications represent a major obstacle for the success of these transplants. These patients have complex defects in their host defenses which predispose them to bacterial, fungal, viral or parasitic infections. These infections are more frequent and severe in patients submitted to allogeneic transplantation from unrelated donors and less prominent in recipients of peripheral blood stem cell transplantation. Fungi, multiresistant bacteria and some viruses cause the most serious infections, with high mortality. In this paper we reviewed the epidemiology, clinical manifestations and the current recommendations for the management of major infections in bone marrow transplant recipients.

UNITERMOS: Bone Marrow Transplantation. Infection.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - **IBMTR/ABMTR Newsletter** 7(1):1-12, 2000. <http://www.ibmtr.org>
- 2 - DONNELLY JP. Bacterial complications of transplantation: diagnosis and treatment. **J Antimicrob Chemother** 36:59-72, 1995.Suppl. B.
- 3 - STEINER M; VILLABLANCA J; KERSEY J; RAMSAY N; HAAKE R; FERRIERI P & WEISDORF D. Viridans streptococcal shock in bone marrow transplantation patients. **Am J Hematol** 42:354-358, 1993.
- 4 - NUCCI M; SPECTOR N; BUENOAP; SOLZAC; PERECMANIS T; BACHA PC & PULCHERI W. Risk factors and attributable mortality associated with superinfections in neutropenic patients with cancer. **Clin Infect Dis** 24:575-579, 1997.
- 5 - ANGELOPULOS C; GORE S; BRAINE H. Successful intravenous acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus infection/reactivation during intensive chemotherapy of leukemia: 1,000 courses. In: **35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. September 17-20, 1995. Abstract H-143.
- 6 - GOODMAN JL; WINSTON DJ; GREENFIELD RA; CHANDRASEKAR PH; FOX B; KAIZER H; SHADDUCK RK; SHEA TC; STIFF B; FRIEDMAN DJ; POWDERLY WG; SILBER JL; HOROWITZ H; LICHTIN A; WOLFF SN; MANGAN KF; SILVER SM; WEISDORF D; HO WG; GILBERT G & BUELI D. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. **N Engl J Med** 326:845-851, 1992.
- 7 - NUCCI M; BIASOLI I; AKITI T; SILVEIRA F; SOLZA C; BARREIROS G; SPECTOR N; DEROSI A & PULCHERI W. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itraconazole capsules as antifungal prophylaxis for neutropenic patients. **Clin Infect Dis** 30:300-305, 2000.
- 8 - MENICHETTI F; DEL FAVERO A; MARTINO P; BUCANEVE G; MICOZZI A; GIRMENIAC; BARBABIETOLA G; PAGNO L; LEONI P; SPECCHIA G; CAIOZZO A; RAIMOND R; MANDELLI F and the GIMENA Infection Program. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a double-blind, multicenter trial. **Clin Infect Dis** 28:250-255, 1999.
- 9 - MORGENSTERN GR; PRENTICE GR; ROPNER JE; SCHEY AS & WARNOCK DW. A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with hematological malignancies. **Br J Haematol** 105: 901-911, 1999.
- 10 - ENGELS EA; LAU J & BARZA M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. **J Clin Oncol** 16:1179-1187, 1998.
- 11 - CRUCIANI M; RAMPAZZO R; MALENA M; LAZZARINI L; TODESCHINI G ; MESSORI A & CONCIA E. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. **Clin Infect Dis** 23:795-805, 1996.
- 12 - HUGHES WT; ARMSTRONG D; BODEY GP; BROWN AE; EDWARDS JE; FELD R; PIZZO P; ROLSTON KVI; SHENEP JL & YOUNG LS. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. **Clin Infect Dis** 25:551-573, 1997.
- 13 - AVRI M; HARTMANN O; VALTEAU-COUANET D; BRUGIERES L; KALIFA C & LEMERLE J. Antiinfective prophylaxis with ceftazidime and teicoplanin in children undergoing high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation. **Pediatr Hematol Oncol** 11:63-73, 1994.
- 14 - NUCCI M; MAIOLINO A; BIASOLI I; SPECTOR N & PULCHIERI W. Fatores associados com a duração da febre em pacientes submetidos a transplante autólogo de células tronco progenitoras. **Série Monografias da Escola Brasileira de Hematologia 6 (Supl.1): 47 XVII Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia, 1999.**
- 15 - VISCOLI C; CASTAGNOLA E; VAN LINT MT; MORONI C; GARAVENTAA; ROSSI MR; FANCI R; MENICHETTI F; CASELLI D; GIACCHINO M & CONGIU M. Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients: a pragmatic multicentre prospective and randomized clinical trial. **Eur J Cancer** 32A:814-820, 1998.

