

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Faculdade de Medicina

Epidemiologia de Infecções Fúngicas Invasivas em Receptores de
Transplante de Células Tronco Hematopoéticas e em Pacientes
com Leucemia Mielóide Aguda ou Mielodisplasia
- Resultado de um Estudo Multicêntrico Brasileiro -

Maria Pia Diniz Ribeiro

Rio de Janeiro

2011



Epidemiologia de Infecções Fúngicas Invasivas em
Receptores de Transplante de Células Tronco
Hematopoéticas e em Pacientes com Leucemia Mielóide
Aguda ou Mielodisplasia
- Resultado de um Estudo Multicêntrico Brasileiro -

Maria Pia Diniz Ribeiro

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Doenças Infecciosas e Parasitárias), Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Doenças Infecciosas e Parasitárias).

Orientador: Prof. Dr. Marcio Nucci

Rio de Janeiro
Agosto/2011

Ribeiro, Maria Pia Diniz

Epidemiologia de Infecções Fúngicas Invasivas em Receptores de Transplante de Células Tronco Hematopoéticas e em Pacientes com Leucemia Mielóide Aguda ou Mielodisplasia – Resultado de um estudo multicêntrico brasileiro / Maria Pia Diniz Ribeiro. Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2011.

xiii, 117 f., il.

Orientador: Marcio Luiz Moore Nucci

Dissertação (Mestrado) – UFRJ, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina – Doenças Infecciosas e Parasitárias, 2011.

Referências Bibliográficas: f. 84-91.

1. Leucemia aguda. 2. Transplante de medula. 3. Infecção fúngica invasiva. 4. Incidência. 5. Mortalidade. 6. Doenças Infecciosas e Parasitárias – Dissertação. I. Nucci, Marcio.. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina – Doenças Infecciosas e Parasitárias. III. Título.

Epidemiologia de Infecções Fúngicas Invasivas em Receptores de
Transplante de Células Tronco Hematopoéticas e em Pacientes
com Leucemia Mielóide Aguda ou Mielodisplasia
- Resultado de um Estudo Multicêntrico Brasileiro -

Maria Pia Diniz Ribeiro

Orientador: Prof. Dr. Marcio Nucci

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em
Medicina (Doenças Infecciosas e Parasitárias), Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos
necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Doenças
Infecciosas e Parasitárias).

Banca examinadora:

Professora Simone Nouér

Professor Angelo Maiolino

Professor Ricardo Igreja

Rio de Janeiro

Agosto/2011

Para Flávio e Miriam

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Marcio Nucci, meu orientador, por me integrar à sua equipe de pesquisa de excelência acadêmica, pelo imenso aprendizado, pela confiança, pelas oportunidades profissionais e sobretudo pela sua generosidade intelectual.

À Prof^ª Dr^ª Márcia Garnica, pela inestimável ajuda dentro e fora do hospital, demonstrando a excepcional profissional e amiga que é.

Ao Prof. Dr. Guilherme Santoro, pelos ensinamentos no curso de pós-graduação e sua permanente disponibilidade.

Ao Prof. Dr. Paulo Feijó, coordenador do PPG da DIP, pelo forte apoio institucional.

Ao Serviço de Hematologia do HUCFF-UFRJ.

Aos pacientes do Serviço de Hematologia do HUCFF-UFRJ.

Aos colegas dos Serviços de Hematologia e TCTH dos centros participantes, pela colaboração na coleta, envio e revisão dos dados e aos pacientes dos seus serviços.

À Vilma, Fabiana e Cristina pela atenção e gentileza.

À Prof^ª Dr^ª Beatriz Grinsztejn, Chefe do Laboratório de Pesquisa Clínica em DST e AIDS do IPEC/Fiocruz, pelo estímulo em pesquisa clínica, e equipe.

Ao meu pai Flávio e minha mãe Miriam pelo apoio à minha formação profissional e acadêmica e pelo carinho e afeto, sempre.

À minha mãe Patrícia, minha avó Célia, meu avô Milton e Bernadete pelo afeto, cuidado e auxílio.

Ao amigo Rodrigo Escada, desde o meu internato, uma inspiração de profissional.

RESUMO

Epidemiologia de Infecções Fúngicas Invasivas em Receptores de Transplante de Células Tronco Hematopoéticas e em Pacientes com Leucemia Mielóide Aguda ou Mielodisplasia - Resultado de um Estudo Multicêntrico Brasileiro

Maria Pia Diniz Ribeiro

Orientador: Prof. Dr. Marcio Nucci

Resumo da Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Doenças Infecciosas e Parasitárias), Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina (Doenças Infecciosas e Parasitárias).

Introdução: As infecções fúngicas invasivas (IFI) representam um problema importante nos pacientes submetidos a transplantes de células tronco hematopoéticas (TCTH) e em pacientes com leucemia mielóide aguda (LMA) e mielodisplasia (MDS). Há pouca informação sobre a epidemiologia de IFI nessa população de pacientes no Brasil. O objetivo desse estudo foi avaliar a incidência de IFI em receptores de TCTH e em pacientes com LMA ou MDS.

Pacientes e Métodos: Esta coorte multicêntrica prospectiva foi conduzida em 8 centros de hematologia e/ou TCTH no Brasil, conduzido entre maio de 2007 e julho de 2009.

Resultados: Um total de 937 pacientes foi acompanhado (700 TCTHs e 237 pacientes com LMA/MDS). A incidência global de IFI foi de 11,4%, sendo 21% na coorte LMA/MDS e 8% na coorte TCTH (entre TCTH alogênico a incidência foi de 13,8% e entre TCTH autólogo foi de 1,9%). Aspergilose invasiva foi a IFI mais frequente, com uma incidência global de 6,3%, seguido de fusariose (2,1%) e candidíase invasiva (1,5%). A incidência acumulada de IFI em 1 ano na coorte de 937 pacientes foi 11,5%, significativamente diferente em TCTH autólogo (2,3%), TCTH alogênico (18,6%) e LMA/MDS (34,9%, $p < 0,001$). A incidência acumulada de aspergilose invasiva foi significativamente maior na coorte de LMA/MDS (29,5%), seguida de 8,5% no TCTH alogênico e 0,3% nos receptores de TCTH autólogo ($p < 0,001$). A sobrevida global em 1 ano foi significativamente menor nos pacientes que desenvolveram IFI (28% x 74% para pacientes sem IFI, $p < 0,001$).

Conclusões: Observamos uma elevada incidência de IFI, maior no grupo de pacientes com LMA/MDS quando comparados a TCTH. Entre o grupo receptor de TCTH, os pacientes alogênicos tiveram incidência global de IFI maior do que os autólogos. Aspergilose é a infecção mais comum, seguida de fusariose.

Palavras-chave: leucemia aguda, transplante de medula, infecção fúngica invasiva, incidência, mortalidade.

ABSTRACT

Invasive Fungal Infection Epidemiology in Patient with Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplasia and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Data from a Brazilian Multicenter Survey

Maria Pia Diniz Ribeiro

Orientador: Prof. Dr. Marcio Nucci

Abstract of the Master Degree Dissertation submitted to the Programa de Pós-Graduação em Medicina (Doenças Infecciosas e Parasitárias), Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, as a part of the necessary requirements to the Master Degree in Medicine (Infectious Diseases).

Background: Invasive fungal infections (IFI) are a major problem among hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients and in patients with acute myeloid leukemia (AML) or myelodysplasia (MDS). Data on the epidemiology of IFI in Brazil are lacking. The purpose of this study was to evaluate the incidence of IFI in HSCT recipients and in patients with AML or MDS.

Methods: This prospective cohort was conducted in 8 hematologic centers in Brazil, from May 2007 to July 2009.

Results: A total of 937 patients were followed (700 HSCT e 237 AML/MDS). The incidence of IFI was 11.4%, being 21% in AML/MDS and 8% in HSCT (13.8% in allogeneic and 1.9% in autologous HSCT). Invasive aspergillosis was the most frequent IFI, with a global incidence of 6.3%, followed by fusariosis (2.1%) and invasive candidiasis (1.5%). The overall 1-year cumulative incidence of IFI was 11.5%, significantly different between autologous HSCT (2.3%), allogeneic HSCT (18.6%) and AML/MDS (34.9%, $p < 0.001$). The cumulative incidence of invasive aspergillosis was significantly higher in the AML/MDS cohort (29.5%), followed by allogeneic HSCT (8.5%) and autologous HSCT (0.3%, $p < 0,001$). The 1-year overall survival was significantly lower in patients with IFI (28% x 74% for patients without IFI, $p < 0.001$).

Conclusion: We observed a high burden of IFI in HSCT recipients and in patients with AML/MDS, with different incidence rates among allogeneic and autologous HSCT, and in AML/MDS. Invasive aspergillosis was the leading IFI, followed by fusariosis.

Key-words: acute leukemia, stem cell transplant recipients, invasive fungal infection, incidence, mortality

SUMÁRIO

RESUMO.....	vii
ABSTRACT	viii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xi
LISTA DE ILUSTRAÇÕES, QUADROS E TABELAS.....	xii
1 Introdução	1
2 Revisão da Literatura	4
2.1 Mecanismos de Defesa e as IFI.....	4
2.2 O paciente submetido a TCTH.....	9
2.2.1 Tipo de transplante	10
2.2.2 Fonte de células	10
2.2.3 Terapia de imunossupressão	11
2.2.4 Fases do transplante	11
2.3 Infecção Fúngica Invasiva no paciente submetido à TCTH e no paciente com LMA.....	15
2.3.1 Epidemiologia da IFI em pacientes receptores de TCTH	15
2.3.2 Epidemiologia da IFI em pacientes hematológicos.....	20
2.3.3 Apresentação clínica e diagnóstico das IFI	21
2.3.4 Fatores prognósticos e mortalidade da IFI	29
3 Objetivos	30
4 Pacientes e Métodos.....	31
4.1 Descrição do desenho do estudo e dos centros participantes	31
4.2 Seleção de pacientes, tempo de acompanhamento e protocolo de coleta de dados	32
4.3 Definições	35
4.4 Proteção dos pacientes no estudo	36
4.5 Auxílio Financeiro.....	36
4.6 Análise dos dados.....	37
5 Resultados	38
6 Discussão.....	63

7	Conclusão	70
8	Referências	71
9	Anexos	79
9.1	Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)	79
9.2	Ficha de admissão no estudo	80
9.3	Ficha até D30 TCTH ou após indução LMA/MDS	85
9.4	Ficha D+30 a D+100 após TCTH	90
9.5	Ficha D+100 a D+365 após TCTH	94
9.6	Ficha de intensificação	98
9.7	Ficha infecção fúngica	102

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

IFI: Infecções fúngicas invasivas

TCTH: Transplante de célula tronco hematopoética

LMA: Leucemia mielóide aguda

MDS: Mielodisplasia

GMN: Galactomanana

TC: Tomografia Computadorizada

DECH: Doença enxerto contra hospedeiro

UFRGS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul

UFPR: Universidade do Paraná

HSP: Hospital São Paulo

GRAACC: Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer

Unicamp: Universidade Estadual de Campinas

UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais

UFRJ: Universidade Federal do Rio de Janeiro

USP Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo campus Ribeirão Preto

HLA: Human Leukocyte Antigen

CMV: Citomegalovirus

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

MSG: Mycosis Study Group

AI: Aspergilose Invasiva

SNC: Sistema nervoso central

LISTA DE ILUSTRAÇÕES, QUADROS E TABELAS

Tabela 1: Imunodeficiência em diferentes neoplasias hematológicas e o seu tratamento.....	7
Tabela 2: Fatores que influenciam tipo e risco de infecções oportunistas em TCTH.....	9
Tabela 3: Características de recentes estudos multicêntricos internacionais reportando incidência de IFI.....	19
Tabela 4: Critérios para IFI comprovada (exceto micoses endêmicas).....	25
Tabela 5: Critérios para IFI provável (exceto micoses endêmicas).....	26
Tabela 6: Características gerais dos 937 pacientes da coorte.....	39
Tabela 7: Classificação dos episódios de IFI segundo a definição do EORTC/MSG.....	42
Tabela 8: Distribuição de 107 infecções fúngicas invasivas em 937 pacientes.....	43
Tabela 9: Incidência acumulada de infecções fúngicas invasivas em receptores de transplante de células tronco hematopoéticas autólogo e alogênico nas diferentes fases pós-transplante.....	47
Tabela 10: Uso de Filtro HEPA pelas instituições.....	56
Tabela 11: Incidências globais de IFI por instituição.....	60
Figura 1: Fases do transplante autólogo e o risco de infecção.....	13
Figura 2: Fases do transplante alogênico e o risco de infecção.....	14
Figura 3: Desenho de acompanhamento da coorte.....	34
Figura 4: Incidência acumulada de infecção fúngica invasiva na coorte de 937 pacientes.....	45

Figura 5: Incidência acumulada de infecção fúngica invasiva na coorte de receptores de transplante de células tronco hematopoéticas e de pacientes com leucemia mielóide aguda ou mielodisplasia.....	46
Figura 6: Incidência acumulada de IFI de acordo com a fonte de célula tronco no TCTH alogênico	48
Figura 7: Incidência acumulada de infecção fúngica invasiva em receptores de transplante de células tronco hematopoéticas de acordo com o tipo de doador e a compatibilidade HLA.....	50
Figura 8: Incidência acumulada de infecções fúngicas invasivas por centro.....	51
Figura 9: Incidência acumulada de aspergilose invasiva em 937 pacientes.....	53
Figura 10: Incidência acumulada de fusariose invasiva em 937 pacientes.....	54
Figura 11: Incidência acumulada de candidíase invasiva em 937 pacientes...	55
Figura 12: Incidência acumulada de IFI em pacientes internados em unidades com ou sem filtro HEPA.....	57
Figura 13: Incidência acumulada de Aspergilose Invasiva em pacientes em unidade com ou sem filtro HEPA.....	58
Figura 14: Impacto das IFI na probabilidade de sobrevida em 1 ano.....	61
Figura 15: Probabilidade de sobrevida em 1 ano de pacientes com infecção fúngica invasiva provada, provável ou possível.....	62

1 INTRODUÇÃO

A imunossupressão é uma condição clínica cada vez mais presente no nosso dia a dia profissional, secundária à doença de base ou provocada pelo seu tratamento. O avanço nos tratamentos que envolvem imunossupressão permite que pacientes tenham uma sobrevida maior, mas também os expõe a maior risco de infecções (1;2).

As infecções fúngicas invasivas (IFI) representam um problema importante na população de pacientes imunossuprimidos, principalmente aqueles submetidos a transplantes de células tronco hematopoéticas (TCTH) e pacientes com neoplasias hematológicas (3;4), entre estes os em tratamento quimioterápico da leucemia mieloide aguda (LMA) e mielodisplasia (MDS) (5).

Nestas últimas tem-se observado um aumento na frequência destas infecções, com uma significativa taxa de mortalidade, apesar do avanço nas técnicas de diagnóstico (como a utilização de testes de pesquisa de antígenos fúngicos e a utilização de exames de imagem precocemente), e da incorporação de novas drogas no arsenal terapêutico (6-10).

Mudanças constantes na epidemiologia das IFI em receptores de TCTH também têm sido documentadas. A candidíase invasiva, previamente a IFI com maior incidência nesta população, teve sua frequência diminuída após a introdução de fluconazol profilático (11;12). Esta mudança foi seguida pelo aumento na frequência de infecções por fungos filamentosos, particularmente aspergilose invasiva (13-15) e, em menor proporção, outros fungos como o *Fusarium* spp. e zigomicetos, fungos que apresentam resistência à maioria dos antifúngicos (16).

Três estudos recentes tiveram extrema relevância ao avaliar incidência e epidemiologia de IFI em pacientes submetidos a TCTH e em pacientes com neoplasias hematológicas (5;17;18).

Na Itália, um estudo retrospectivo incluiu pacientes submetidos a TCTH admitidos em 11 centros terciários/universitários de 1999 a 2003, com objetivo de captar informação de IFI nesta população. Em 3228 pacientes submetidos a TCTH (1249 alogênicos e 1979 autólogos), IFI ocorreu em 121 pacientes (incidência acumulada de 3,7%). A IFI mais frequente foi a aspergilose invasiva (AI), responsável por uma incidência de 2,8%, seguido de candidíase invasiva 0,9%. A incidência de IFI por *Fusarium* foi de 0,1% enquanto a de zigomicose foi de <0,1% (18).

A rede americana TRANSNET (Transplant-Associated Infection Surveillance Network) também acompanhou pacientes submetidos a TCTH, porém de forma prospectiva, durante cinco anos, em 23 centros de transplante nos Estados Unidos. Nesta coorte, AI também foi a IFI mais comum, com 43%, seguido de candidíase invasiva (28%) e zigomicose (8%). A incidência acumulada em 6 e 12 meses pós TCTH foi de 1,3% e 1,6% respectivamente para AI e 1,0% e 1,1% para candidíase invasiva, respectivamente (17),

A população de pacientes com neoplasias hematológicas também foi avaliada em outro estudo multicêntrico. Uma coorte retrospectiva de 11.802 pacientes foi criada em centros de tratamento terciário ou hospitais universitários na Itália no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2003. Deste grupo de pacientes, 3.012 tinham LMA. A incidência acumulada de IFI nas neoplasias hematológicas foi de 4,6% enquanto a incidência de IFI em LMA foi de 12% (5).

Há pouca informação sobre a epidemiologia de IFI nessa população de pacientes no Brasil. Os grandes estudos epidemiológicos recentes são americanos (9;17) e europeus (5;10;18), podendo haver grandes diferenças tanto nas características dos pacientes quanto na exposição aos fungos entre estas áreas e o Brasil. O conhecimento da epidemiologia dos agentes causadores das IFI no Brasil é de extrema importância para que estratégias de prevenção e de tratamento possam ser mais direcionadas, tentando-se melhorar a taxa de resposta ao tratamento e a sobrevida desta população.

Este trabalho pretendeu descrever a epidemiologia das IFI ocorridas em pacientes submetidos a TCTH e ao tratamento da LMA/MDS em oito centros de hematologia do país. É importante ressaltar que este é o primeiro trabalho deste tipo – uma coorte prospectiva, multicêntrica nessa população de pacientes – a coletar dados de IFI no país.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Os pacientes com neoplasias hematológicas, por serem imunossuprimidos, apresentam defeitos em diversos pilares da resposta imune. Esta resposta imune pode estar prejudicada em diferentes formas e intensidades, de acordo com a doença hematológica de base e também de acordo com os diferentes tratamentos da doença, o que prejudica ainda mais os sistemas de defesa já comprometidos. Didaticamente, as defesas do organismo podem ser divididas em: pele e membranas mucosas; imunidade celular específica (linfócito B e T) e inespecífica (fagócitos); imunidade humoral (imunoglobulinas e complemento), e a imunidade inata (19). O comprometimento de um ou mais sistemas de defesa deixa o hospedeiro vulnerável a diferentes agentes infecciosos e o conhecimento dessa relação permite uma abordagem diagnóstica e terapêutica direcionada ao patógeno em maior risco (19).

2.1 *Mecanismos de Defesa e as IFI*

A pele e as mucosas são colonizadas por fungos e bactérias, e representam a primeira linha de defesa do organismo contra patógenos. Situações com quebra desta barreira – como trauma (cateteres, agulhas, queimaduras), mucosite oral ou gastrointestinal pós-quimioterapia, alterações cutâneas secundárias a doença enxerto contra o hospedeiro (DECH) após TCTH – criam um ambiente propício a infecções, por apresentar uma importante porta de entrada para patógenos colonizantes. Pacientes com

comprometimento cutâneo e/ou de mucosa podem desenvolver além de infecções bacterianas, infecções por *Candida* spp., *Fusarium* spp. e *Aspergillus* spp. (2). *Candida*, por exemplo, faz parte da microbiota habitual da pele, trato gastrointestinal, trato urinário e trato genital feminino (20).

Já a defesa humoral é realizada pelas imunoglobulinas, produzidas pelos linfócitos B, e pelo complemento. Diversas doenças hematológicas acarretam alteração neste sistema de defesa, sendo as principais a leucemia linfóide crônica, linfomas de baixo grau, mieloma múltiplo, anemia falciforme e esplenectomia. O risco de infecções nestes pacientes ocorre por perda de memória imune e por incapacidade de montar uma defesa adequada contra bactérias encapsuladas (2;21-23).

A imunidade celular específica (linfócitos T) protege o organismo contra infecções por patógenos intracelulares. Pacientes com imunidade celular muito deprimida apresentam maior risco para os seguintes fungos: *Histoplasma capsulatum*, *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus neoformans* e *Candida* spp. Em pacientes com neoplasias hematológicas, a imunidade celular pode estar intensamente deprimida nos portadores de tricoleucemia, e também nos pacientes em tratamento com corticosteróides em altas doses, análogos da purina ou em uso de alguns anticorpos monoclonais (alantuzumab e rituximab) (24). Os linfomas também cursam com alteração imune celular, mas em geral de menor intensidade. Pacientes com mieloma e com leucemia linfóide crônica, dependendo do número de linhas de tratamento recebidas, podem ter imunossupressão cumulativa e altíssimo risco infeccioso (22;23). Neste mesmo grupo de pacientes com defeito imune celular também estão os pacientes submetidos a TCTH alogênico que desenvolvem DECH. A presença da DECH

faz com que a restituição imune não ocorra como esperado, sendo bem mais tardia. Além disso, o próprio tratamento da DECH, baseado em corticosteróides e agentes imunossupressores, acarreta maior imunossupressão. Neste contexto as IFI também ocorrem com frequência (4).

Contribuindo ainda mais para o risco infeccioso nestes pacientes está a alteração imune inespecífica (fagocitose). Pacientes com alteração na fagocitose, principalmente aqueles com neutropenia devido à doença de base ou ao seu tratamento, apresentam risco tanto para infecções bacterianas graves como para IFI, tanto por *Candida* quanto pelos diversos fungos filamentosos, mostrando a importância do papel dos neutrófilos na defesa contra IFI. A intensidade e a duração da neutropenia estão diretamente associadas a um maior risco para IFI (25), sendo que em diversas situações onde este risco já é conhecido, como por exemplo no TCTH, é indicado iniciar profilaxia antifúngica para diminuir a incidência e a mortalidade relacionadas a estas infecções (12).

A imunidade inata é representada por uma série de proteínas transmembrana, que exercem papel fundamental no reconhecimento de antígenos, facilitando a fagocitose e os outros elementos das defesas (26). Defeitos em algumas dessas moléculas, como TLR (toll-like receptors) e MBL (mannose-binding lectin) estão associadas a um risco aumentado de IFI (27-30).

Na tabela abaixo estão representadas as diversas neoplasias hematológicas, e as principais alterações de defesa relacionada a estas (31).

Tabela 1: Imunodeficiência em diferentes neoplasias hematológicas e o seu tratamento

Doença de base	Pele e mucosas	Imunoglobulinas e complemento	Imunidade celular	Fagocitose
<i>Leucemias agudas</i>				
Leucemia linfóide aguda	++	+	+++	++
Leucemia mielóide aguda	+++	+	+	+++
<i>Mielodisplasias</i>				
Mielodisplasia com neutropenia	-	-	-	+ / +++
Mielodisplasia com excesso de blastos, necessitando quimioterapia	+++	+	+	+++
<i>Doenças mieloproliferativas</i>				
Leucemia mielóide crônica – fase crônica	-	-	-	-
Leucemia mielóide crônica – fase acelerada	+	-	+	-
Leucemia mielóide crônica – crise blástica	++	+	++	+++
Mielofibrose*	-	-	-	-
Policitemia Vera*	-	-	-	-
Trombocitemia essencial*	-	-	-	-
<i>Doenças linfoproliferativas</i>				
Doença de Hodgkin	+	-	+++	+
Linfoma não-Hodgkin de baixo grau	-	+ / +++	+ / +++	- / +
Linfoma não-Hodgkin de alto grau	++	+	+++	++

Leucemia/linfoma T	+	+	+++	+
Leucemia linfóide crônica	-	++	++	+
Mieloma múltiplo	-	+++	+	+
Linfoma intestinal	++	++	++	+
Linfoma de linfócito grande granular	-	-	+	++
Tricoleucemia	-	++	++	++
<i>Imunodeficiência ligada ao tratamento</i>				
Uso de corticosteroides	-	-	+++	+
Quimioterapia	+++	+	+++	+++
Uso de cateteres	+++	-	-	-
Transplante de medula óssea	+++	+++	+++	+++

* imunodeficiência somente quando tratado, e o defeito depende do tratamento recebido. Adaptado de (31)

2.2 O paciente submetido a TCTH

O risco e o tipo de infecção oportunista no paciente submetido a TCTH é determinado pela relação entre a exposição ao patógeno, defesas do hospedeiro (paciente) e propriedades de virulência do organismo (Tabela 2) (4).

Tabela 2: Fatores que influenciam tipo e risco de infecções oportunistas em TCTH.

Categoria	Fatores
Exposição ao patógeno	Medidas ambientais Uso de antibióticos Controle de infecção Resistência bacteriana Profilaxias
Defesa do hospedeiro	Tipo de transplante Fonte de célula progenitora Manipulação do enxerto Regime de imunossupressão Co-infecção por herpesvirus
Virulência do patógeno	Competição com outros patógenos por alimento Capacidade de invasão tecidual Habilidade de evadir da fagocitose, imunidade humoral e citotoxicidade celular Potencial de dano tecidual

Adaptado de: Wingard JR. Opportunistic infections after blood and marrow transplantation. *Transpl Infect Dis* 1999 Mar;1(1):3-20 (4)

2.2.1 Tipo de transplante

O tipo de transplante pode ser autólogo (doador é o próprio receptor), alogênico (doador é selecionado após realização de exames de compatibilidade – HLA compatível ou não, podendo este doador ser aparentado ou não) e singênico (doador e receptor são irmãos univitelínicos – HLA idênticos). Quanto maior a compatibilidade entre doador e receptor, menor a chance de ocorrer rejeição e conseqüentemente DECH. Essa preocupação não está presente no transplante autólogo e singênico, onde a compatibilidade é completa, não necessitando de imunossupressão (32).

2.2.2 Fonte de células

A fonte de células progenitoras pode ser: medula óssea, sangue periférico ou sangue do cordão umbilical. Quanto mais indiferenciada a célula, menor a chance de rejeição e menor a chance de DECH. Porém, quanto mais indiferenciada a célula, mais lenta é a recuperação hematológica do receptor (32). No transplante alogênico, a busca inicial é por um doador aparentado, onde há maior chance de compatibilidade, e cuja fonte utilizada pode ser medula óssea ou sangue periférico. Quando esse processo falha, recorreremos a bancos de doadores não aparentados (medula óssea ou sangue de cordão). No caso de medula óssea e sangue de cordão especialmente, a recuperação hematológica é lenta e o receptor fica vulnerável a infecções oportunistas por um período de tempo maior (33;34).

2.2.3 Terapia de imunossupressão

A escolha do regime de imunossupressão está ligada ao tipo de transplante e de fonte de células utilizadas. Pacientes submetidos a transplantes autólogos não recebem terapia imunossupressora devido à ausência de risco de rejeição. Já nos transplantes alogênicos, quanto menor a compatibilidade entre doador e receptor maior é a terapia imunossupressora e consequentemente maior o risco de infecções oportunistas. Além disso, a manipulação do enxerto (depleção de células T, por exemplo), o tipo de regime de condicionamento, a influência da terapia anterior, a idade do paciente, os efeitos mielossupressores de alguns antimicrobianos, e a ocorrência de algumas infecções virais, em especial da família herpesvirus, também alteram o sistema de defesa do receptor de TCTH (4).

2.2.4 Fases do transplante

A imunossupressão no paciente submetido a TCTH é dinâmica, pois está associada à recuperação de cada parte da imunidade, que ocorre em tempos diferentes (4). Baseando-se nesta reconstituição imune, classicamente existem três fases no pós TCTH:

- Primeira fase – entre o condicionamento e 30 dias após a infusão de células tronco (D+30): o regime de condicionamento leva a dano na medula óssea e na mucosa (neutropenia e mucosite). Cateteres venosos profundos, usados de rotina em pacientes transplantados, representam outra porta de entrada nesta fase (4). A duração da

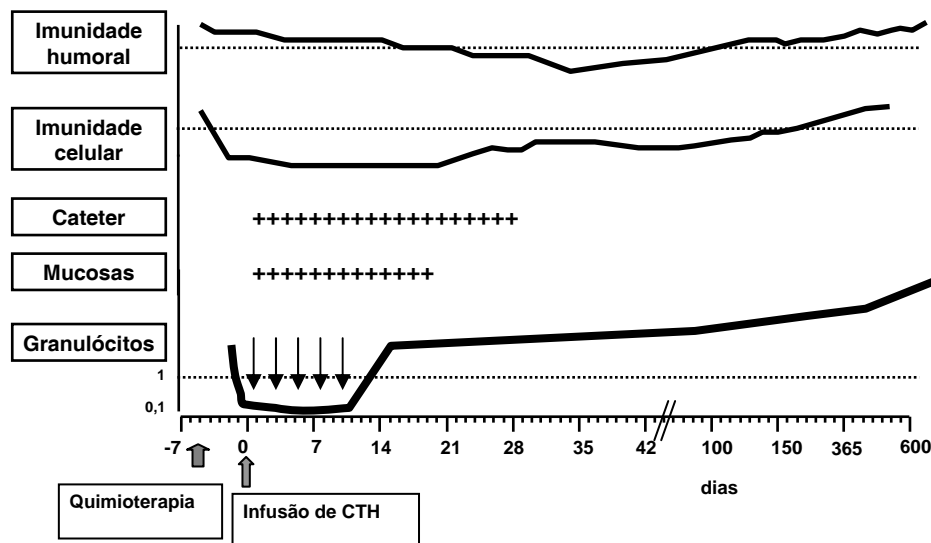
neutropenia é um grande determinante de risco de infecção nesta fase, assim como a permanência em ambiente hospitalar.

- Segunda Fase – Fase pós-pega precoce (a partir do D+30 até o d+100): período de imunodeficiência humoral e celular grave. Há apenas um resíduo de imunidade humoral e celular do receptor, e não se estabeleceu ainda imunidade celular e humoral pelo doador. Nesta fase a neutropenia e a mucosite já estão resolvidas (4).
- Terceira fase – Fase pós-pega tardia (a partir do D+100): recuperação gradual da imunidade humoral e celular com normalização em aproximadamente 12 meses após o transplante. Quando ocorre DECH crônica (transplante alogênico) essa recuperação pode demorar mais do que um ano, tanto pela presença da imunossupressão da DECH quanto pela imunossupressão advinda do tratamento da DECH, como o uso prolongado de corticosteróides, que por sua vez geram ainda mais deficiência celular, retardo na recuperação humoral e em alguns casos defeito na própria fagocitose.

Essa dinâmica de recuperação imune é muito influenciada pelo tipo de TCTH. No TCTH autólogo, como não há DECH a recuperação imune é mais rápida em relação ao TCTH alogênico. Neste último, a presença ou não de DECH será um grande determinante da intensidade e da duração da imunossupressão.

Abaixo estão duas Figuras (Figura 1 e 2) que demonstram a dinâmica da recuperação imune pós TCTH.

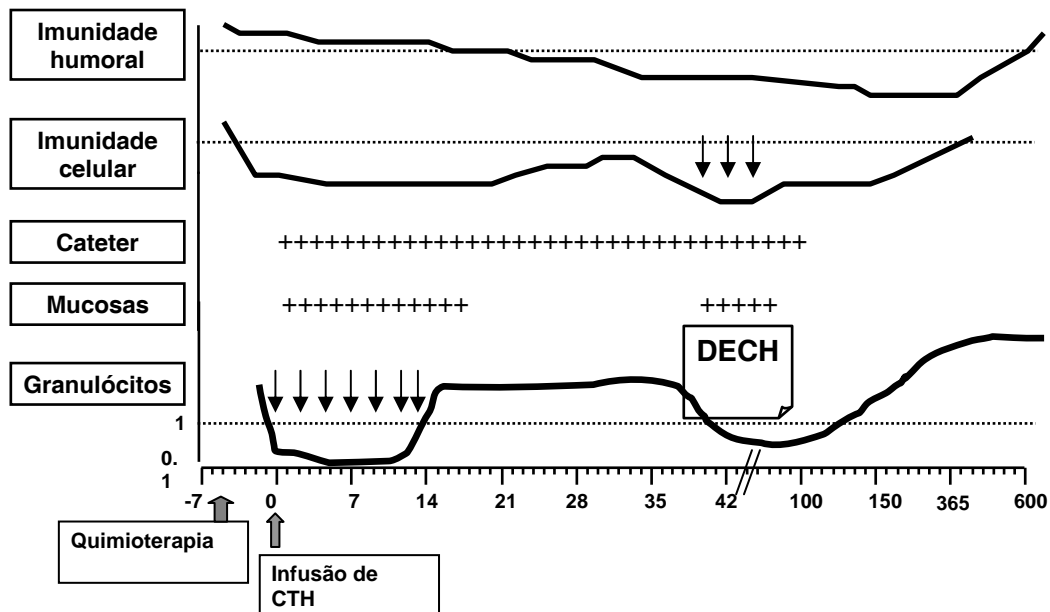
Figura 1: Fases do transplante autólogo e o risco de infecção



CTH – Células tronco hematopoéticas

Na primeira fase predominam a neutropenia e a mucosite. No período que segue a recuperação medular, as principais complicações infecciosas são devidas à depressão da imunidade mediada por linfócitos T (imunidade celular) (31)

Figura 2: Fases do transplante alogênico e o risco de infecção



CTH – Células progenitoras hematopoéticas; DECH – doença do enxerto contra o hospedeiro

Na primeira fase predominam a neutropenia e a mucosite. Entretanto, diferente do transplante autólogo, a depressão da imunidade mediada por linfócitos T é grande, porque o paciente recebe profilaxia da DECH (geralmente ciclosporina). Assim, o risco de infecções no período pós-enxertia é grande. O risco aumenta muito se a DECH se desenvolve (31)

Nas últimas décadas, alguns fatores levaram a grandes mudanças no campo do TCTH, inclusive mudanças na incidência, no risco e nos tipos de IFI que acometem estes pacientes. Tais como: a introdução de fatores estimuladores de crescimento de colônias para acelerar a recuperação hematológica, o desenvolvimento de novos esquemas imunossupressores para controlar a DECH, o desenvolvimento de tecnologia para realização de remoção de células T no produto a ser infundido, o desenvolvimento de técnicas moleculares que auxiliam a busca de compatibilidade entre doadores e receptores, o desenvolvimento do banco internacional de registro de

doadores, a introdução de novos antimicrobianos e desenvolvimento de medidas de controle de infecção (4).

2.3 *Infecção Fúngica Invasiva no paciente submetido à TCTH e no paciente com LMA.*

IFI é uma das maiores causas de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos a TCTH, principalmente após os avanços no uso de antimicrobianos, que diminuíram a morbidade de infecções virais e bacterianas (3;35).

2.3.1 Epidemiologia da IFI em pacientes receptores de TCTH

A ocorrência de IFI em pacientes submetidos a TCTH está relacionada à fase pós-transplante e à presença de fatores de risco específicos. Na fase precoce, a presença de neutropenia prolongada (>10 dias), mucosite e cateter venoso profundo aumentam o risco para candidíase invasiva. Quando o paciente não está em profilaxia antifúngica com fluconazol, *Candida albicans* e *Candida tropicalis* são mais frequentes. Quando o paciente está em uso de fluconazol, as espécies não susceptíveis, como a *Candida glabrata* e *Candida krusei*, são mais encontradas. *Candida parapsilosis* é a espécie mais provável nos casos de contaminação exógena (solução venosa, equipos de soro) (36). Infecções por *Candida* eram comuns em receptores de TCTH até o início da década de 90 (37). A introdução do fluconazol como profilaxia em pacientes submetidos a TCTH (11;38) provocou uma diminuição no número de óbitos precoces por candidíase invasiva, culminando em um aumento na incidência

de infecções por fungos filamentosos, principalmente do gênero *Aspergillus*, por se tratarem de infecções de aparecimento mais tardio (16).

Embora IFI por *Candida* e *Aspergillus* (19;39) sejam as mais comuns, outros fungos podem causar IFI, como *Fusarium* spp., os agentes da mucormicose e as feohifomicoses (40-42).

Um estudo retrospectivo em Seattle relatou 342 casos de AI (218 comprovados e 124 prováveis) entre 1985 a 1999, com uma incidência de 12% de AI entre os pacientes submetidos a TCTH alogênico e de cerca de 5% entre os pacientes submetidos a TCTH autólogo no último ano de acompanhamento. A infecção acometeu principalmente pulmão e seios da face. Nesse estudo, comparando com dados de anos anteriores, verificou-se aumento na incidência da infecção por *Aspergillus* no grupo dos pacientes submetidos a TCTH autólogo em 1998, onde uma das explicações pode ter sido a manipulação do enxerto (seleção CD34), sabidamente um fator de risco para IFI. *A. fumigatus* foi a espécie mais freqüente, porém houve um aumento nas espécies não-*fumigatus* após 1995 (16).

Dois estudos recentes tiveram grande importância na avaliação atual das IFI em TCTH e exemplificam bem essa mudança epidemiológica nas últimas décadas.

O estudo SEIFEM B-2004 (Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne), realizado na Itália, incluiu dados retrospectivos de pacientes submetidos a TCTH, admitidos em 11 centros de transplantes, que desenvolveram IFI provável ou comprovada, de 1999 a 2003. O objetivo foi avaliar a incidência e o desfecho relacionado à IFI nesta população. Foram incluídos 3228 pacientes (1249 TCTH alogênicos e 1979

autólogos), com 121 IFI (incidência global de 3,7%), sendo 91 IFI por fungos filamentosos (incidência de 2,8%) e 30 por leveduras (incidência de 0,9%). O gênero mais frequente foi *Aspergillus* (86 casos), seguido de *Candida* (30 casos). Dos fungos filamentosos, *Aspergillus fumigatus* foi o agente mais isolado (19 casos), seguido em menor número por *A. niger*, *A. terreus* e *A. flavus*. Nesta coorte, foram identificados 3 casos de infecção por *Fusarium*, 1 caso de infecção por zigomiceto e 1 caso de *Scedosporium*. No grupo das leveduras, *Candida albicans* foi a mais isolada (13 casos), seguido de *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. zeylanoides*. A incidência global de IFI foi maior nos receptores de TCTH alogênico (7,8 x 1,2% TCTH autólogo), assim como a incidência de aspergilose (6,3% x 0,3% TCTH autólogo), porém não houve diferença significativa na incidência de candidíase invasiva em relação ao tipo de transplante (1,1% alogênico e 0,8% autólogo). A mortalidade global foi maior em TCTH alogênico (5,7% x 0,4% em autólogo), enquanto a mortalidade atribuída à IFI foi de 72,4% nos TCTH alogênicos e 34,7% nos TCTH autólogos. A mortalidade atribuída também foi diferente entre as IFI: maior nos TCTH alogênico quando relacionada à aspergilose (77% x 14% autólogo) e sem diferença significativa entre os grupos quando relacionada à candidíase (1,2% x 0,8% autólogo). (18)

O estudo TRANSNET (Transplant Associated Infections Surveillance Network) coletou dados prospectivos de pacientes submetidos a TCTH com IFI provável e comprovada em 22 centros americanos de transplantes, entre março de 2001 e março de 2006. Foram identificados 983 IFI entre 875 receptores de TCTH. Nesta coorte, 184 pacientes (21%) foram submetidos a TCTH autólogo, 689 (78%) a TCTH alogênico e 60% dos pacientes eram do

sexo masculino. A incidência global de IFI em 1 ano foi de 3,4%, menor entre os receptores autólogos (1,2%) e maior entre os receptores alogênicos (5,8% HLA compatível – doador aparentado; 7,7% HLA parcialmente compatível – doador aparentado e 8,1% doador não aparentado). Entre as IFI, 56% foram casos provados e 44% prováveis. Aspergilose invasiva foi a IFI mais comum, responsável por 43% (425 casos), seguido por candidíase invasiva 28% (276 casos) e zigomicose 8% (77 casos). Das infecções por *Aspergillus*, *A. fumigatus* foi isolado em 44% (187 casos), enquanto 6% (27 casos) foram causados por mais de uma espécie e 26% (109 casos) por espécies não identificadas. Dos 276 pacientes com candidíase invasiva, *Candida glabrata* foi a mais comum (92 casos, 33%) seguida de *Candida albicans* (55 casos, 20%). Não há informação sobre mortalidade atribuída à IFI, mas de sobrevida global de 1 ano. A menor sobrevida global foi identificada em pacientes que desenvolveram fusariose (6%). Os números se encontram na tabela 3. (17)

Tabela 3: Características de recentes estudos multicêntricos internacionais reportando incidência de IFI

Autor, Ano	Objetivo	Grupo de pacientes	Desenho da coorte	N total	N IFI(%)	Mortalidade global e atribuída a IFI(%)
Pagano et al, 2006	Incidência e desfecho de IFI	Neoplasias hematológicas	Retrospectiva, inclusão entre 1999 e 2003, 18 centros hematológicos.	11.802	538 (5%), 373 (12%) em LMA	2% e 39%
Pagano et al, 2007	Incidência e desfecho de IFI	TCTH	Retrospectiva, inclusão entre 1999 e 2003, 11 hospitais terciários ou universitários.	3.228	121 (3,7%)	6% alogênico 0,4% autólogo; 72% alogênico 35% autólogo.
Kontoyiannis et al, 2010	Incidência e desfecho de IFI	TCTH	Prospectiva, inclusão entre 2001 e 2006, 22 centros de transplante.	15.820	3,4%	SG* 1 ano AI 25% fusariose 6% Zigomicose 28% Candidíase 34%

IFI- Infecções fúngicas invasivas; TCTH- Transplante de células tronco hematopoéticas; *SG: sobrevida global

Pagano L. Haematologica 2006 Aug;91(8):1068-75.(5)

Pagano L. Clin Infect Dis 2007 Nov 1;45(9):1161-70.(18)

Kontoyiannis DP. Clin Infect Dis 2010 Apr 15;50(8):1091-100.(17)

2.3.2 Epidemiologia da IFI em pacientes hematológicos

No grupo de neoplasias hematológicas, a LMA tem maior incidência de IFI (5). Pacientes com LMA tornam-se vulneráveis a IFI após serem submetidos a terapia de indução ou consolidação, principalmente devido à neutropenia prolongada e à mucosite induzida pela quimioterapia (43).

Os fungos filamentosos predominam como causas de IFI nos pacientes hematológicos. O estudo SEIFEM 2004 incluiu dados retrospectivos de pacientes com neoplasias hematológicas admitidos em 18 centros hematológicos na Itália. Informações de IFI provável ou comprovada foram coletadas de 1999 a 2003. A coorte (11.802 pacientes) foi formada por pacientes com leucemia aguda (3012 LMA e 1173 leucemia linfóide aguda), leucemia crônica (596 pacientes com leucemia mielóide crônica e 1104 com leucemia linfóide crônica), linfoma (844 com linfoma de Hodgkin e 3457 com linfoma não-Hodgkin) e mieloma múltiplo (1616 pacientes). Foram 538 casos de IFI comprovada ou provável, com uma incidência global de 4,6%, sendo 373 deles (69%) ocorridos em pacientes com LMA. A incidência de IFI por fungos filamentosos na coorte foi de 2,9%, e de leveduras 1,6%. A maior incidência de IFI ocorreu no grupo de LMA, com 12%, sendo 7,9% por fungos filamentosos e 4,4% por leveduras (5) (Tabela 3 acima).

Mais da metade das IFI da coorte foi causada por fungos filamentosos (346/538), em sua maioria *Aspergillus* spp. (310/346). Apesar dos demais fungos filamentosos serem mais raros, a taxa de mortalidade atribuída a estes (zigomicose 64% e fusariose 53%) foi superior à mortalidade atribuída à aspergilose e à candidíase invasiva (42% e 33%, respectivamente) (5).