- 16 - WINGARD JR. Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. **Clin Infect Dis** 20:115-125, 1995.
- 17 - WINGARD JR; MERZ WG, RINALDI MG; JOHNSON TR; KARP JE & SARAL R. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. **N Engl J Med** 325:1274-1277, 1991.
- 18 - WINGARD JR; MERZ WG; RINALDI MG; MILLER CB; KARP JE & SARAL R. Association of *Torulopsis glabrata* infections with fluconazole prophylaxis in neutropenic bone marrow transplant patients. **Antimicrob Agents Chemother** 37:1847-1849, 1993.
- 19 - BJERKE JW; MEYERS JD & BOWDEN RA. Hepatosplenic candidiasis - a contraindication to marrow transplantation? **Blood** 84:2811-2814, 1994.
- 20 - MORRISON VA; HAAKE RJ & WEISDORF DJ. Non-*Candida* fungal infections after bone marrow transplantation: risk factors and outcome. **Am J Med** 96:497-503, 1994.
- 21 - PANNUTI C; GINGRICH R; PFALLER MA; KAO C & WENZEL RP. Nosocomial pneumonia in patients having bone marrow transplant. **Cancer** 69:2653-2654, 1992.
- 22 - EORTC/IFICG, NIAID/MSG. Proposed definitions of invasive fungal infections. **Aspergillus website**. <http://www.aspergillus.man.ac.uk/>
- 23 - CAILLOT D; CASASNOVAS O; BERNARD A; COUAILLIER JF; DURAND C; CUISENIER B; SOLARY E; PICARD F; PETRELLA T; BONNIN A; COUILLAULT G; DUMAS M & GUY H. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. **J Clin Oncol** 15:139-147, 1997.
- 24 - DRAKOS PE; NAGLER A; OR R; NAPARSTEK E; KAPELUSHNIK J; ENGELHARD D; RAHAV G; NEEMAN D & SLAVIN S. Invasive fungal sinusitis in patients undergoing bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplant** 12:203-208, 1993.
- 25 - SOUZA JP; BOECKH M; GOOLEY TA; FLOWERS MED & CRAWFORD SW. High rates of *Pneumocystis carinii* pneumonia in allogeneic blood and marrow transplant recipients receiving dapsone prophylaxis. **Clin Infect Dis** 29:1467-1471, 1999.
- 26 - NUCCI M; LOUREIRO M; SILVEIRA F; CASALI AR; BOUZAS LF; VELASCO E; SPECTOR N & PULCHERI W. A randomized study comparing the toxicity of amphotericin β in 5% dextrose with amphotericin B in fat emulsion in cancer patients. **Antimicrob Agents Chemother** 13:1445-1448, 1999.
- 27 - BEUTLER KR; FRIEDMAN DJ; FORSZPANIAC C; ANDERSON PL & WOOD MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. **Antimicrob Agents Chemother** 39:1546-1553, 1995.
- 28 - WHIMBEY E; HAMPLIN RE; COUCH RB; ENGLUND JA; GOODRICH JM; RAAD I; PRZEPIORKA D; LEWIS VA; MIRZA N; YOUSUF H; TARRANT JJ & BODEY GP. Community respiratory virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. **Clin Infect Dis** 22:778-782, 1996.
- 29 - IP MS; YUEN KY; WOO PC; LUK WK; TSANG KWT; LAM WK & LIANG RHS. Risk factors for pulmonary tuberculosis in bone marrow transplant recipients. **Am J Respir Crit Care Med** 158:1173-1177, 1998.
- 30 - ROY V & WEISDORF D. Mycobacterial infections following bone marrow transplantation: a 20 year retrospective review. **Bone Marrow Transplant** 19:467-470, 1997.
- 31 - van BURIK JA; HACKMAN RC; NADEEM SQ; HIEMENZ JW; WHITE MH; LOWERS MED & BOWDEN RA. Nocardiosis after bone marrow transplantation: a retrospective study. **Clin Infect Dis** 24:1154-1160, 1997.
- 32 - MAHMOUD HK. Schistosomiasis as a predisposing factor to veno-occlusive disease of the liver following allogeneic bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplant** 17:401-403, 1996.
- 33 - NUCCI M; PORTUGAL R; PULCHERI W; SPECTOR N; FERREIRA SA; CASTRO MB; NOE R & OLIVEIRA HP. Strongyloidiasis in patients with hematological malignancies. **Clin Infect Dis** 21:675-677, 1995.
- 34 - PORTUGAL R; NUCCI M & SCHAFFEL RI. Thiabendazole versus placebo in the prophylaxis of strongyloidiasis in immunosuppressed patients with hematological diseases: a double-blind randomized study. In: **38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. September 24-27, 1998. Abstract I-143a.

Recebido para publicação em 13/06/2000

Aprovado para publicação em 11/07/2000