2.3.3 Apresentação clínica e diagnóstico das IFI

A candidíase invasiva é mais comum na fase de neutropenia e está relacionada também à mucosite, ocorrendo principalmente nos pacientes sem profilaxia com fluconazol. O quadro clínico pode se apresentar como hipotensão, choque, queda do estado geral, mas geralmente ocorre como febre persistente, após introdução de antibióticos de largo espectro, acompanhada ou não de lesões cutâneas eritematosas papulares ou nodulares difusas e mialgia (miosite). Neste último caso, a espécie mais envolvida é *Candida tropicalis*, e o diagnóstico deve ser feito através de cultura e histopatologia de biópsia de pele. A hemocultura é uma ferramenta diagnóstica de extrema importância na candidemia (36).

Candidíase disseminada crônica (antiga candidíase hepatoesplênica) pode ser outra manifestação na fase de neutropenia, apesar de mais rara após a introdução do fluconazol profilático. O quadro típico é de febre persistente após recuperação medular, podendo evoluir com anorexia, emagrecimento, náuseas e hepato-esplenomegalia. Em exames radiológicos (ultra-sonografia, tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética (RNM)) podemos identificar lesões nodulares (lesão em “olho de boi”) em fígado, baço e rins (36;44).

Nos pacientes submetidos a TCTH alogênico, a candidíase invasiva não costuma ser comum no período pós-pega, mas quando ocorre pode se apresentar como febre em paciente com cateter venoso profundo e hemocultura positiva, geralmente com isolamento de *C. parapsilosis* ou febre em paciente com DECH grave. Neste último caso, a infecção ocorre por translocação do trato gastrointestinal e a espécie envolvida será influenciada

pelo uso ou não de profilaxia com fluconazol (*Candida albicans* e *Candida tropicalis* – sem profilaxia x *Candida glabrata* e *Candida krusei* – com profilaxia).

Infecções por fungos filamentosos durante o período de neutropenia se apresentam com febre e sinais e sintomas relacionados ao sítio de infecção: pneumonia, sinusite, envolvimento do SNC e pele. A característica principal destas infecções é o seu tropismo pelos vasos sanguíneos, que faz com que as apresentações clínicas se manifestem através de trombose e infarto tecidual. A pneumonia pode evoluir de tosse seca e dor torácica tipo pleurítica até hemoptise e dispnéia. Geralmente ocorre depois de 10-15 dias de neutropenia febril. A investigação deve ser feita com TC de tórax, onde podemos identificar precocemente lesão nodular com “sinal do halo”, sugestiva de fungo filamentoso. Após alguns dias esta lesão se torna inespecífica, com infiltrado (fase de recuperação medular) e mais tarde sofre cavitação, onde identificamos a imagem do “crescente de ar” (sem neutropenia), que também é característico destas infecções (45). Radiografia de tórax tem utilidade limitada nestes pacientes. A sinusite geralmente evolui com cefaléia frontal, rinorréia e epistaxe. Em exames de imagem (TC de seios da face e RNM) podemos identificar velamentos nos seios da face, porém a lesão mais característica de infecção fúngica invasiva é destruição óssea. Infecção em SNC geralmente se apresenta com paresia de início abrupto. Em TC ou RNM de crânio identificamos infarto cerebral típico. As lesões de pele são muito frequentes na fusariose e raras nas demais infecções por fungos filamentosos. A infecção cutânea da fusariose é geralmente disseminada, com identificação de nódulos eritematosos com necrose central (ectima gangrenoso), pápulas, algumas

vezes vesículas e bolhas. Pode ocorrer celulite adjacente à ferida ou a onicomicose, geralmente nos pés. O diagnóstico pode ser feito através de biópsia de pele, mas é importante ressaltar que nos casos de infecção disseminada, *Fusarium sp.* é o fungo filamentoso mais isolado em hemoculturas (70% das infecções disseminadas). Os demais raramente crescem em hemoculturas, e contaminação deve ser suspeitada (36).

O diagnóstico sorológico é muito importante nas infecções por fungos filamentosos, e as principais ferramentas são a galactomanana e a 1,3- β -D-glucana. A GMN é um componente polissacarídico da parede celular do *Aspergillus* liberado no seu crescimento e identificado por técnica de ELISA sandwich. O valor mínimo de detecção varia entre 0,5 e 1,0 ng/mL. O ponto de corte atualmente aceito é de 0,5 ng/mL. Resultados falso-positivos podem ocorrer em crianças, pacientes com bacteremias, e pacientes recebendo alguns antibióticos, como piperacilina-tazobactam. Deve ser usado de forma seriada em monitorização de pacientes sob risco (pelo menos 3 vezes por semana), e associado a outras ferramentas diagnósticas (radiologia e/ou microbiologia). Pode ser detectado em outros materiais além de sangue (ex: lavado broncoalveolar e líquido), porém pontos de corte não estão claramente estabelecidos. A GMN é também muito útil na monitorização da resposta ao tratamento, com queda rápida dos níveis séricos em pacientes que respondem às medicações, e valores persistentemente altos nos não-responsivos (15;36;46).

A 1,3- β -D-glucana é um componente de parede celular de algumas leveduras e fungos filamentosos. Pode ser identificado no sangue ou outros fluidos corporais através de um teste de coagulação, e assim como a GMN,

pode apresentar resultados falso-positivos. É importante na exclusão de diagnóstico de uma infecção fúngica (15;36).

Exame de amplificação de DNA (Polimerase Chain Reaction – PCR) ainda tem seu uso limitado, com necessidade de mais estudos para que seja adotado na prática clínica (15).

Sempre que possível, material deve ser enviado para análise microbiológica e histológica a fim de confirmar o diagnóstico das IFI por fungos filamentosos. Para facilitar a identificação dos grupos de pacientes para pesquisa clínica e epidemiológica, ajudar na elaboração de estudos clínicos e facilitar a comunicação entre os pesquisadores, as IFI são classificadas em provada, provável ou possível, de acordo com os critérios revisados da EORTC/MSG (Tabelas 3 e 4) (47). Tal classificação não serve para tomada de decisão na beira do leito.

Tabela 4: Critérios para IFI provada (exceto micoses endêmicas).

Material	Fungos Filamentosos ^a	Leveduras ^a
Análise microscópica de material estéril	Exame histopatológico, citopatológico ou microscopia direta de material ^b adquirido através de aspirado por agulha ou biópsia. Onde são visualizadas hifas ou formas leveduriformes acompanhado de evidência de dano tecidual associado.	Exame histopatológico, citopatológico ou microscopia direta de material ^b adquirido através de aspirado por agulha ou biópsia do sítio normalmente estéril (outro além de membrana mucosa) demonstrando células leveduriformes – ex: espécies de <i>Cryptococcus sp</i> apresentadas como leveduras encapsuladas em brotamento ou espécies de <i>Candida</i> apresentadas como pseudohifas ou hifas ^c .
Cultura de material estéril	Isolamento de fungo filamentoso ou “levedura negra” através de cultura de material adquirido em de procedimento estéril, do sítio normalmente estéril e sítio clínico ou radiológica anormal consistente com a doença infecciosa em processo. Excluindo-se lavado bronco alveolar, material de seios da face e urina.	Isolamento de levedura através de cultura de material adquirido em de procedimento estéril (incluindo dreno recém colocado – até 24h) de sítio normalmente estéril e de sítio clínico ou radiológica anormal consistente com a doença infecciosa em processo.
Cultura de sangue	Hemocultura com identificação de fungo filamentoso ^d (ex: espécies de <i>Fusarium</i>) no contexto de processo infeccioso compatível.	Hemocultura com levedura (ex: espécies de <i>Cryptococcus</i> ou <i>Candida</i>) ou fungo leveduriforme (ex: espécies de <i>Trichosporon</i>)
Análise sorológica: LCR	Não aplicável	Antígeno criptocócico em LCR indica criptococose disseminada.

a Se cultura está disponível, a definição da IFI será baseada neste resultado.; **b** Tecidos e Células submetidas à estudos histopatológicos e citopatológicos devem ser corados com colorações específicas para fungo, para facilitar a inspeção das estruturas fúngicas. ; **c** Espécies de *Candida*, *Trichosporon*, e forma leveduriforme de *Geotrichum* and *Blastoschizomyces capitatus* também podem formar pseudohifas ou hifas verdadeiras; **d** Isolamento de espécies de *Aspergillus* de hemoculturas invariavelmente representam contaminação.

Adaptada de De PB, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008 Jun 15;46(12):1813-21.(47)

Tabela 5: Critérios para IFI provável (exceto micoses endêmicas):

Fatores do Hospedeiro^a
História recente de neutropenia (<500 neutrófilos/mm ³) por >10 dias) com relação temporal com o início da doença fungica
Receptor de TCTH alogênico
Uso prolongado de corticóides (excluindo-se pacientes com aspergilose broncopulmonar crônica) em dose mínima equivalente de 0.3 mg/kg/dia de prednisona por 13 semanas.
Tratamento com outro imunossupressor de célula T como ciclosporina, bloqueador de TNF- α , anticorpos monoclonais específicos (como alemtuzumab), ou análogos de nucleosídeo nos últimos 90 dias.
Imunodeficiência hereditária grave (como doença granulomatosa crônica ou imunodeficiência combinada grave)
Critérios clínicos^b
- Doença fúngica do trato respiratório inferior Presença de 1 dos 3 seguintes sinais na TC: Lesão (ou lesões) densa bem circunscrita com ou sem sinal do halo Sinal do crescente de ar Cavitação
- Traqueobronquite

Ulceração traqueobronqueal, nódulo, pseudomembrana, placa ou escara visualizada através de broncoscopia.

- Infecção Nasossinusal

Imagem que mostre sinusite além de pelo menos 1 dos 3 sinais que se seguem:

Dor aguda localizada (inclui dor que irradia para o olho)

Úlcera nasal com escara negra

Extensão dos seios paranasais pelas barreiras ósseas, incluindo a órbita.

- Infecção no SNC

1 dos 2 sinais que se seguem:

Lesões focais em imagem

Captação meníngea em RNM ou TC

- Candidíase disseminada

Pelo menos 1 dos 2 seguintes achados após um episódio de candidemia ocorrido a menos de 2 semanas:

Pequenos abscessos em forma de alvo no fígado ou baço

Exudato progressivo na retina em exame oftalmológico

Critério micológico

- Teste direto (citologia, microscopia direta, ou cultura)

Fungo filamentosos em escarro, lavado broncoalveolar, escovado brônquico, ou aspirado de seios da face, indicado por 1 dos seguintes:

Presença de elementos fúngicos indicando um fungo

Isolamento por cultura de um fungo filamentosos (ex: espécies de *Aspergillus*, *Fusarium*, *Zygomycetes*, ou *Scedosporium*)

- Testes indiretos (detecção de antígeno ou estruturas da parede celular)^c

Aspergilose

Antígeno galactomanana detectado no plasma, soro, lavado broncoalveolar ou LCR

Doença invasiva fúngica outra além de criptococose e zigomicose

β -D-glucan detectado no soro

a Fatores clínicos não são sinônimos de fatores de risco e são características pelos quais indivíduos predispostos a IFI podem ser reconhecidos. A intenção é que sejam aplicados a pacientes em tratamento de doenças malignas e a receptores de TCTH alogênico e transplantes de órgão sólido; **b** Devem ser consistentes com os achados micológicos, se houver algum, e deve estar temporalmente relacionado ao episódio atual; **c** Estes testes são essencialmente aplicáveis a aspergilose e candidíase, e não são úteis no diagnóstico de infecções por espécies de *Cryptococcus* ou *Zygomycetes* (ex: *Rhizopus*, *Mucor*, ou *Absidia*). A detecção de ácido nucleico não foi incluída por não haverem ainda métodos validados ou padronizados.

TCTH- Transplante de células tronco hematopoéticas; **TC**- Tomografia computadorizada; **RNM**- Ressonância nuclear magnética; **LCR**- Líquido cefalorraquidiano; **IFI**- Infecção fúngica invasiva

Adaptada de De PB, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008 Jun 15;46(12):1813-21.(47)

2.3.4 Fatores prognósticos e mortalidade da IFI

Nos últimos anos foram publicados alguns estudos avaliando fatores prognósticos de IFI (16;48;49). Um estudo recente, realizado com o banco de dado TRANSNET teve como objetivo avaliar fatores associados à mortalidade em transplante em pacientes com AI. Pacientes submetidos a transplante de órgão sólido e TCTH que desenvolveram AI foram analisados de forma prospectiva de março de 2001 a março de 2006. As variáveis identificadas em análise univariada foram: transplante alogênico ($p=0,002$), neutropenia ($p=0,017$), doença por CMV ($p=0,02$), insuficiência renal ($p<0,001$), insuficiência hepática ($p<0,001$), desnutrição ($p=0,006$), AI provada ($p<0,001$), uso de metilprednisolona ($p<0,001$), envolvimento do SNC ($p=0,006$) e AI disseminada ($p=0,001$). Análise multivariada demonstrou que neutropenia, insuficiência renal, insuficiência hepática, AI precoce (<30 dias), AI comprovada e uso de metilprednisolona estavam independentemente relacionadas a maior mortalidade (9).

Nos pacientes com LMA, outro estudo do grupo italiano, o SEIFEM- 2008 conduzido em 21 centros hematológicos e hospitais universitários na Itália, avaliou pacientes que desenvolveram IFI provada e provável, de 2004 a 2007. Dos 140 casos de AI identificados, observou-se que a maior parte dos casos ocorreu no período de aplasia pós-indução, demonstrando a fase de maior risco para IFI na LMA. A taxa de mortalidade atribuída a AI foi 27% e as análises uni e multivariadas mostraram que apenas o status da LMA e a duração da neutropenia são fatores prognósticos independentes para sobrevida (10).

3 OBJETIVOS

O objetivo geral desse estudo foi de avaliar a epidemiologia de IFI em receptores de TCTH e em pacientes com LMA ou MDS recebendo tratamento de indução e intensificação de remissão. Especificamente, procurou-se:

1. Determinar a incidência de IFI em receptores de TCTH e em pacientes com LMA ou MDS;
2. Identificar os agentes etiológicos das IFI nos diferentes centros nas duas populações de pacientes;

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 *Descrição do desenho do estudo e dos centros participantes*

Este estudo é uma coorte multicêntrica, prospectiva, conduzida em oito centros de hematologia e TCTH no Brasil tendo como centro coordenador o Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). A inclusão de pacientes ocorreu entre 01 maio 2007 a 31 de julho de 2009.

Os seguintes centros participaram deste estudo: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS; Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR; Hospital São Paulo (HSP), da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP; Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer (GRAACC), São Paulo, SP; Hospital das Clínicas da Universidade de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP; Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG; Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ; Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, campus de Ribeirão Preto (USP- Ribeirão Preto), Ribeirão Preto, SP.

Os hospitais são universitários ou associados a uma Universidade, com enfermarias de hematologia e TCTH, e foram identificados por sua capacidade de conduzir estudos clínicos, e sua expertise e capacidade de diagnosticar IFI.

Especificamente, os requisitos básicos aos centros participantes foram:

1. Um programa ativo de TCTH, incluindo transplante autólogo e alogênico;
2. Sistema automatizado de hemoculturas (Bactec ou BacTAlert);
3. Tomografia computadorizada (TC) de alta resolução;
4. Conexão de Internet de banda larga.

Cada centro teve um investigador que foi responsável pela coleta e envio dos dados.

4.2 *Seleção de pacientes, tempo de acompanhamento e protocolo de coleta de dados*

Foram incluídos na coorte os pacientes que preenchiam um dos seguintes critérios:

- ser submetido a TCTH autólogo ou alogênico durante o período do estudo, independente da doença de base e da realização prévia de um TCTH.
- ter diagnóstico de LMA ou MDS e ser submetido a uma primeira quimioterapia de indução de remissão.

Pacientes submetidos a TCTH foram acompanhados a partir da data de internação para a realização do procedimento até um ano após o TCTH (D+365). Caso o paciente fosse receber um segundo transplante, ele era censurado até a data do segundo TCTH. Nesse caso ele poderia entrar na coorte novamente, como um segundo TCTH. O acompanhamento dos pacientes com LMA ou MDS foi iniciado a partir da data de internação para

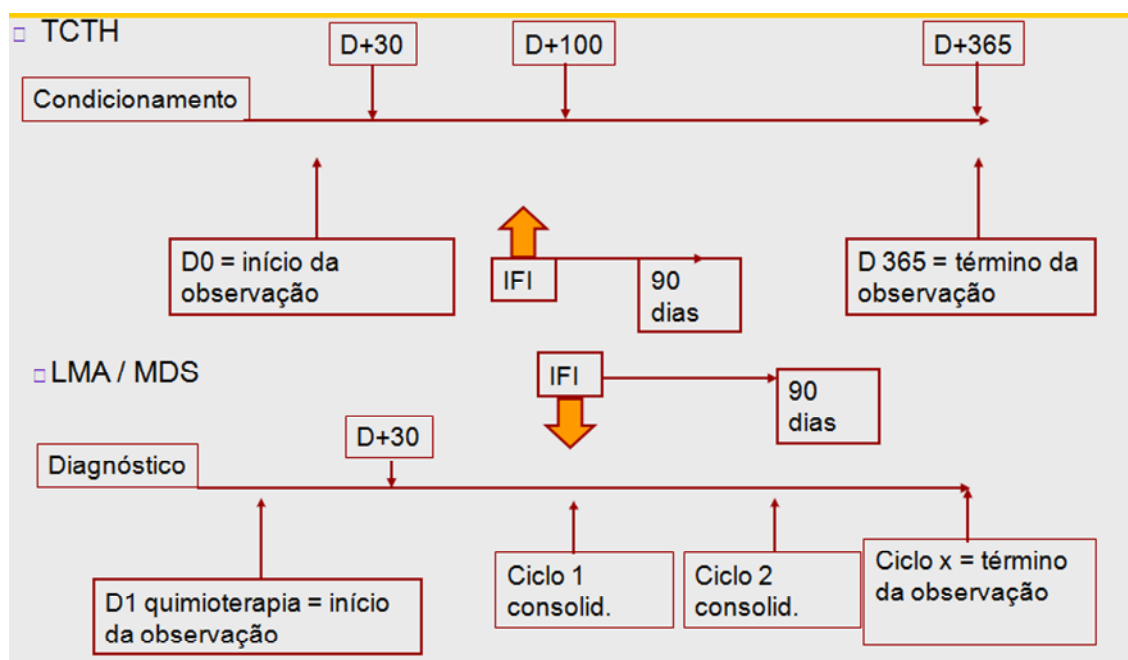
indução de remissão até a última intensificação ou a recaída de doença. Se houvesse recaída e o paciente fosse submetido a um novo tratamento (re-indução ou TCTH), ele era re-admitido na coorte como um novo sujeito de pesquisa. Caso o paciente fosse submetido a um TCTH como parte da terapia pós-indução, iniciaria nova ficha de admissão com outra numeração.

Para a coleta de dados, foram criadas seis fichas clínicas:

- Ficha 1 - Ficha de admissão
- Ficha 2 - Ficha de dados até D30
- Ficha 3 - Ficha de dados de D30 a D100 (somente para TCTH)
- Ficha 4 - Ficha de Intensificação (somente para LMA/MDS)
- Ficha 5 - Ficha de dados D100 a D365 (somente para TCTH)
- Ficha 6 - Ficha de IFI

Os pacientes submetidos a TCTH tiveram as fichas 1, 2, 3 e 5 preenchidas, enquanto os pacientes de LMA/MDS tiveram as fichas 1, 2 e 4. Caso o paciente de qualquer um dos grupos desenvolvesse IFI, a ficha 6 também era preenchida (Figura 3). Cada uma das fichas se encontra em anexo no final da dissertação.

Figura 3: Desenho de acompanhamento da coorte



A partir desta coorte de pacientes, os seguintes aspectos foram avaliados:

1. Incidência global e acumulada de IFI – calculadas a partir do número total de pacientes em seguimento (calculando-se o número de pacientes que desenvolveram IFI dividido pelo número de pacientes acompanhados) e também a incidência acumulada (calculada como tempo para evento, considerando o evento e o tempo de seguimento dos pacientes em risco);
2. Período com maior risco de IFI – a partir da comparação das incidências por períodos pré-determinados: no TCTH nas fases precoce (até o D+30), pós pega precoce (entre D+30 e o D+100) e pós paga tardia (após o D+100) e na LMA ou MDS na comparação entre as fases de indução e intensificação.

3. Incidências de IFI estratificadas por patógenos (*Aspergillus*, *Fusarium*, *Candida*, agentes da mucormicose e outros), assim como as diferenças entre incidências nos diferentes centros.
4. Determinação da sobrevida global destes pacientes.

Para uniformização das definições e da coleta de dados, para cada ficha foi feito um dicionário de termos, contendo exatamente como a variável deveria ser colhida. Todas as informações para preenchimento dos dados foram obtidas dos prontuários médicos, e coletadas prospectivamente

Todas as variáveis foram incluídas em um banco de dados. No centro coordenador, dois pesquisadores avaliavam periodicamente os dados em relação à consistência e completeza das fichas (UFRJ). Dados inconsistentes eram reenviados aos centros de origem para esclarecimento ou correção.

Todos os casos de IFI foram revistos por um comitê, que confirmou o diagnóstico da IFI, e classificou de acordo com os critérios da EORTC/MSG (47).

4.3 Definições

- Neutropenia foi definida como uma contagem absoluta de neutrófilos <500 células/mm³;
- neutropenia profunda como contagem absoluta de neutrófilos <100 células/mm³;
- recuperação medular ou “pega” como contagem de neutrófilos >500 células/mm³ em pelo menos dois hemogramas consecutivos;

- neutropenia febril (NF) como a presença de febre (temperatura axilar superior a 38° C) em paciente neutropênico;
- Mucosite foi avaliada segundo os critérios do Instituto Nacional do Câncer da Organização Mundial de Saúde (NCI-WHO).

As IFI foram classificadas em provada, provável ou possível, de acordo com os critérios revisados da EORTC/MSG (Tabelas 4 e 5) (47). Casos que preenchiam critério para fator do hospedeiro e critério clínico, mas permaneciam com critério microbiológico ausente eram classificados como IFI possível (47).

4.4 *Proteção dos pacientes no estudo*

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de todos os centros participantes. A aprovação do CEP para o HUCFF – UFRJ, centro coordenador, se encontra em anexo.

4.5 *Auxílio Financeiro*

Meu trabalho nesta pesquisa foi parcialmente financiado por bolsa de mestrado do CNPq.

Parte da pesquisa contou com auxílio financeiro dos Laboratórios Pfizer Ltda.

4.6 *Análise dos dados*

As incidências globais foram apresentadas como porcentagens, assim como as variáveis categóricas. As variáveis contínuas foram apresentadas em medianas, com seus limites mínimo e máximo. Para as comparações de incidências globais e comparações entre variáveis categóricas foram usados teste de Fisher ou Chi-quadrado, e a magnitude da diferença expressa em risco relativo (RR) com seu intervalo de confiança a 95% (IC95%). Para comparação entre variáveis contínuas foi utilizado o teste de Mann Whitney. Os cálculos de incidência acumulada foram feitos com base no número de casos de IFI, usando como denominadores o número total de pacientes e o período em risco (análise de tempo para evento) usando curvas de Kaplan-Meier, e a comparação entre as curvas foi feita pelo teste de log-rank. Considerou-se significância estatística um valor de $p < 0,05$.

Os dados coletados foram tabulados e analisados utilizando o programa SPSS 15 (SPSS 15.0 for Windows, SPSS Inc. Chicago, USA).

5 RESULTADOS

Durante o período do estudo, 1014 pacientes foram incluídos. Destes, 77 (8%) não tiveram as fichas subsequentes enviadas e foram excluídos. Os demais 937 pacientes foram acompanhados, entre os quais 700 pacientes submetidos a TCTH e 237 pacientes com LMA/MDS. A maioria dos pacientes (89,9%) tinha mais de 18 anos de idade, e 535 (57%) eram do sexo masculino. O tempo mediano de acompanhamento dos pacientes com LMA/MDS foi de 103 dias (variando de 2 a 614 dias) e dos pacientes submetidos a TCTH de 97 dias (1 – 588 dias). As características destes pacientes estão descritas na Tabela 6.

Tabela 6: Características dos 937 pacientes da coorte

Variável	TCTH	LMA/MDS	Total
	N=700	N=237	N=937
Idade, mediana (variação)	34 (0 – 69)	44 (0 – 82)	37 (0 – 82)
Pacientes <18 anos, n (%)	73 (10,4)	22 (9,3)	95 (10,1)
Gênero masculino : feminino	407 : 293	128 : 109	535 : 402
Doença de base, n (%)			
LMA	96 (13,7)	230 (97)	326 (34,8)
MDS	25 (3,6)	7 (3)	32 (3,4)
Mieloma múltiplo	159 (22,7)		159 (17,0)
Linfoma de Hodgkin	74 (10,6)		74 (7,9)
Leucemia linfóide aguda	71 (10,1)		71 (7,6)
Linfoma não-Hodgkin	68 (9,7)		68 (7,2)
Anemia aplástica	56 (8,0)		56 (6,0)
Outro*	151 (21,6)		151 (16,1)

Tipo de TCTH, n (%)	
Alogênico	378 (54,0)
HLA compatível, aparentado	271 / 378 (71,7)
HLA compatível, não aparentado	14 / 378 (3,7)
HLA parcialmente compatível, aparentado	55 / 378 (14,6)
HLA parcialmente compatível, não aparentado	30 / 378 (10,1)
Autólogo	322 (46,0)
Fonte de células tronco, n (%)	
Sangue periférico	439 (62,7)
Medula óssea	222 (31,7)
Sangue de cordão umbilical	39 (5,6)
Regime de condicionamento, n (%)	
Mieloablativo	605 (86,4)
Não mieloablativo	95 (13,6)
Regime de indução para LMA / MDS, n (%)	

Primeira indução		188 (79,3)	
Recaída		49 (20,7)	
Hospitalização em quarto com filtro HEPA, n (%)	512 (73,1)	86 (36,3)	598 (63,8)
Profilaxia antifúngica, n (%)	573 (81,9)	133 (56,1)	
Fluconazol	543 (77,6)	125 (52,7)	
Itraconazol	2 (0,3)	5 (2,1)	
Voriconazol	14 (2,0)	3 (1,3)	
Anfotericina B	14 (2,0)	0	

* Outras doenças: Anemia de Fanconi (4%), leucemia mielóide crônica (3%), tumor sólido (2%), diabetes (1%) e outras
TCTH = transplante de células tronco hematopoéticas; LMA = leucemia mielóide aguda; MDS = mielodisplasia; HLA = “human leukocyte antigen”; HEPA = “high efficiency particulate air”

Foram diagnosticadas 107 IFI (incidência global de 11,4%), sendo 49 na coorte LMA/MDS (20,7%) e 58 na coorte TCTH (8,3%), distribuídos em 52 casos em 378 receptores de TCTH alogênico (13,8%) e 6 em 322 receptores de TCTH autólogo (1,9%). A distribuição de casos como provado, provável e possível está descrita na Tabela 7.

Tabela 7: Classificação dos episódios de IFI segundo a definição do EORTC/MSG

Variável	TCTH autólogo N=322 (%)	TCTH alogênico N=378 (%)	LMA/MDS N=237 (%)	Total N=937 (%)
IFI	6 (1,9)	52 (13,8)	49 (20,7)	107 (11,4)
Provada	5 / 6 (83,3)	28 / 52 (53,8)	18 / 49 (36,7)	51 / 107 (47,7)
Provável	-	6 / 52 (11,5)	6 / 49 (12,2)	12 / 107 (11,2)
Possível	1 / 6 (16,7)	18 / 52 (34,6)	25 / 49 (51,0)	44 / 107 (41,1)

TCTH = transplante de células tronco hematopoéticas; LMA = leucemia mielóide aguda; MDS = mielodisplasia; IFI = infecção fúngica invasiva

Aspergilose invasiva foi a IFI mais frequente, com uma incidência global de 6,3%, seguido de fusariose (2,1%) e candidíase invasiva (1,5%). Como mostra a Tabela 8, a incidência global de aspergilose foi maior na coorte de LMA/MDS (14,8%), seguido de TCTH alogênico (6,1%) e TCTH autólogo (0,3%). Já na fusariose, a incidência global não foi muito diferente nas coortes: 0,6% em TCTH autólogo, 3,2% no TCTH alogênico, e 2,5% em LMA/MDS.

Tabela 8: Distribuição de 107 infecções fúngicas invasivas em 937 pacientes

IFI	TCTH	TCTH	LMA/MDS	Total
	autólogo N=322 (%)	alogênico N=378 (%)	N=237(%)	N=937 (%)
Aspergilose*	1 (0,3)	23 (6,1)	35 (14,8)	59 (6,3)
Fusariose*	2 (0,6)	12 (3,2)	6 (2,5)	20 (2,1)
Candidíase*	2 (0,6)	9 (2,4)	3 (1,3)	14 (1,5)
Hialohifomicose	0	4 (1,1)	5 (2,1)	9 (1,0)
Mucormicose	0	3 (0,8)	0	3 (0,3)

IFI = infecção fúngica invasiva; TCTH = transplante de células tronco

hematopoéticas; LMA = leucemia mielóide aguda; MDS = midlodisplasia

* 3 casos de infecção mista: *Fusarium + Aspergillus* (1), *Fusarium + Candida* (1) e *Fusarium + Colletotrichum*

Outros agentes: *Cryptococcus neoformans* (1), *Rhinocladiella aquaspersa* (1) e *Geotrichum spp.* (1)

Comparação entre as 3 coortes – aspergilose: $p < 0,001$; fusariose: $p = 0,058$; candidíase: $p = 0,15$; hialohifomicose: $p = 0,04$; mucormicose: $p = 0,10$

A figura 4 mostra que a incidência acumulada de IFI em 1 ano na coorte de 937 pacientes foi 11,5%, significativamente diferente em TCTH autólogo (2,3%), TCTH alogênico (18,6%) e LMA/MDS (34,9%, $p < 0,001$) (figura 5). A incidência acumulada de IFI provada + provável foi um pouco menor, mas manteve a mesma relação (2% em TCTH autólogo, 13,7% em TCTH alogênico, e 24,6% em LMA/MDS, $p < 0,001$).

Figura 4: Incidência acumulada de infecção fúngica invasiva na coorte de 937 pacientes

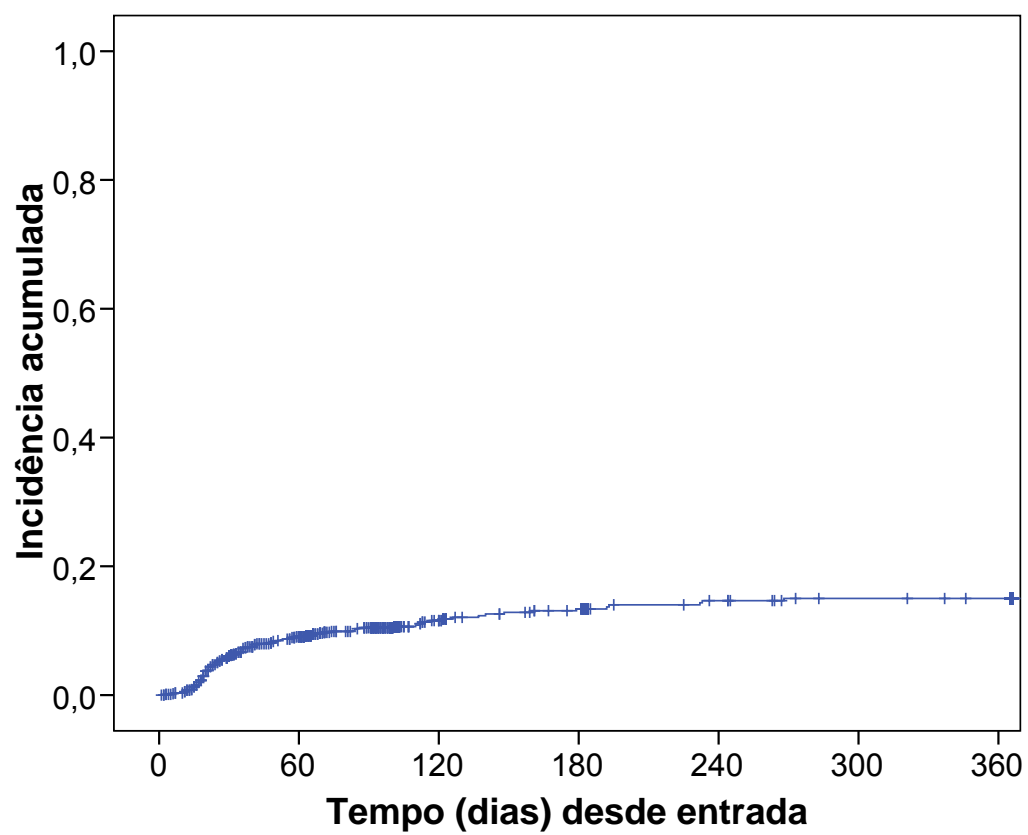
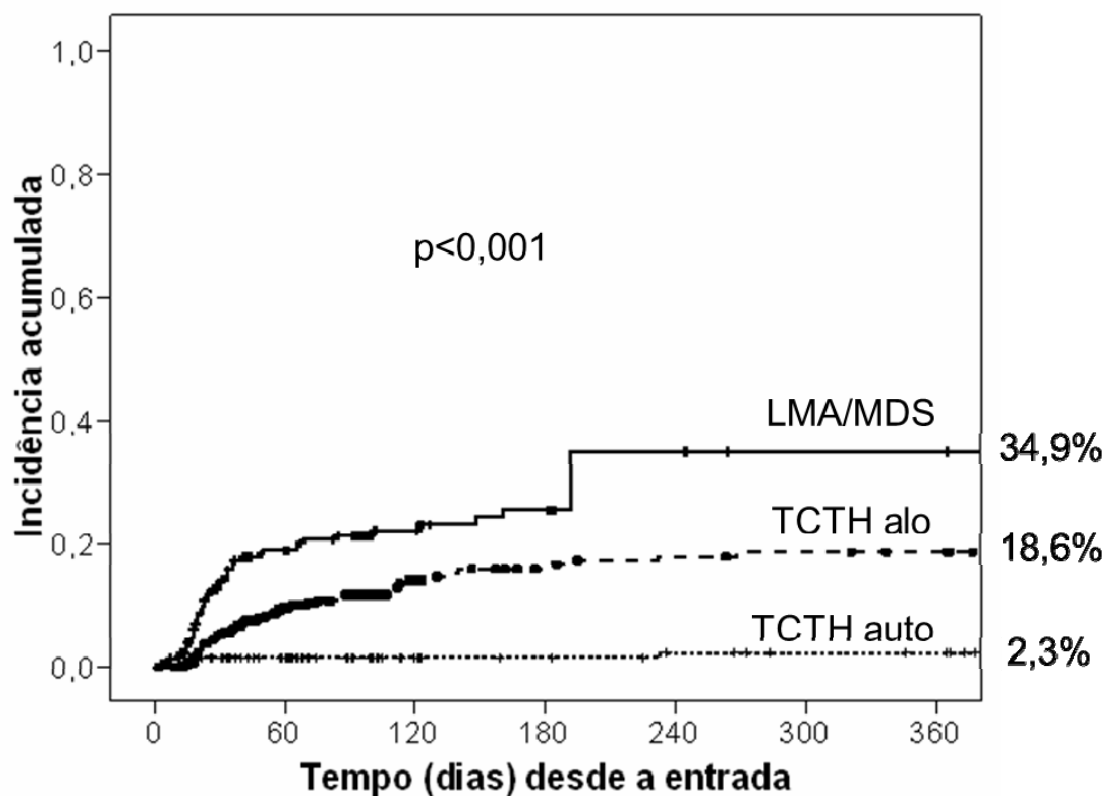


Figura 5: Incidência acumulada de infecção fúngica invasiva na coorte de receptores de transplante de células tronco hematopoéticas e de pacientes com leucemia mielóide aguda ou mielodisplasia



LMA = leucemia mielóide aguda; MDS = mielodisplasia; TCTH = transplante de células tronco hematopoéticas

Como mostra a Tabela 9, as diferenças na incidência acumulada entre TCTH autólogo e alogênico foram mais acentuadas após a pega do enxerto (períodos entre D+30 e D+100, e após o D+100).

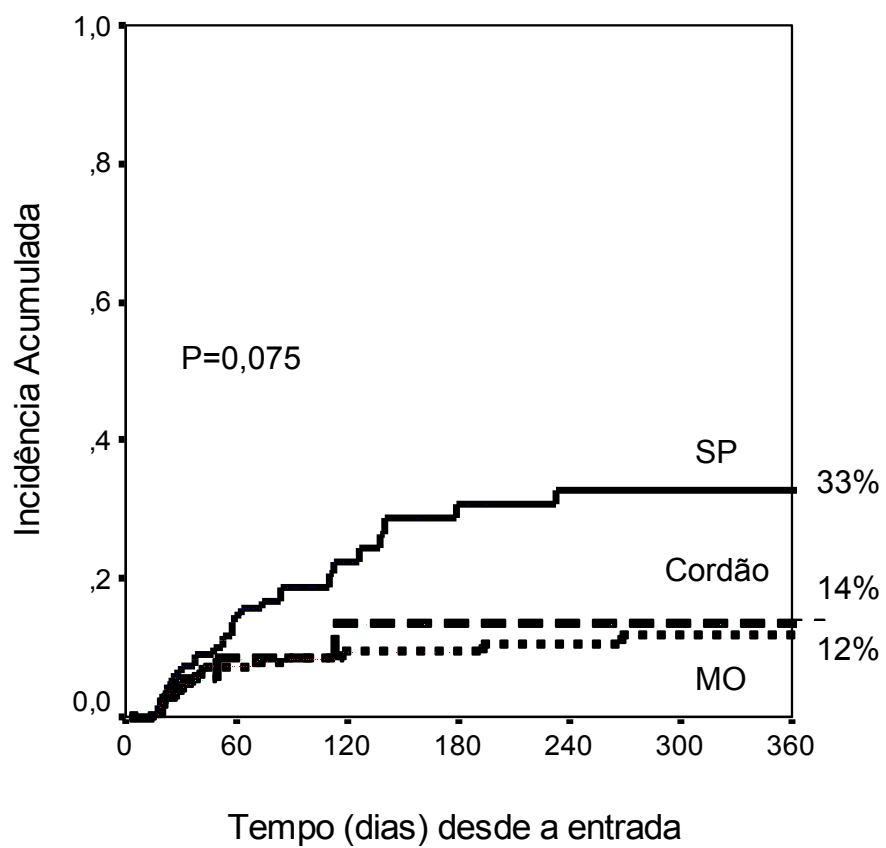
Tabela 9: Incidência acumulada de infecções fúngicas invasivas em receptores de transplante de células tronco hematopoéticas autólogo e alogênico nas diferentes fases pós-transplante

	D+30	Até D+100	> D+100	No. Eventos / No. Casos
Autologo	0,62%	0,62%	0,97%	5/322
Alogenico	0,81%	1,46%	2,38%	35/378

D = dia (após o transplante)

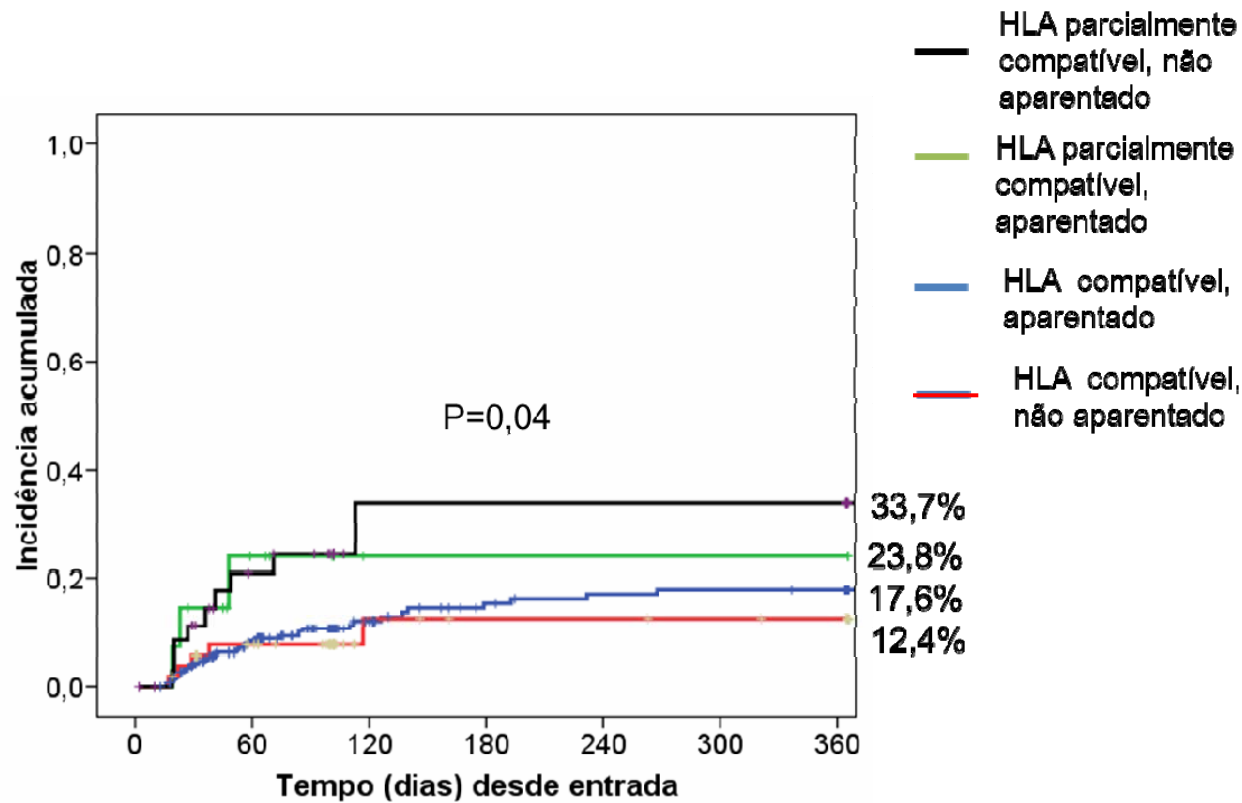
Estratificando o TCTH alogênico pela fonte de célula tronco utilizada, TCTH utilizando sangue periférico teve a maior incidência global de IFI (22% x 9,6% em TCTH com MO ou cordão, $p=0,002$). A incidência acumulada de IFI também apresentou-se maior no TCTH com sangue periférico ($p=0,075$) (figura 6).

Figura 6: Incidência acumulada de IFI de acordo com a fonte de célula tronco no TCTH alogênico



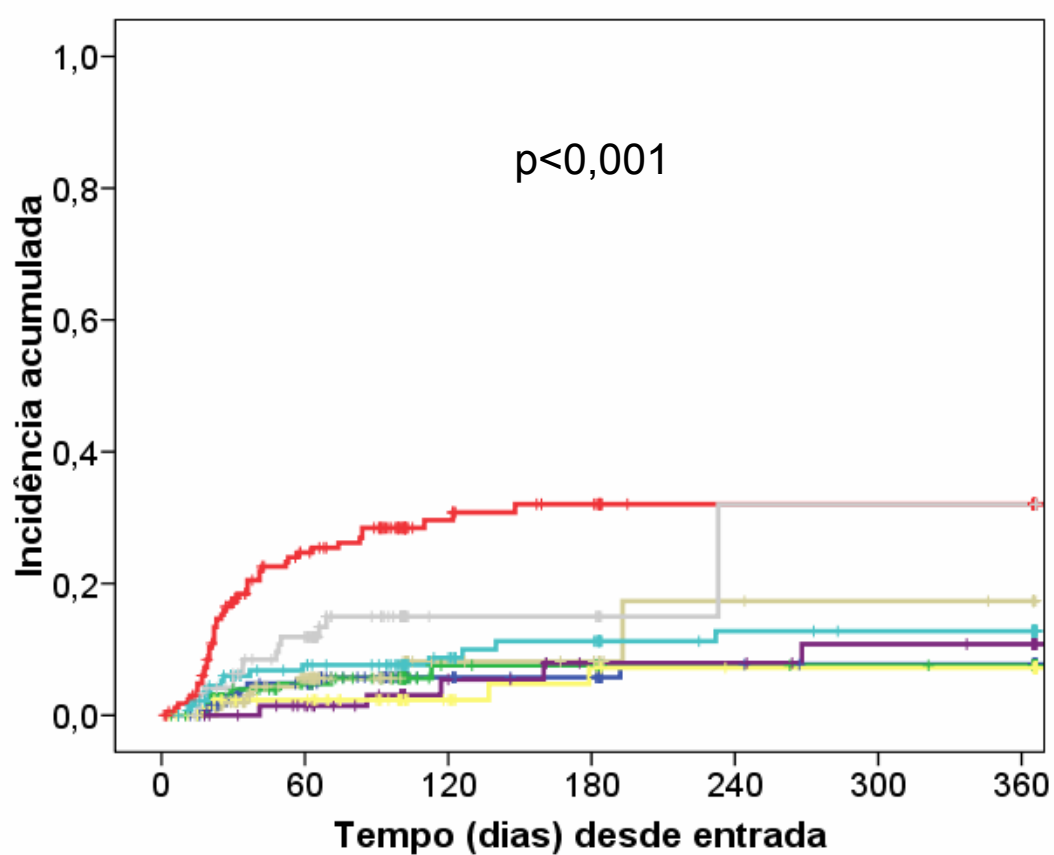
A figura 7 mostra a incidência acumulada de IFI em receptores de TCTH alogênico de acordo com o grau de parentesco do doador e a compatibilidade HLA. A incidência de IFI foi maior no TCTH com doador HLA parcialmente compatível não aparentado (33,7%), seguido de doador aparentado com HLA parcialmente compatível (23,8%), doador aparentado HLA compatível (17,6%) e menor com doador HLA compatível não aparentado (12,4%, $p=0,04$).

Figura 7: Incidência acumulada de infecção fúngica invasiva em receptores de transplante de células tronco hematopoéticas de acordo com o tipo de doador e a compatibilidade HLA



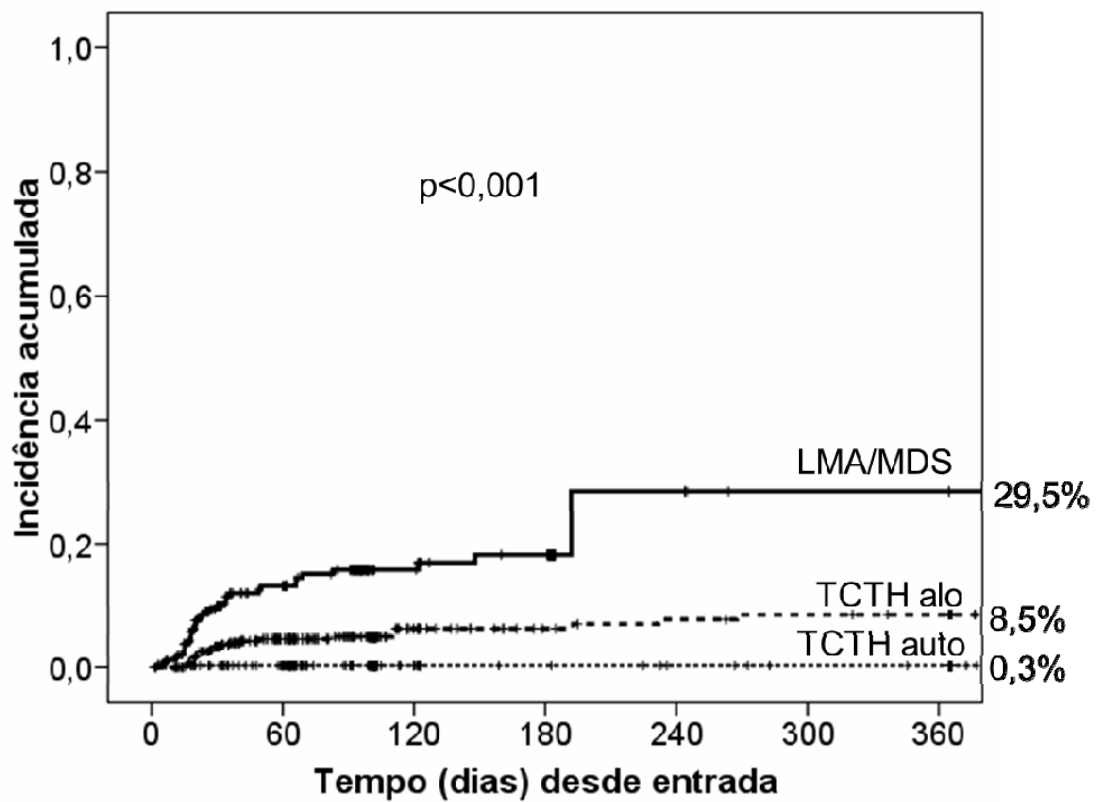
A figura 8 mostra a incidência acumulada de IFI por centro. As incidências foram de 7,2%, 7,6%, 7,7%, 10,8%, 12,8%, 17,3%, 32% e 32%.

Figura 8: Incidência acumulada de infecções fúngicas invasivas por centro



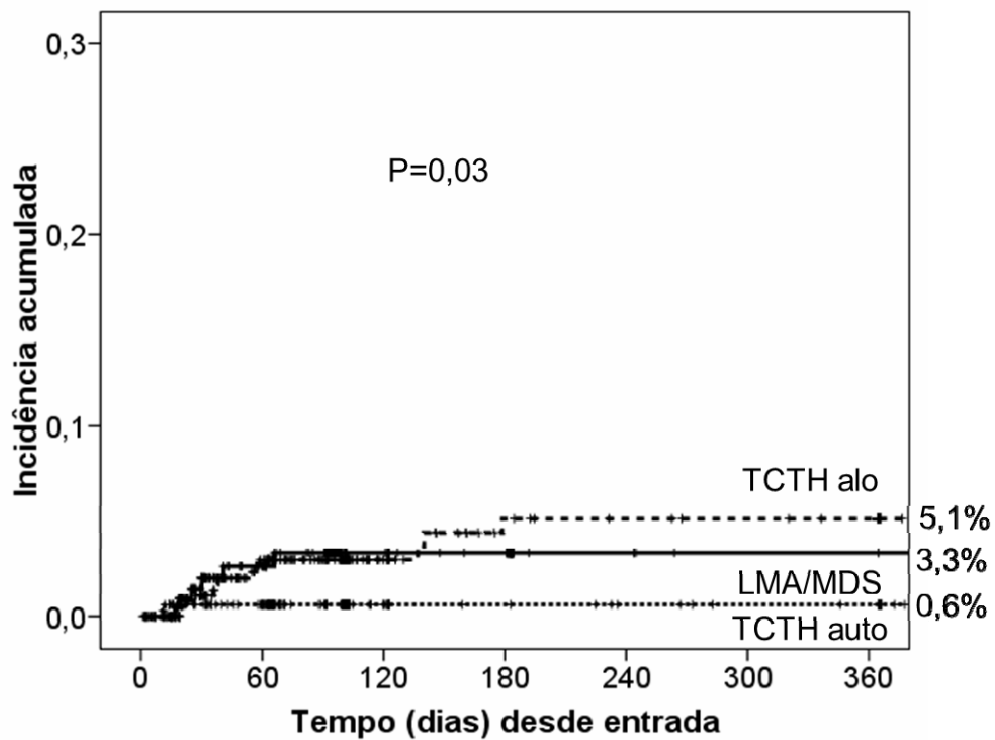
As figuras 9, 10 e 11 mostram a incidência acumulada de aspergilose, fusariose e candidíase invasiva. A incidência acumulada de aspergilose invasiva foi significativamente maior na coorte de LMA/MDS (29,5%), intermediária nos pacientes submetidos a TCTH alogênico (8,5%) e menor nos receptores de TCTH autólogo (0,3%, $p < 0,001$). Já na fusariose invasiva, a incidência maior foi em TCTH alogênico (5,1%),m seguido de LMA/MDS (3,3%) e TCTH autólogo (0,6%, $p = 0,03$). Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência acumulada de candidíase invasiva nos 3 grupos ($p = 0,14$).

Figura 9: Incidência acumulada de aspergilose invasiva em 937 pacientes



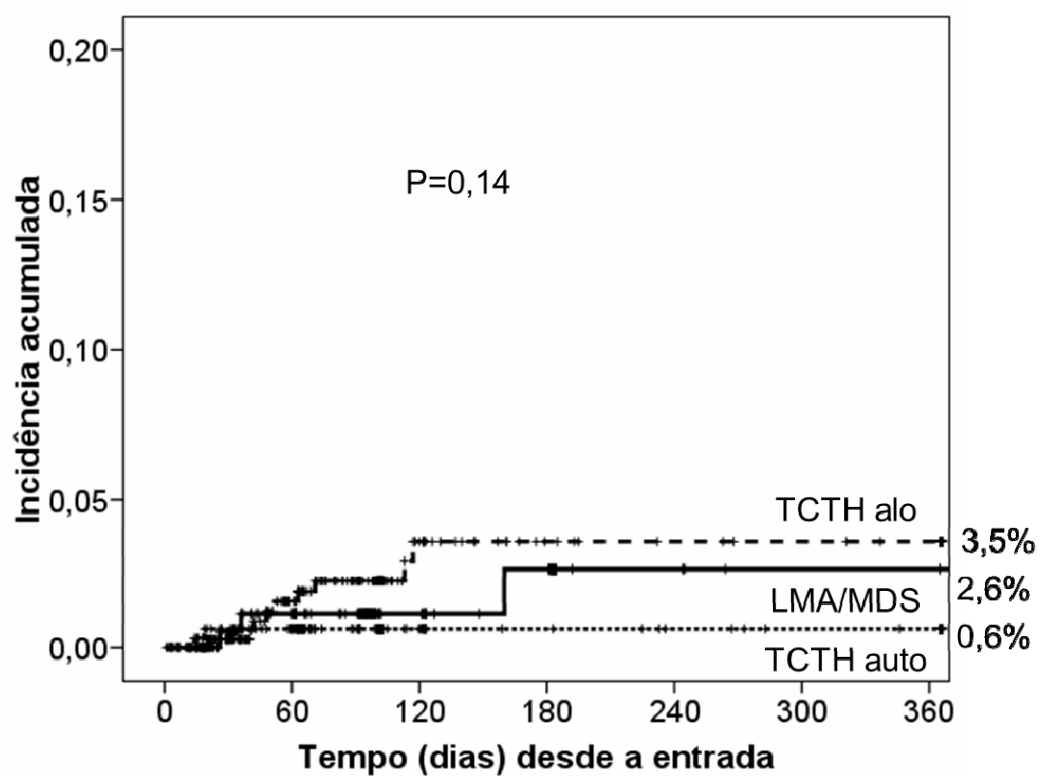
LMA = leucemia mielóide aguda; MDS = mielodisplasia; TCTH = transplante de células tronco hematopoéticas

Figura 10: Incidência acumulada de fusariose invasiva em 937 pacientes



LMA = leucemia mielóide aguda; MDS = mielodisplasia; TCTH = transplante de células tronco hematopoéticas

Figura 11: Incidência acumulada de candidíase invasiva em 937 pacientes



LMA = leucemia mielóide aguda; MDS = mielodisplasia; TCTH = transplante de células tronco hematopoéticas

A tabela 10 mostra que das oito instituições acompanhadas apenas uma não possui sistema de filtragem de ar com filtro HEPA (Centro 6). Para os pacientes submetidos a TCTH, a internação em ambiente com filtro HEPA ocorreu na maioria dos pacientes submetidos a TCTH alogênico e também autólogo. Em apenas três centros a internação dos pacientes com LMA/MDS para indução também ocorreu em ambiente com ar protegido (Centros 1, 7 e 8).

Tabela 10: Uso de Filtro HEPA pelas instituições

	Em LMA *	TCTH **	
	N em filtro/total (%)	N em filtro (%)	
		Autologo	Alogênico
Centro 1, N=131	41/55 (75)	39/43 (91)	32/33 (97)
Centro 2, N=131	0/21 (0)	0/0	66/79 (84)
Centro 3, N=102	0/26 (0)	21/47 (45)	19/28 (68)
Centro 4, N=73	0/7 (0)	20/22 (91)	37/43 (86)
Centro 5, N=90	1/17 (6)	32/33 (97)	31/32 (97)
Centro 6, N=172	0/59 (0)	0/26 (0)	0/87 (0)
Centro 7, N=140	24/31 (77)	75/87 (86)	22/22 (100)
Centro 8, N=98	19/20 (95)	57/60 (95)	18/18 (100)

*1 pacientes sem informação; **40 pacientes sem informação

As figuras 12 e 13 apresentam a incidência acumulada em IFI e em AI de pacientes internados em unidade com e sem filtro HEPA.

Figura 12: Incidência acumulada de IFI em pacientes internados em unidades com ou sem filtro HEPA

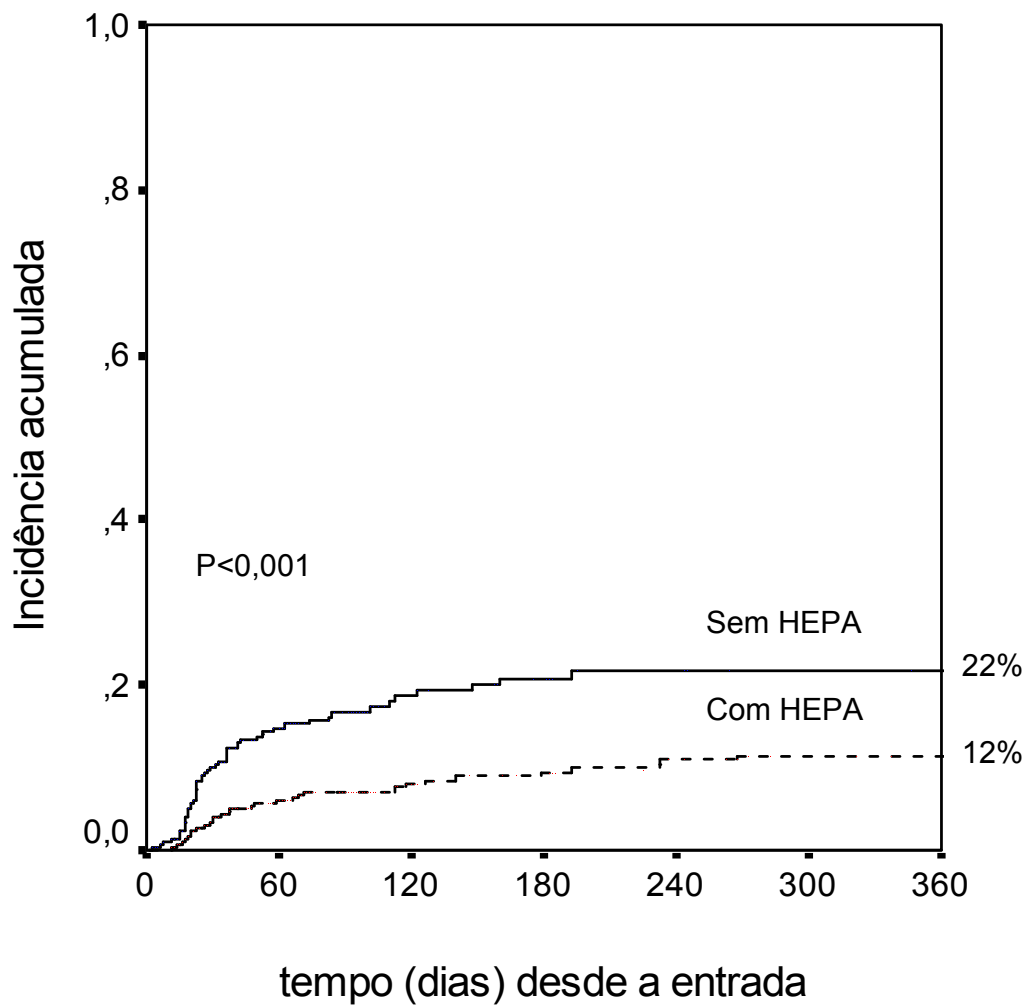
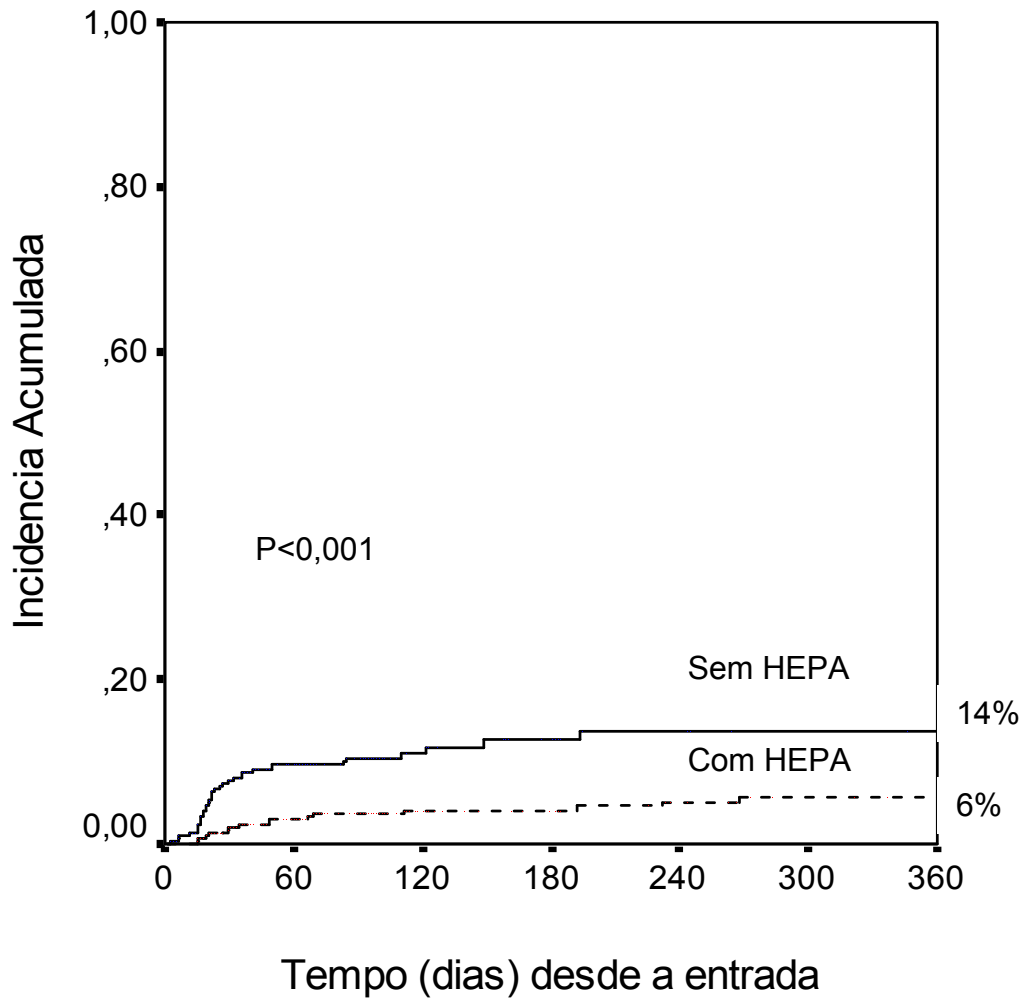


Figura 13: Incidência acumulada de Aspergilose Invasiva em pacientes em unidade com ou sem filtro HEPA



A incidência global de IFI entre os centros variou de 6% a 27%, porém cinco centros (Centros 1 a 5) tiveram incidências abaixo de 10%. O centro 6 teve uma incidência muito superior ao restante do grupo (27% x 8%, $p < 0,001$, RR 3,5; IC95% 2,5 – 4,9). Esta diferença ocorreu principalmente entre os casos de aspergilose invasiva, onde cinco centros obtiveram incidências entre 1% e 6%, porém o centro 6 contribuiu com a maior incidência (17% x 4%, $p < 0,001$, RR 4,6; IC95% 2,8 – 7,5). Não houve casos de fusariose em dois centros, e nos demais a incidência variou entre 1% e 5%. Também não houve diferença na incidência de candidíase invasiva entre os centros ($p = 0,25$). Mucormicose ocorreu em três centros; a maior incidência foi de 1%. Estes dados estão detalhados na tabela 11.

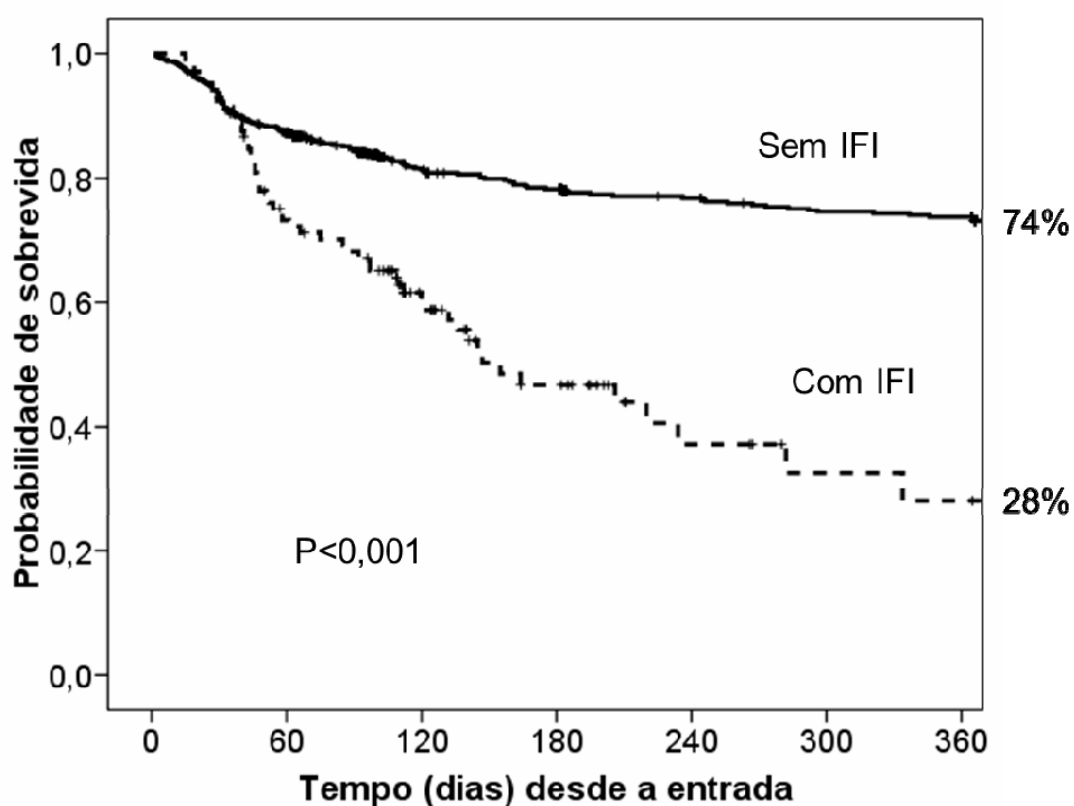
Tabela 11: Incidências globais de IFI por instituição

	IFI total*	Aspergilose**	Fusariose***	Candidiase#	Mucormicose#
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Centro, n de paciente na coorte					
Centro 1, N=131	8 (6)	8 (6)	0	0	0
Centro 2, N=131	8 (6)	5 (4)	1 (0,8)	2 (1,5)	0
Centro 3, N=102	7 (7)	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0
Centro 4, N=73	5 (7)	1 (1)	0	3 (4)	1 (1)
Centro 5, N=90	4 (4)	0	4 (4)	0	0
Centro 6, N=172	47 (27)	30 (17)	4 (2)	5 (3)	1 (0,6)
Centro 7, N=140	14 (10)	2 (1,4)	7 (5)	3 (2)	0
Centro 8, N=98	14 (14)	10 (10)	2 (2)	1 (1)	1 (1)

A comparação da diferença entre centros: *p<0,001; **p=0,01; ***p=0,013; #sem significância estatística

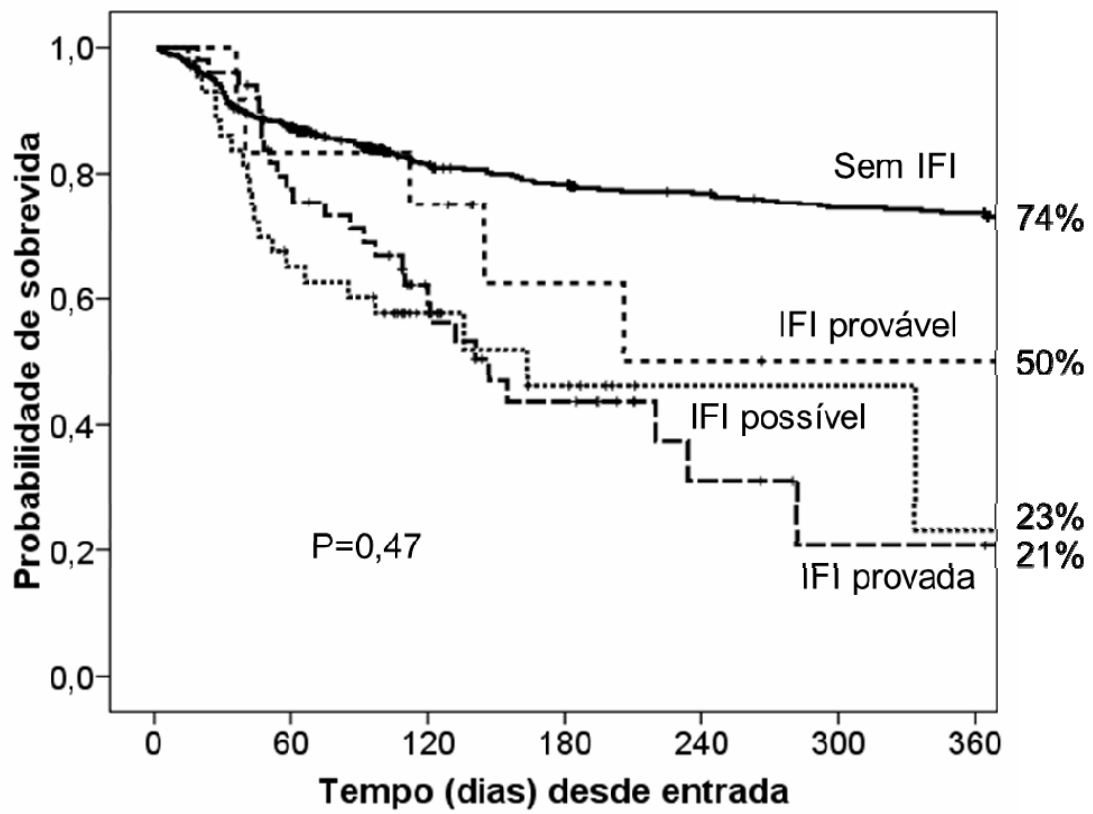
Como mostra a figura 14, a sobrevida em 1 ano foi significativamente menor nos pacientes que desenvolveram IFI (28% x 74% para pacientes sem IFI, $p < 0,001$). Na figura 15 observamos a probabilidade de sobrevida em 1 ano das IFI provadas (21%), prováveis (50%) e possíveis (23%, $p = 0,47$).

Figura 14: Impacto das IFI na probabilidade de sobrevida em 1 ano



IFI = infecção fúngica invasiva

Figura 15: Probabilidade de sobrevida em 1 ano de pacientes com infecção fúngica invasiva provada, provável ou possível



IFI = infecção fúngica invasiva

6 DISCUSSÃO

Neste estudo encontramos uma incidência global de IFI de 11,4%. Pacientes com LMA/MDS apresentaram a maior incidência (21%), quando comparados aos pacientes receptores de TCTH (8%). Dentre os transplantados, os receptores de TCTH autólogo obtiveram uma incidência muito inferior aos receptores de TCTH alogênico (2% x 14%). A IFI mais frequente foi a aspergilose invasiva, seguida pela fusariose. Candidíase invasiva foi a terceira IFI em frequência. Houve uma forte associação entre utilização de filtro HEPA e incidência de aspergilose invasiva. A sobrevida em um ano dos pacientes com IFI não foi influenciada pela classificação em provada, provável ou possível (21%, 50% e 23% respectivamente).

Estudos recentes relataram incidências de IFI que variaram de 3,4% a 12% em receptores de TCTH e em LMA (5;17;18). Um estudo italiano publicado em 2007 com pacientes submetidos a TCTH encontrou uma incidência global de IFI de 3,7%, sendo que a incidência foi de 8,8% em receptores de TCTH alogênico e 1,2% em receptores de TCTH autólogo (18). Em uma outra coorte de pacientes transplantados, a incidência de IFI foi de 3,4%, e variou segundo o tipo de TCTH. TCTH alogênico com doador aparentado HLA compatível teve uma incidência de IFI menor em relação aos TCTH parcialmente compatível ou não aparentado (5,8%, 7,7% e 8,1%, respectivamente). A incidência em TCTH autólogo foi de 1,2% (17). No presente estudo, a incidência global de IFI (11,4%) e a incidência em TCTH (8,3%) foram um pouco superiores às previamente relatadas. Similar ao estudo de Kontoyiannis et al. (17), observamos uma maior incidência de IFI em TCTH

parcialmente compatível, tanto aparentado como não aparentado. No entanto, encontramos também uma associação entre o tipo de fonte de célula tronco e a incidência acumulada de IFI. TCTH alogênicos realizados com medula óssea ou com cordão obtiveram incidências bem inferiores (12 e 14%) às encontradas em TCTH alogênico com sangue periférico (33%). Na análise da curva de incidência é possível notar que estas IFIs ocorreram tardiamente (após o D+100), sugerindo a influência da imunossupressão e do GVHD nesta fase como fatores de risco. A fase precoce do TCTH, ou fase neutropênica, contribuiu com poucos casos de IFI entre os TCTHs alogênicos, demonstrando que o momento de maior risco para o desenvolvimento de IFI nesta população é na fase pós-pega tardia, como já é visto em estudos referentes a aspergilose invasiva e fusariose (14;16;50;51). Uma limitação dessas observações é o fato de que não fizemos análise multivariada ou estratificada para avaliar a possível interação entre fonte de células e o tipo de doador e similaridade HLA.

Uma diferença entre o presente estudo e os anteriores, que pode explicar o maior número de casos de IFI, foi a inclusão de casos possíveis. Observamos que as IFIs classificadas pelos critérios da EORTC/MSG como possíveis apresentaram mortalidade semelhante à IFI provada, o que sugere que estes pacientes realmente cursaram com IFI e apenas não obtiveram outros critérios diagnósticos para serem classificadas como provadas ou prováveis. A nossa incidência global de IFI em TCTH computando apenas as prováveis e provadas foi de 5,9% (1,6% em TCTH autólogo e 9% em alogênico) também maior que as dos estudos prévios.

A incidência global de IFI em pacientes com LMA/MDS no nosso estudo foi de 21% e 10%, se excluídos os casos possíveis. A incidência global de IFI

em LMA em uma coorte de pacientes italianos foi de 12%, porém essa taxa se restringiu apenas aos casos provados e prováveis, e não há informação sobre os casos possíveis (5). A metade dos casos de IFI entre LMA/MDS do presente estudo não preencheram critérios diagnósticos para IFI provada ou provável, e excluí-los modificaria consideravelmente a incidência global. A incidência acumulada de IFI em 1 ano em LMA/MDS foi de cerca de 25% no nosso estudo, sendo muito superior à incidência acumulada nos pacientes submetidos a TCTH alogênico (14%), demonstrando que esta população de leucêmicos apresenta o maior risco para IFI entre os pacientes hematológicos. Vários são os riscos desta população, entre eles o tempo prolongado de neutropenia, a mucosite relacionada ao esquema de indução, e a prática ainda não difundida da utilização de profilaxia antifúngica e de colocar os pacientes em quartos com filtros HEPA. Na nossa casuística, a utilização de profilaxia antifúngica com agentes ativos contra fungos filamentosos foi muito rara, e internação em ambiente protegido com filtro HEPA ocorreu em apenas um terço dos casos de LMA/MDS submetidos a indução de remissão. Dados de estudos recentes sugerem que a profilaxia antifúngica nesta população de leucêmicos deve ser instituída, inclusive com antifúngicos de amplo espectro, como o posaconazol ou as equinocandinas, porém ainda não existe consenso sobre esta indicação (52;53).

Nossos dados confirmam que as IFI mais frequentes atualmente são por fungos filamentosos, em especial por *Aspergillus* spp., como também relatado nos outros estudos (10;16;35). AI foi significativamente mais comum no receptor de TCTH alogênico, com incidência global de 6,3%, comparado com 0,3% no TCTH autólogo no estudo italiano (18) e incidência acumulada em 1

ano de 1,6% no estudo americano (TCTH total) (17). A aspergilose foi a IFI mais incidente entre LMA/MDS (15%) e também entre TCTH alogênico (6%). Esta incidência, quando analisada de forma acumulada no primeiro ano de seguimento, mostrou-se ainda maior, chegando a cerca de 30% em pacientes leucêmicos.

Houve uma grande variação na incidência de aspergilose, dependendo da presença de quartos com filtro HEPA durante a internação (14% no grupo que permaneceu em instalação sem filtro HEPA x 6% no grupo que permaneceu com filtro HEPA). Verificamos que das oito instituições, apenas uma não possuía sistema de filtragem de ar com filtro HEPA (Centro 6). Nos demais centros, mesmo havendo instalação com HEPA, observamos que não é rotina a utilização de filtro HEPA para pacientes leucêmicos. No entanto, a maioria dos pacientes submetidos a TCTH foi internado em quarto com filtro HEPA, tanto alogênicos como autólogos. Apenas 3 instituições analisadas (Centros 1, 7 e 8) internam pacientes leucêmicos para a indução de remissão em ambiente protegido. Como o ar é a principal fonte de infecção por fungos filamentosos, internação em ambiente com filtragem de ar é de extrema importância para tentar reduzir a taxa de IFI nesse grupo de pacientes (12).

A fusariose foi a segunda IFI mais comum, com incidência global de 0,6% em TCTH autólogo, 3,2% no TCTH alogênico, e 2,5% em LMA/MDS, diferente do relatado em outros estudos, onde a zigomicose é identificada como segundo agente etiológico mais frequente depois da aspergilose (5;17;18). No estudo prévio que descreveu a fusariose em pacientes submetidos a TCTH (51), a frequência encontrada foi de cerca de 6 casos por 1000 TCTHs. No nosso estudo a incidência foi muito superior (25 casos/1000

pacientes com LMA/MDS e 32 casos/1000 TCTHs alogênico). Como já havia sido sugerido por Nucci et al., no estudo publicado em 2004, observamos um aumento considerável nos casos de fusariose em pacientes hematológicos. Apesar da infecção geralmente ocorrer por via inalatória, observamos que mesmo em centros com utilização de filtro HEPA a incidência de fusariose foi significativa. Uma das explicações pode ser a infecção ocorrer por invasão do fungo por via cutânea partir de lesões pré-existentes (51). Também observamos que apenas em 2 centros não houve documentação de fusariose no decorrer do estudo, demonstrando que casos de fusariose invasiva não foram restritos a alguns centros, e sim tiveram uma grande distribuição entre os centros brasileiros estudados. Casos de mucormicose foram esporádicos na nossa população, sendo restritos a apenas 3 pacientes submetidos a TCTH alogênico em três instituições distintas.

Candidíase invasiva foi a terceira IFI em frequência, e apresentou-se com incidências muito semelhantes entre paciente submetidos a TCTH e a indução de remissão. A distribuição entre centros também não mostrou diferença, provável reflexo das medidas de utilização de profilaxia primária com antifúngico para todos os TCTHs e para parte dos leucêmicos. Utilização de profilaxia antifúngica com fluconazol já está bem estabelecida como primeira linha no manejo da fase neutropênica do TCTH (12), reduzindo a incidência e mortalidade. No presente estudo observamos que, embora profilaxia com fluconazol tenha sido empregada em metade da coorte de LMA, a incidência de candidíase nesta população também foi baixa.

A distribuição de casos de IFI pela definição do EORTC/MSG demonstrou um percentual de casos possíveis de 41,1%, sendo que entre

leucêmicos mais da metade dos casos (51%) não apresentariam critérios para IFI provada/provável. Várias considerações merecem ser feitas. Observando a curva de sobrevida das IFIs estratificadas por esta classificação, observamos que IFIs possíveis apresentaram a mesma sobrevida em 1 ano que as infecções provadas (23% x 21%), sobrevida muito inferior a de pacientes que não desenvolveram IFI (74%), fornecendo indícios de que os casos de IFI classificados como possíveis eram provavelmente IFIs. A melhor sobrevida encontrada entre as IFIs foi a relacionada aos casos prováveis. Uma possível explicação é a utilização de marcadores biológicos neste grupo, como a galactomanana, possibilitando um diagnóstico mais precoce e, portanto, um início de terapia também mais precoce.

Nosso estudo apresentou algumas limitações. Houve uma perda de acompanhamento em uma parte dos pacientes inicialmente incluídos na coorte, porém esta perda foi inferior a 10%. Também não foi possível obter confirmação do diagnóstico micológico em um laboratório central. Para diminuir esta limitação, todos os dados clínicos e micológicos dos casos com IFI foram revistos para uma melhor padronização dos critérios diagnósticos. Além disso, a utilização de GM como ferramenta diagnóstica não ocorreu desde o seu início, mas somente no decorrer do estudo.

Observamos que pacientes submetidos a TCTH alogênico e LMA/MDS podem ser beneficiados por medidas como internação em ambiente com filtro HEPA, com o objetivo de evitar IFI por fungos filamentosos. O banho no leito não foi avaliado neste estudo, mas já foi discutido como forma de promover proteção à aerossolização de água contaminada no banho durante períodos de

risco, podendo também ser uma questão a ser pensada, tanto na prevenção de aspergilose quanto de fusariose (54).

7 CONCLUSÃO

1. Observamos que IFI é frequente em pacientes submetidos a TCTH alogênico e em indução de remissão de LMA/MDS, porém é infrequente em pacientes submetidos a TCTH autólogo;

2. Aspergilose invasiva é a infecção mais incidente, seguida pela fusariose invasiva. A incidência de fusariose encontrada foi muito acima da relatada por estudos prévios, e não se restringiu a centros específicos. Mucormicose não foi uma infecção frequente na população estudada;

3. Pacientes em indução de LMA/MDS foram os pacientes mais acometidos por IFI nesta coorte. Nos receptores de TCTH alogênicos, a incidência de IFI foi relacionada à fonte de célula tronco e ao tipo de doador. Pacientes internados em quartos com filtro HEPA tiveram incidência de aspergilose invasiva mais baixa.

8 REFERÊNCIAS

- (1) Neuburger S, Maschmeyer G. Update on management of infections in cancer and stem cell transplant patients. *Ann Hematol* 2006 Jun;85(6):345-56.
- (2) Safdar A., Gerald B., Armstrong D. Infections in patients with cancer: overview. In: Safdar A., editor. *Principles and Practice of Cancer Infectious Disease*. Springer Science+Business Media; 2011. p. 3-15.
- (3) Wingard JR. Fungal infections after bone marrow transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999;5(2):55-68.
- (4) Wingard JR. Opportunistic infections after blood and marrow transplantation. *Transpl Infect Dis* 1999 Mar;1(1):3-20.
- (5) Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006 Aug;91(8):1068-75.
- (6) Busca A, Locatelli F, Barbui A, Limerutti G, Serra R, Libertucci D, et al. Usefulness of sequential *Aspergillus* galactomannan antigen detection combined with early radiologic evaluation for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Transplant Proc* 2006 Jun;38(5):1610-3.
- (7) Pereira CN, Del NG, Lacaz CS, Machado CM. The contribution of galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in bone marrow transplant recipients. *Mycopathologia* 2005 Jun;159(4):487-93.
- (8) Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002 Aug 8;347(6):408-15.

- (9) Baddley JW, Andes DR, Marr KA, Kontoyiannis DP, Alexander BD, Kauffman CA, et al. Factors associated with mortality in transplant patients with invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2010 Jun 15;50(12):1559-67.
- (10) Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Martino B, Specchia G, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica* 2010 Apr;95(4):644-50.
- (11) Marr KA, Seidel K, Slavin MA, Bowden RA, Schoch HG, Flowers ME, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000 Sep 15;96(6):2055-61.
- (12) Sullivan KM, Dykewicz CA, Longworth DL, Boeckh M, Baden LR, Rubin RH, et al. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001;392-421.
- (13) Baddley JW, Stroud TP, Salzman D, Pappas PG. Invasive mold infections in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001 May 1;32(9):1319-24.
- (14) Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002 Dec 15;100(13):4358-66.

- (15) Silveira F, Queiroz-Telles F, Nucci M. Invasive Mold Infections. In: Maertens J.A., Marr KA, editors. *Diagnosis of Fungal Infections*. New York: Informa Healthcare USA, Inc; 2007. p. 171-220.
- (16) Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002 Apr 1;34(7):909-17.
- (17) Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010 Apr 15;50(8):1091-100.
- (18) Pagano L, Caira M, Nosari A, Van Lint MT, Candoni A, Offidani M, et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study--Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. *Clin Infect Dis* 2007 Nov 1;45(9):1161-70.
- (19) Nucci M, Pulcheri W. Infecções no paciente imunodeprimido. In: Schechter M, Marangoni D, editors. *Doenças Infecciosas: Conduta diagnóstica e terapêutica*. 2 ed. ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 1998. p. 542-56.
- (20) Gabardi S, Kubiak DW, Chandraker AK, Tullius SG. Invasive fungal infections and antifungal therapies in solid organ transplant recipients. *Transpl Int* 2007 Dec;20(12):993-1015.
- (21) Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis* 2009 Oct 15;49(8):1211-25.

- (22) Garnica M, Nucci M. Epidemiologia, tratamento e profilaxia das infecções na leucemia linfóide crônica. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2005;27(4):290-300.
- (23) Oliveira AL, Nucci M. Infecção em mieloma múltiplo. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29(1):77-85.
- (24) Klastersky J. Adverse effects of the humanized antibodies used as cancer therapeutics. *Curr Opin Oncol* 2006 Jul;18(4):316-20.
- (25) Portugal RD, Garnica M, Nucci M. Index to predict invasive mold infection in high-risk neutropenic patients based on the area over the neutrophil curve. *J Clin Oncol* 2009 Aug 10;27(23):3849-54.
- (26) Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol* 2011 Feb;30(1):16-34.
- (27) Bochud PY, Chien JW, Marr KA, Leisenring WM, Upton A, Janer M, et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and aspergillosis in stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2008 Oct 23;359(17):1766-77.
- (28) de Boer MG, Jolink H, Halkes CJ, van der Heiden PL, Kremer D, Falkenburg JH, et al. Influence of polymorphisms in innate immunity genes on susceptibility to invasive aspergillosis after stem cell transplantation. *PLoS One* 2011;6(4):e18403.
- (29) Lambourne J, Agranoff D, Herbrecht R, Troke PF, Buchbinder A, Willis F, et al. Association of mannose-binding lectin deficiency with acute invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2009 Nov 15;49(10):1486-91.
- (30) Plantinga TS, van der Velden WJ, Ferwerda B, van Spriel AB, Adema G, Feuth T, et al. Early stop polymorphism in human DECTIN-1 is associated

with increased candida colonization in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2009 Sep 1;49(5):724-32.

- (31) Nucci M. Infecções em pacientes com neoplasias hematológicas. In: Schechter M, Marangoni D, editors. *Doenças Infecciosas: Conduta diagnóstica e terapêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara; 1994.
- (32) Deeg H., Bowden R. Introduction to hemopoietic stem cell transplantation. In: Bowden R., Ljungman P., Paya C., editors. *Transplant Infections*. 2 ed ed. 2006. p. 3-16.
- (33) Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Negrin R, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med* 2001 Jan 18;344(3):175-81.
- (34) Hartmann O, Le Corroller AG, Blaise D, Michon J, Philip I, Norol F, et al. Peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for solid tumors and lymphomas: hematologic recovery and costs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997 Apr 15;126(8):600-7.
- (35) Wingard JR. The changing face of invasive fungal infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Curr Opin Oncol* 2005 Mar;17(2):89-92.
- (36) Machado C, da Cunha CA, Dias VMCH, da Silva MMG, Garnica M, Nucci M. Infecções em Transplantes de Célula- Tronco Hematopoéticas. In: Voltarelli JC, Pasquini R, Ortega ETT, editors. *Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas*. São Paulo: Editora Atheneu; 2009. p. 589-630.
- (37) Meyers JD. Fungal infections in bone marrow transplant patients. *Semin Oncol* 1990 Jun;17(3 Suppl 6):10-3.

- (38) Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* 2000 Jan;181(1):309-16.
- (39) Nucci M, Pulcheri W, Spector N, Bueno AP, Bacha PC, Caiuby MJ, et al. Fungal infections in neutropenic patients. A 8-year prospective study. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1995 Sep;37(5):397-406.
- (40) Nucci M, Anaissie EJ, Queiroz-Telles F, Martins CA, Trabasso P, Solza C, et al. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and *Fusarium* infection. *Cancer* 2003 Jul 15;98(2):315-9.
- (41) Nucci M. Emerging moulds: *Fusarium*, *Scedosporium* and *Zygomycetes* in transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis* 2003 Dec;16(6):607-12.
- (42) Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005 Sep 1;41(5):634-53.
- (43) Nucci M, Bijay N., Anaissie E. Management of infectious complications in patients with leukemia. In: Faderl S, Kantarjian H, editors. *Leukemias: Principles and Practice of Therapy*. Oxford: Wiley- Blackwell; 2010.
- (44) Ostrosky-Zeichner L. Invasive Yeast Infections. In: Maertens J.A., Marr KA, editors. *Diagnosis of Fungal Infections*. New York: Informa Healthcare USA, Inc; 2007. p. 221-38.
- (45) Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med* 2009 Apr 30;360(18):1870-84.
- (46) Miceli MH, Graziutti ML, Woods G, Zhao W, Kocoglu MH, Barlogie B, et al. Strong correlation between serum aspergillus galactomannan index and outcome of aspergillosis in patients with hematological cancer:

- clinical and research implications. *Clin Infect Dis* 2008 May 1;46(9):1412-22.
- (47) de PB, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008 Jun 15;46(12):1813-21.
- (48) Cordonnier C, Ribaud P, Herbrecht R, Milpied N, Valteau-Couanet D, Morgan C, et al. Prognostic factors for death due to invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation: a 1-year retrospective study of consecutive patients at French transplantation centers. *Clin Infect Dis* 2006 Apr 1;42(7):955-63.
- (49) Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 2007 Feb 15;44(4):531-40.
- (50) Wald A, Leisenring W, van Burik JA, Bowden RA. Epidemiology of *Aspergillus* infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1997 Jun;175(6):1459-66.
- (51) Nucci M, Marr KA, Queiroz-Telles F, Martins CA, Trabasso P, Costa S, et al. *Fusarium* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2004 May 1;38(9):1237-42.

- (52) Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007 Jan 25;356(4):348-59.
- (53) Lewis RE, Albert ND, Kontoyiannis DP. Efficacy of single-dose liposomal amphotericin B or micafungin prophylaxis in a neutropenic murine model of invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2008 Nov;52(11):4178-80.
- (54) Anaissie EJ, Stratton SL, Dignani MC, Lee CK, Summerbell RC, Rex JH, et al. Pathogenic molds (including *Aspergillus* species) in hospital water distribution systems: a 3-year prospective study and clinical implications for patients with hematologic malignancies. *Blood* 2003 Apr 1;101(7):2542-6.

9 ANEXOS

9.1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Faculdade de Medicina
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

Coordenador:
 Luiz Carlos Duarte
de Miranda
Médico - Prof. Adjunto
Secretário:
 Márcio Teófilo Antonio
Farmacêutico - Especialista
Membros Titulares:
 Alice Helena Dutra Violarie
Médico - Prof. Adjunto
 Beatriz Moritz Trope
Médico - Doutoranda
 Eduardo Jorge Bastos
Cortes
Médico - Prof. Assistente
 Eliza Regina Ambrosio
Assistente Social - Mestre
 Helena Warynsky
Representante dos Usuários
 Luiza da Conceição de
Araújo Marques
Enfermeiro - Mestre
 Paulo Fajó Barros
Médico - Prof. Adjunto
 Zuzmara Rodrigues da Silva
Professora
Membros Suplentes
 Maria de Fátima Gustavo
Lopes
Representante dos Usuários
 Mário Fernando Pätzold
Engenheiro - Doutor
 Orlando Nunes Coserwa
Sociólogo - Doutor
 Roberto Coury Pedrosa
Médico - Doutor
 Vânia Dias de Oliveira
Assistente Social

CEP - MEMO – n.º 199/07

Rio de Janeiro, 20 de março de 2007

Do: Coordenador do CEP

A (o): Sr. (a) Pesquisador (a): Prof. Marcio Luiz Moore Nucci

Assunto: Parecer sobre projeto de pesquisa.

Sr. (a) Pesquisador (a),

Informo a V. Sa. que o CEP constituído nos Termos da Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e, devidamente registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao protocolo e seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme abaixo discriminado:

Protocolo de Pesquisa: 021/07 - CEP

Título: "Estudo multicêntrico de infecções fúngicas em receptores de transplante de medula óssea, e em pacientes com neoplasias hematológicas: um estudo observacional em instituições brasileiras".

Pesquisador (a) responsável: Prof. Marcio Luiz Moore Nucci

Data de apreciação do parecer: 05/03/2007

Parecer: "APROVADO"

Informo ainda, que V. Sa. deverá apresentar relatório semestral, previsto para 05/09/2007, anual e/ou relatório final para este Comitê acompanhar o desenvolvimento do projeto. (item VII. 13.d., da Resolução n.º 196/96 – CNS/MS).

Atenciosamente

Prof. Luiz Carlos Duarte de Miranda
Coordenador do CEP

9.2 *Ficha de admissão no estudo***INFECÇÃO FÚNGICA EM TMO E HEMOPATIAS MALIGNAS** 1**FICHA DE ADMISSÃO NO ESTUDO****ORIENTAÇÕES PARA PREENCHIMENTO DA FICHA NA WEB**

Guarde com você a ficha em papel para auditorias ou resolução de dúvidas.

Esta tela se move para cima e para baixo como uma tela qualquer da web. Para mover entre um campo e outro você pode usar a tecla "TAB".

Preste atenção nos comentários ao lado ou embaixo dos campos.

Nos campos com decimais, use ponto e não vírgula (ex.: 3.4 e não 3,4).

Os campos de datas devem ter o formato dd.mm.aaaa (ex. 13 de abril de 2006 deve ser escrito 13.04.2007).

Ao final da ficha, você deve marcar "Send Answers". Após esta marcação DEVE aparecer na tela a mensagem "Thank you, your response has been sent". Se esta mensagem não aparecer, significa que a ficha não foi enviada.

Após o envio você não poderá mais alterar os dados, a não ser por E-mail (Dr. Marcio Nucci - mnucci@hucff.ufrj.br), mandando a informação errada e a correta.

O programa não tem um módulo para salvar o trabalho antes de enviar. Portanto, você deve dispor de tempo suficiente para preencher a ficha pela web, e enviá-la no mesmo momento.

Após enviar fichas, mande um E-mail para o Dr. Marcio Nucci informando o número da ficha que enviou, e solicitando confirmação.

Qualquer dúvida no preenchimento desta ficha entre em contato com o Dr. Marcio Nucci no tel. (21) 25622463 ou 81587506, ou pelo E-mail.

I - IDENTIFICAÇÃO

Nome (ou iniciais) _____

No. registro no hospital _____

1o algarismo = no. centro 2o,

3o e 4o = no. paciente no centro

No. paciente no estudo _____

Centro

UFRGS

UFPR

HSP

H. Santa Marcelina

GRAAC

UNICAMP

Amaral Carvalho

UFMG

UFRJ

Data de nascimento _____

dd.mm.aaaa

Gênero

Masculino

Feminino

II - DOENÇA DE BASE E O SEU TRATAMENTO

Este é um paciente de

LMA / MDS

TMO

Data da admissão _____

dd.mm.aaaa

Coloque a data da primeira admissão no paciente com LMA / MDS, ou a data da admissão para TMO, se for paciente de TMO

Responda às perguntas abaixo se for TMO

2

Doença de base

- | | |
|---|---|
| <input type="radio"/> LMA | <input type="radio"/> LLA |
| <input type="radio"/> Linfoma não-Hodgkin | <input type="radio"/> Doença de Hodgkin |
| <input type="radio"/> Mieloma múltiplo | <input type="radio"/> Anemia aplástica |
| <input type="radio"/> Mielodisplasia | <input type="radio"/> Leucemia mielóide crônica |
| <input type="radio"/> Leucemia linfóide crônica | <input type="radio"/> Tricoleucemia |
| <input type="radio"/> Anemia de Fanconi | <input type="radio"/> Tumor sólido |
| <input type="radio"/> Outra doença de base | _____ |

Tipo do transplante

- Alogênico
- Autólogo
- Singênico

Compatibilidade e doador

- Aparentado, HLA compatível
- Aparentado, disparidade HLA
- Não aparentado, HLA compatível
- Não aparentado, disparidade HLA

Fonte de células tronco

- Medula óssea
- Sangue periférico
- Sangue de cordão

Manipulação in vitro

- Nenhuma
- Depleção T
- Seleção positiva
- Purgando in vitro

Regime de condicionamento

- Mieloablativo
- Não mieloablativo / intensidade reduzida

Data do transplante _____ dd.mm.aaaa

Condicionamento

Escrever por extenso

O paciente recebeu rituximab antes do TMO?

- Não
- Sim
- Não sei

Este é o

- Primeiro transplante
- Segundo transplante
- Terceiro transplante
- Outro
- _____

Se este não é o PRIMEIRO transplante, responda:

3

Que tipo de transplante o paciente recebeu antes

- Alogênico mieloablativo
 Alo, não mieloablativo
 Alo, sangue de cordão
 Autólogo

Qual foi o motivo para a realização do transplante atual

- Protocolo
 Recaída / progressão
 Falha de enxerto

Responda às perguntas abaixo se for LMA / MDS

Doença de base LMA

- LMA
 MDS

QT de indução

- 7 + 3 com Dauno 7 + 3 com ida
 7 + 3 com doxo 7 + 3 com mitox
 FLAG + ida FLAG + outro
 Outro regime _____

Status da doença de base

- Primeira indução de remissão
 Tratamento de recaída

Classificação da MDS (OMS)

- Anemia refratária
 Anemia refratária com sideroblastos em anel
 Citopenia refratária com displasia de múltipla linhagem
 Citopenia refratária com displasia de múltipla linhagem e sideroblastos em anel
 Anemia refratária com excesso de blastos
 Síndrome 5q -
 Não classificada

Data do D1 da QT _____

dd.mm.aaaa

III - HISTÓRIA PREGRESSA

Status de CMV (Apenas para receptores de TMO alogênico:)

- Doador - receptor - Doador + receptor -
 Doador - receptor + Doador + receptor +

Infecção fúngica sistêmica prévia

- Não Sim

Se teve infecção fúngica sistêmica antes, informe

Sítios da infecção fúngica prévia (Marque todas que se apliquem)

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Pele | <input type="checkbox"/> Pulmões |
| <input type="checkbox"/> Seios da face | <input type="checkbox"/> SNC |
| <input type="checkbox"/> Sangue | <input type="checkbox"/> Trato gastrointestinal |
| <input type="checkbox"/> Fígado / baço | |
| <input type="checkbox"/> Outro sítio | _____ |

Qual era a infecção fúngica prévia?

- | | |
|---|--|
| <input type="radio"/> Candidemia / candidíase aguda | <input type="radio"/> Candidíase disseminada crônica |
| <input type="radio"/> Aspergilose invasiva | <input type="radio"/> Fusariose |
| <input type="radio"/> Zigomicose | |
| <input type="radio"/> Outra infecção fúngica prévia | _____ |

Data do diagnóstico da infecção fúngica prévia _____ dd.mm.aaaa

Como foi feito o**Diagnóstico da infecção fúngica prévia**

- | | |
|--|---|
| <input type="radio"/> Biópsia e / ou cultura da pele | <input type="radio"/> Biópsia e / ou cultura dos seios da face |
| <input type="radio"/> Hemocultura | <input type="radio"/> Cultura de lavado broncoalveolar |
| <input type="radio"/> Histopatologia de pulmão | <input type="radio"/> Cultura / exame direto de secreção respiratória |
| <input type="radio"/> Cultura do líquor | <input type="radio"/> Imagem + dados clínicos |
| <input type="radio"/> Outro método | _____ |

O paciente teve uma segunda infecção fúngica prévia?

- Não Sim

Se teve uma segunda infecção fúngica sistêmica antes, informe**Sítios da 2a infecção fúngica prévia** (Marque todas que se apliquem)

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Pele | <input type="checkbox"/> Pulmões |
| <input type="checkbox"/> Seios da face | <input type="checkbox"/> SNC |
| <input type="checkbox"/> Sangue | <input type="checkbox"/> Trato gastrointestinal |
| <input type="checkbox"/> Fígado / baço | |
| <input type="checkbox"/> Outro sítio | _____ |

5

Qual era a 2a infecção fúngica prévia?

- Candidemia / candidíase aguda Candidíase disseminada crônica
 Aspergilose invasiva Fusariose
 Zigomicose
 Outra infecção fúngica prévia _____

Data do diagnóstico da 2a infecção fúngica prévia _____

dd.mm.aaaa

Diagnóstico da infecção fúngica prévia

- Biópsia e / ou cultura da pele Biópsia e / ou cultura dos seios da face
 Hemocultura Cultura de lavado broncoalveolar
 Histopatologia de pulmão Cultura / exame direto de secreção respiratória
 Cultura do líquido Imagem + dados clínicos
 Outro método _____

Investigador _____**Data do envio desta ficha** _____

dd.mm.yyyy

9.3 *Ficha até D30 TCTH ou após indução LMA/MDS***INFECÇÃO FÚNGICA EM TMO E HEMOPATIAS MALIGNAS** 1**FICHA ATÉ D30 TMO OU APÓS INDUÇÃO LMA/MDS**

ORIENTAÇÕES PARA PREENCHIMENTO DA FICHA NA WEB

Guarde com você a ficha em papel para auditorias ou resolução de dúvidas.

Esta tela se move para cima e para baixo como uma tela qualquer da web. Para mover entre um campo e outro você pode usar a tecla "TAB".

Preste atenção nos comentários ao lado ou embaixo dos campos.

Nos campos com decimais, use ponto e não vírgula (ex.: 3.4 e não 3,4).

Os campos de datas devem ter o formato dd.mm.aaaa (ex. 13 de abril de 2006 deve ser escrito 13.04.2007).

Ao final da ficha, você deve marcar "Send Answers". Após esta marcação DEVE aparecer na tela a mensagem "Thank you, your response has been sent". Se esta mensagem não aparecer, significa que a ficha não foi enviada.

Após o envio você não poderá mais alterar os dados, a não ser por E-mail (Dr. Marcio Nucci - mnucci@hucff.ufrj.br), mandando a informação errada e a correta.

O programa não tem um módulo para salvar o trabalho antes de enviar. Portanto, você deve dispor de tempo suficiente para preencher a ficha pela web, e enviá-la no mesmo momento.

Após enviar fichas, mande um E-mail para o Dr. Marcio Nucci informando o número da ficha que enviou, e solicitando confirmação.

Qualquer dúvida no preenchimento desta ficha entre em contato com o Dr. Marcio Nucci no tel. (21) 25622463 ou 81587506, ou pelo E-mail.

I - IDENTIFICAÇÃO

Nome (ou iniciais) _____

No. registro no hospital _____

No. paciente no estudo _____

1o algarismo = no. centro 2o,
3o e 4o = no. paciente no centro

Centro

- | | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------|
| <input type="radio"/> UFRGS | <input type="radio"/> UFPR | <input type="radio"/> HSP |
| <input type="radio"/> H. Santa Marcelina | <input type="radio"/> GRAAC | <input type="radio"/> UNICAMP |
| <input type="radio"/> Amaral Carvalho | <input type="radio"/> UFMG | <input type="radio"/> UFRJ |

Data de nascimento _____ dd.mm.aaaa

Gênero

- Masculino
 Feminino

Fumante

- Não
 Sim
-

1

Tipo de quarto

- Quarto com 1 leito, sem filtro HEPA
- Quarto com 1 leito, filtro HEPA
- >1 leito, sem filtro HEPA
- >1 leito, filtro HEPA
- Ambulatorial
- UTI
- Outro quarto

2

Profilaxia antifúngica

- Não
- Fluconazol 400 mg
- Itraconazol
- Voriconazol
- Caspofungina
- Outra profilaxia
- Fluconazol, até 200 mg/d
- Fluconazol 201-399 mg/d
- Anfo B IV
- Posaconazol

Acesso venoso

- Ignorado
- Veia periférica
- Cateter tipo Hickman
- Cateter de Port
- Cateter semi-implantado não tunelizado
- Outro cateter

Entre D0 E d30 do TMO ou D1 da QT até o fim da indução, o paciente desenvolveu

Neutropenia (<500/mm³)

- Não
- Sim

Se teve neutropenia, favor informar

Data neutrófilos <500/mm³

dd.mm.aaaa

Data neutrófilos <100/mm³

dd.mm.aaaa

Data neutrófilos >100/mm³

dd.mm.aaaa

Data neutrófilos >500/mm³

dd.mm.aaaa

Mucosite **Se tinha mucosite, informe o** 3
 Não **Escore cumulativo até o final** _____
 Sim **deste período de observação**

Nutrição parenteral total **Escala de mucosite** _____
 Não
 Sim **Se o paciente recebeu corticosteróides, informe**

Corticosteróides **Data do início do corticosteróide** _____
 dd.mm.aaaa

Não **Data do fim do corticosteróide** _____
 Sim dd.mm.aaaa

Dose acumulada _____

Em mg, dose equivalente a prednisona (se criança, dose por quilo)

Dose de corticosteróide _____ diária, Em mg, dose equivalente a prednisona (se criança, dose por quilo)

Outra droga imunossupressora

Ciclosporina

Tacrolimus

MMF

Infliximab

ATG

Outro imunossupressor _____

Marque abaixo todas que se apliquem:

Entre D0 e D30 do TMO ou D1 da QT até o fim da indução

- | | |
|-----------------------|-------------------------|
| Febre | Sintmas respiratórios |
| CT de tórax | CT de seios da face |
| CT de crânio | CT de abdome |
| Lavado broncoalveolar | Biópsia |
| Suporte ventilatório | Hemodiálise |
| Icterícia | Necessidade de insulina |
| Bacteremia | |

Antifúngico (que não profilático)

- Não Anfo B desoxicolato
 Anfo B em lipídeo Voriconazol
 Caspofungina Fluconazol
 Outra droga _____

Razão para uso do antifúngico

- Terapia empírica
 Tratamento de uma infecção fúngica

Se a resposta foi "Tratamento de uma infecção fúngica, você deve preencher a ficha INFECÇÃO FÚNGICA

Responda às perguntas abaixo se for LMA / MDS

O paciente entrou em remissão completa após o PRIMEIRO ciclo de indução de remissão?

- Não
 Sim
 Não avaliado, o paciente morreu durante a indução

O paciente recebeu um

Outro ciclo de indução de remissão

- Não
 Sim

Se sua resposta à pergunta anterior foi SIM, informe

Data do início do 2o. ciclo _____ dd.mm.aaaa

Esquema de QT (por extenso) _____

O paciente recuperou da neutropenia após o período da indução de remissão?

(>500/mm³ em 3 exames consecutivos)

- Não
 Sim

Deixe em branco os dados referentes a GVHD se não for TMO

Até o D+30 pós TMO, o paciente teve

Pega do enxerto?

- Não
 Sim

(>500/mm³ neutrófilos em 3 exames consecutivos)

GVHD agudo

- Não
 Grau I
 Grau II
 Grau III
 Grau IV

GVHD refratário a corticosteróide

- Não
 Sim

O paciente sobreviveu?

- Não
 Sim
 Perda de follow up

Até o D+30 do TMO ou até o final da indução em LMA / MDS

Se morreu, informe a

Data do óbito

_____ dd.mm.yyyy

Investigador

Data do envio desta ficha

_____ dd.mm.yyyy

9.4 *Ficha D+30 a D+100 após TCTH***INFECÇÃO FÚNGICA EM TMO E HEMOPATIAS MALIGNAS** 1**FICHA D+30 a D+100 APÓS TMO****ORIENTAÇÕES PARA PREENCHIMENTO DA FICHA NA WEB**

Guarde com você a ficha em papel para auditorias ou resolução de dúvidas.

Esta tela se move para cima e para baixo como uma tela qualquer da web. Para mover entre um campo e outro você pode usar a tecla "TAB".

Preste atenção nos comentários ao lado ou embaixo dos campos.

Nos campos com decimais, use ponto e não vírgula (ex.: 3.4 e não 3,4).

Os campos de datas devem ter o formato dd.mm.aaaa (ex. 13 de abril de 2006 deve ser escrito 13.04.2007).

Ao final da ficha, você deve marcar "Send Answers". Após esta marcação DEVE aparecer na tela a mensagem "Thank you, your response has been sent". Se esta mensagem não aparecer, significa que a ficha não foi enviada.

Após o envio você não poderá mais alterar os dados, a não ser por E-mail (Dr. Marcio Nucci - mnucci@hucff.ufrj.br), mandando a informação errada e a correta.

O programa não tem um módulo para salvar o trabalho antes de enviar. Portanto, você deve dispor de tempo suficiente para preencher a ficha pela web, e enviá-la no mesmo momento.

Após enviar fichas, mande um E-mail para o Dr. Marcio Nucci informando o número da ficha que enviou, e solicitando confirmação.

Qualquer dúvida no preenchimento desta ficha entre em contato com o Dr. Marcio Nucci no tel. (21) 25622463 ou 81587506, ou pelo E-mail.

I - IDENTIFICAÇÃO

Nome (ou iniciais) _____

No. registro no hospital _____

1o algarismo = no. centro 2o,

No. paciente no estudo _____

3o e 4o = no. paciente no centro

Centro

UFRGS

UFPR

HSP

H. Santa Marcelina

GRAAC

UNICAMP

Amaral Carvalho

UFMG

UFRJ

Data de nascimento _____

dd.mm.aaaa

Gênero

Masculino

Data do transplante _____

dd.mm.aaaa

Feminino

Entre o D+30 e o D+100

2

GVHD agudo

- Não
- Grau I
- Grau II
- Grau III
- Grau IV
- IF antes da pega

GVHD crônico

- Não
- Localizado
- Extenso
- IF antes do período de risco

GVHD refratário a corticosteróide

- Não
- Sim

Corticosteróides

- Não
- Sim

Data do início do corticosteróide_____
dd.mm.aaaa**Data do fim do corticosteróide**_____
dd.mm.aaaa**Dose de corticosteróide**

média, nas últimas 4 semanas (mg, equivalente a prednisona (mg/kg se

Outra droga imunossupressora	Marque todas que se aplicarem
Ciclosporina	<input type="checkbox"/>
Tacrolimus	<input type="checkbox"/>
MMF	<input type="checkbox"/>
Infliximab	<input type="checkbox"/>
ATG	<input type="checkbox"/>
Outro imunossupressor _____	<input type="checkbox"/>

Cateter

- Não
- Sim, mas foi retirado antes do D+100
- Sim, presente no D+100

Marque todos itens que tenham ocorrido entre D+30 e D+100

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Neutropenia | <input type="checkbox"/> Febre |
| <input type="checkbox"/> Reativação de CMV | <input type="checkbox"/> Hospitalização por infecção |
| <input type="checkbox"/> Sintomas respiratórios | <input type="checkbox"/> CT de tórax |
| <input type="checkbox"/> CT de seios da face | <input type="checkbox"/> CT de crânio |
| <input type="checkbox"/> CT de abdome | <input type="checkbox"/> Lavado broncoalveolar |
| <input type="checkbox"/> Biópsia | <input type="checkbox"/> Suporte ventilatório |
| <input type="checkbox"/> Hemodiálise | <input type="checkbox"/> Icterícia |
| <input type="checkbox"/> Necessidade de insulina | <input type="checkbox"/> Bacteremia |

Se fez biópsia, marque (todos que se aplicarem)

Local de biópsia	
<input type="checkbox"/> Cérebro	<input type="checkbox"/> Pulmão
<input type="checkbox"/> Seios da face	<input type="checkbox"/> Pele
<input type="checkbox"/> Esofago	<input type="checkbox"/> Estomago
<input type="checkbox"/> Jejuno/ileo	<input type="checkbox"/> Colon
<input type="checkbox"/> Fígado	
<input type="checkbox"/> Outro órgão	_____

Se teve neutropenia entre D+30 e D+100 marque (para cada período de neutropenia)

Data neutrófilos <500/mm³ _____ dd.mm.aaaa

Data neutrófilos >500/mm³ _____ dd.mm.aaaa

Data neutrófilos <500/mm³ _____ dd.mm.aaaa

Data neutrófilos >500/mm³ _____ dd.mm.aaaa

Data neutrófilos <500/mm³ _____ dd.mm.aaaa

Data neutrófilos >500/mm³ _____ dd.mm.aaaa

Antifúngico	
<input type="radio"/> Não	<input type="radio"/> Anfo B desoxicolato
<input type="radio"/> Anfo B em lipídeo	<input type="radio"/> Voriconazol
<input type="radio"/> Caspofungina	<input type="radio"/> Fluconazol
<input type="radio"/> Outra droga	_____

Razão para uso do antifúngico

- Terapia empírica
- Tratamento de uma infecção fúngica
- Profilaxia

Se a resposta foi "Tratamento de uma infecção fúngica, você deve preencher a ficha INFECÇÃO FÚNGICA

O paciente sobreviveu? Até o D+100 do TMO

4

Não

Sim

Perda de follow up

Se morreu, colocar a

Data do óbito

_____ dd.mm.yyyy

Investigador

Data do envio desta ficha

_____ dd.mm.yyyy

9.5 *Ficha D+100 a D+365 após TCTH***INFECÇÃO FÚNGICA EM TMO E HEMOPATIAS MALIGNAS** 1**FICHA INTENSIFICAÇÃO**

ORIENTAÇÕES PARA PREENCHIMENTO DA FICHA NA WEB

Guarde com você a ficha em papel para auditorias ou resolução de dúvidas.

Esta tela se move para cima e para baixo como uma tela qualquer da web. Para mover entre um campo e outro você pode usar a tecla "TAB".

Preste atenção nos comentários ao lado ou embaixo dos campos.

Nos campos com decimais, use ponto e não vírgula (ex.: 3.4 e não 3,4).

Os campos de datas devem ter o formato dd.mm.aaaa (ex. 13 de abril de 2006 deve ser escrito 13.04.2007).

Ao final da ficha, você deve marcar "Send Answers". Após esta marcação DEVE aparecer na tela a mensagem "Thank you, your response has been sent". Se esta mensagem não aparecer, significa que a ficha não foi enviada.

Após o envio você não poderá mais alterar os dados, a não ser por E-mail (Dr. Marcio Nucci - mnucci@hucff.ufrj.br), mandando a informação errada e a correta.

O programa não tem um módulo para salvar o trabalho antes de enviar. Portanto, você deve dispor de tempo suficiente para preencher a ficha pela web, e enviá-la no mesmo momento.

Após enviar fichas, mande um E-mail para o Dr. Marcio Nucci informando o número da ficha que enviou, e solicitando confirmação.

Qualquer dúvida no preenchimento desta ficha entre em contato com o Dr. Marcio Nucci no tel. (21) 25622463 ou 81587506, ou pelo E-mail.

I - IDENTIFICAÇÃO

Nome (ou iniciais) _____

No. registro no hospital _____

1o algarismo = no. centro 2o,
3o e 4o = no. paciente no centro

No. paciente no estudo _____

Centro

- | | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------|
| <input type="radio"/> UFRGS | <input type="radio"/> UFPR | <input type="radio"/> HSP |
| <input type="radio"/> H. Santa Marcelina | <input type="radio"/> GRAAC | <input type="radio"/> UNICAMP |
| <input type="radio"/> Amaral Carvalho | <input type="radio"/> UFMG | <input type="radio"/> UFRJ |

Gênero

Data de nascimento _____ dd.mm.aaaa

- Masculino
 Feminino

Data do 1o. ciclo de indução _____

dd.mm.aaaa

<p>Quantos ciclos de intensificação de remissão o paciente recebeu?</p> <p><input type="radio"/> Nenhum</p> <p><input type="radio"/> Um</p> <p><input type="radio"/> Dois</p> <p><input type="radio"/> Três</p> <p><input type="radio"/> Outro</p> <p>_____</p>
--

Durante este período, marque qual foi o

No. de episódios de neutropenia _____

Coloque abaixo os períodos de neutropenia

Data neutrófilos <500/mm³ _____ dd.mm.aaaa

Data neutrófilos >500/mm³ _____ dd.mm.aaaa

Data neutrófilos <500/mm³ _____ dd.mm.aaaa

Data neutrófilos >500/mm³ _____ dd.mm.aaaa

Data neutrófilos <500/mm³ _____ dd.mm.aaaa

Data neutrófilos >500/mm³ _____ dd.mm.aaaa

Data neutrófilos <500/mm³ _____ dd.mm.aaaa

Data neutrófilos >500/mm³ _____ dd.mm.aaaa

Data neutrófilos <500/mm³ _____ dd.mm.aaaa

Data neutrófilos >500/mm³ _____ dd.mm.aaaa

No. de episódios de febre durante a neutropenia _____

Marque todos itens que tenham ocorrido durante os ciclos de intensificação

<input type="checkbox"/> Sintomas respiratórios	<input type="checkbox"/> Hospitalização por infecção
<input type="checkbox"/> CT de seios da face	<input type="checkbox"/> CT de tórax
<input type="checkbox"/> CT de abdome	<input type="checkbox"/> CT de crânio
<input type="checkbox"/> Biópsia	<input type="checkbox"/> Lavado broncoalveolar
<input type="checkbox"/> Hemodiálise	<input type="checkbox"/> Suporte ventilatório
<input type="checkbox"/> Necessidade de insulina	<input type="checkbox"/> Icterícia
	<input type="checkbox"/> Bacteremia

Se fez biópsia, marque (todos que se apliquem)

Local de biópsia	
<input type="checkbox"/> Cérebro	<input type="checkbox"/> Pulmão
<input type="checkbox"/> Seios da face	<input type="checkbox"/> Pele
<input type="checkbox"/> Esofago	<input type="checkbox"/> Estomago
<input type="checkbox"/> Jejuno/ileo	<input type="checkbox"/> Colon
<input type="checkbox"/> Fígado	
<input type="checkbox"/> Outro órgão	_____

Antifúngico	
<input type="radio"/> Não	<input type="radio"/> Anfo B desoxicolato
<input type="radio"/> Anfo B em lipídeo	<input type="radio"/> Voriconazol
<input type="radio"/> Caspofungina	<input type="radio"/> Fluconazol
<input type="radio"/> Outra droga	_____

Razão para uso do antifúngico

- Terapia empírica
 Tratamento de uma infecção fúngica
 Profilaxia

Se a resposta foi "Tratamento de uma infecção fúngica, você deve preencher a ficha **INFECÇÃO FÚNGICA**

O paciente recaiu durante este período?

- Não
 Sim

Se o paciente recaiu e foi submetido a nova indução, você deve fazer **NOVA FICHA DE ADMISSÃO NO ESTUDO**

- O paciente sobreviveu?** Até o final da intensificação 4
- Não
 - Sim
 - Perda de follow up

Investigador _____

Data do envio desta ficha _____ dd.mm.yyyy

9.6 *Ficha de intensificação***INFECÇÃO FÚNGICA EM TMO E HEMOPATIAS MALIGNAS** 1**FICHA D+100 a D+365 APÓS TMO**

ORIENTAÇÕES PARA PREENCHIMENTO DA FICHA NA WEB

Guarde com você a ficha em papel para auditorias ou resolução de dúvidas.

Esta tela se move para cima e para baixo como uma tela qualquer da web. Para mover entre um campo e outro você pode usar a tecla "TAB".

Preste atenção nos comentários ao lado ou embaixo dos campos.

Nos campos com decimais, use ponto e não vírgula (ex.: 3.4 e não 3,4).

Os campos de datas devem ter o formato dd.mm.aaaa (ex. 13 de abril de 2006 deve ser escrito 13.04.2007).

Ao final da ficha, você deve marcar "Send Answers". Após esta marcação DEVE aparecer na tela a mensagem "Thank you, your response has been sent". Se esta mensagem não aparecer, significa que a ficha não foi enviada.

Após o envio você não poderá mais alterar os dados, a não ser por E-mail (Dr. Marcio Nucci - mnucci@hucff.ufrj.br), mandando a informação errada e a correta.

O programa não tem um módulo para salvar o trabalho antes de enviar. Portanto, você deve dispor de tempo suficiente para preencher a ficha pela web, e enviá-la no mesmo momento.

Após enviar fichas, mande um E-mail para o Dr. Marcio Nucci informando o número da ficha que enviou, e solicitando confirmação.

Qualquer dúvida no preenchimento desta ficha entre em contato com o Dr. Marcio Nucci no tel. (21) 25622463 ou 81587506, ou pelo E-mail.

I - IDENTIFICAÇÃO

Nome (ou iniciais) _____

No. registro no hospital _____

1o algarismo = no. centro 2o,
3o e 4o = no. paciente no centro

No. paciente no estudo _____

Centro

- | | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------|
| <input type="radio"/> UFRGS | <input type="radio"/> UFPR | <input type="radio"/> HSP |
| <input type="radio"/> H. Santa Marcelina | <input type="radio"/> GRAAC | <input type="radio"/> UNICAMP |
| <input type="radio"/> Amaral Carvalho | <input type="radio"/> UFMG | <input type="radio"/> UFRJ |

Data de nascimento _____

dd.mm.aaaa

Gênero

Masculino

Data do transplante _____

dd.mm.aaaa

Feminino

Entre o D+100 e o D+365

2

GVHD crônico

- Não
- Localizado
- Extenso

GVHD refratário a corticosteróide

- Não
- Sim

Corticosteróides

- Não
- Sim

Data do início do corticosteróide_____
dd.mm.aaaa**Data do fim do corticosteróide**_____
dd.mm.aaaa**Dose de corticosteróide**_____
média, nas últimas 4 semanas,
mg equivalente a prednisona

Outra droga imunossupressora	Marque todas que se aplicarem
Ciclosporina	<input type="checkbox"/>
Tacrolimus	<input type="checkbox"/>
MMF	<input type="checkbox"/>
Infliximab	<input type="checkbox"/>
ATG	<input type="checkbox"/>
Outro imunossupressor	<input type="checkbox"/>

Cateter

- Não
- Sim, mas foi retirado antes do D+365
- Sim, presente no D+365

Marque todos itens que tenham ocorrido entre D+100 e D+365

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Neutropenia | <input type="checkbox"/> Febre |
| <input type="checkbox"/> Reativação de CMV | <input type="checkbox"/> Hospitalização por infecção |
| <input type="checkbox"/> Sintomas respiratórios | <input type="checkbox"/> CT de tórax |
| <input type="checkbox"/> CT de seios da face | <input type="checkbox"/> CT de crânio |
| <input type="checkbox"/> CT de abdome | <input type="checkbox"/> Lavado broncoalveolar |
| <input type="checkbox"/> Biópsia | <input type="checkbox"/> Suporte ventilatório |
| <input type="checkbox"/> Hemodiálise | <input type="checkbox"/> Icterícia |
| <input type="checkbox"/> Necessidade de insulina | <input type="checkbox"/> Bacteremia |

Se fez biópsia, marque (todos que se apliquem)

3

Local de biópsia	
<input type="checkbox"/> Cérebro	<input type="checkbox"/> Pulmão
<input type="checkbox"/> Seios da face	<input type="checkbox"/> Pele
<input type="checkbox"/> Esofago	<input type="checkbox"/> Estomago
<input type="checkbox"/> Jejuno/íleo	<input type="checkbox"/> Colon
<input type="checkbox"/> Fígado	
<input type="checkbox"/> Outro órgão	_____

Se teve neutropenia entre D+30 e D+100 marque (para cada período de neutropenia)

Data neutrófilos <500/mm³ _____ dd.mm.aaaa

Data neutrófilos >500/mm³ _____ dd.mm.aaaa

Data neutrófilos <500/mm³ _____ dd.mm.aaaa

Data neutrófilos >500/mm³ _____ dd.mm.aaaa

Data neutrófilos <500/mm³ _____ dd.mm.aaaa

Data neutrófilos >500/mm³ _____ dd.mm.aaaa

Antifúngico	
<input type="radio"/> Não	<input type="radio"/> Anfo B desoxicolato
<input type="radio"/> Anfo B em lipídeo	<input type="radio"/> Voriconazol
<input type="radio"/> Caspofungina	<input type="radio"/> Fluconazol
<input type="radio"/> Outra droga	_____

Razão para uso do antifúngico

- Terapia empírica
- Tratamento de uma infecção fúngica
- Profilaxia

Se a resposta foi "Tratamento de uma infecção fúngica, você deve preencher a ficha INFECÇÃO FÚNGICA

O paciente sobreviveu? Até o D+365 do TMO

4

Não

Sim

Perda de follow up

Se morreu, informe a

Data do óbito

_____ dd.mm.yyyy

Investigador

Data do envio desta ficha

_____ dd.mm.yyyy

9.7 *Ficha infecção fúngica*

INFECÇÃO FÚNGICA EM TMO E HEMOPATIAS MALIGNAS 1

FICHA INFECÇÃO FÚNGICA

ORIENTAÇÕES PARA PREENCHIMENTO DA FICHA NA WEB

Guarde com você a ficha em papel para auditorias ou resolução de dúvidas.

Esta tela se move para cima e para baixo como uma tela qualquer da web. Para mover entre um campo e outro você pode usar a tecla "TAB".

Preste atenção nos comentários ao lado ou embaixo dos campos.

Nos campos com decimais, use ponto e não vírgula (ex.: 3.4 e não 3,4).

Os campos de datas devem ter o formato dd.mm.aaaa (ex. 13 de abril de 2006 deve ser escrito 13.04.2007).

Ao final da ficha, você deve marcar "Send Answers". Após esta marcação DEVE aparecer na tela a mensagem "Thank you, your response has been sent". Se esta mensagem não aparecer, significa que a ficha não foi enviada.

Após o envio você não poderá mais alterar os dados, a não ser por E-mail (Dr. Marcio Nucci - mnucci@hucff.ufrj.br) , mandando a informação errada e a correta.

O programa não tem um módulo para salvar o trabalho antes de enviar. Portanto, você deve dispor de tempo suficiente para preencher a ficha pela web, e enviá-la no mesmo momento.

Após enviar fichas, mande um E-mail para o Dr. Marcio Nucci informando o número da ficha que enviou, e solicitando confirmação.

Qualquer dúvida no preenchimento desta ficha entre em contato com o Dr. Marcio Nucci no tel. (21) 25622463 ou 81587506, ou pelo E-mail.

I - IDENTIFICAÇÃO

Nome (ou iniciais) _____

No. registro no hospital _____

No. paciente no estudo _____

1o algarismo = no. centro; 2o, 3o e 4o = no. paciente no centro; 5o = no. episódio deste paciente

Centro

- | | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------|
| <input type="radio"/> UFRGS | <input type="radio"/> UFPR | <input type="radio"/> HSP |
| <input type="radio"/> H. Santa Marcelina | <input type="radio"/> GRAAC | <input type="radio"/> UNICAMP |
| <input type="radio"/> Amaral Carvalho | <input type="radio"/> UFMG | <input type="radio"/> UFRJ |

Data de nascimento _____

dd.mm.aaaa

Gênero

- Masculino
 Feminino

Data de admissão _____

dd.mm.aaaa

Deixe em branco se o paciente era ambulatorial quando apareceu a primeira manifestação da infecção fúngica

II - DOENÇA DE BASE E O SEU TRATAMENTO

2

Doença de base	
<input type="radio"/> LMA	<input type="radio"/> LLA
<input type="radio"/> Linfoma não-Hodgkin	<input type="radio"/> Doença de Hodgkin
<input type="radio"/> Mieloma múltiplo	<input type="radio"/> Anemia aplástica
<input type="radio"/> Mielodisplasia	<input type="radio"/> Leucemia mielóide crônica
<input type="radio"/> Leucemia linfóide crônica	<input type="radio"/> Tricoleucemia
<input type="radio"/> Anemia de Fanconi	<input type="radio"/> Tumor sólido
<input type="radio"/> Outra doença de base	_____

O paciente recebeu TMO antes do diagnóstico da infecção fúngica?

- Não
 Sim

Se você respondeu SIM à pergunta anterior, responda às perguntas abaixo referentes ao transplante.

Tipo do transplante	Compatibilidade e doador	Fonte de células tronco
<input type="radio"/> Alogênico	<input type="radio"/> Aparentado, HLA compatível	<input type="radio"/> Medula óssea
<input type="radio"/> Autólogo	<input type="radio"/> Aparentado, disparidade HLA	<input type="radio"/> Sangue periférico
<input type="radio"/> Singênico	<input type="radio"/> Não aparentado, HLA compatível	<input type="radio"/> Sangue de cordão
	<input type="radio"/> Não aparentado, disparidade HLA	

Manipulação in vitro

- Nenhuma
 Depleção T
 Seleção positiva
 Purging in vitro

Regime de condicionamento

- Mieloablativo
 Não mieloablativo / intensidade reduzida

Data do transplante _____ dd.mm.aaaa

Condicionamento

 Escrever por extenso

O paciente recebeu rituximab antes do TMO?

- Não
 Sim
 Não sei

Este é o

- Primeiro transplante
 Segundo transplante
 Terceiro transplante
 Outro

Se este não é o PRIMEIRO transplante, responda:

3

Que tipo de transplante o paciente recebeu antes

- Alogênico mieloablativo
 Alo, não mieloablativo
 Alo, sangue de cordão
 Autólogo

Qual foi o motivo para a realização do transplante atual

- Protocolo
 Recaída / progressão
 Falha de enxerto

Responda às 3 perguntas abaixo se o paciente NÃO foi submetido a TMO

O paciente recebeu quimioterapia

Não
 Indução / reindução
 Intensificação
 QT de uso crônico
 Outro tipo de QT

Data do último ciclo de QT

 dd.mm.aaaa

Esquema de quimioterapia

 Escrever por extenso

Status da doença de base

Doença ativa, tratamento de indução
 Doença ativa em remissão parcial
 Doença ativa em recaída
 Remissão completa
 Não aplicável
 Outra situação

III - HISTÓRIA PREGRESSA

Status de CMV (Apenas para receptores de TMO alogênico:)

- Doador - receptor - Doador + receptor -
 Doador - receptor + Doador + receptor +

Infecção fúngica sistêmica prévia

Não Sim

Se teve infecção fúngica sistêmica antes, informe

4

Sítios da infecção fúngica prévia (Marque todas que se apliquem)	
<input type="checkbox"/> Pele	<input type="checkbox"/> Pulmões
<input type="checkbox"/> Seios da face	<input type="checkbox"/> SNC
<input type="checkbox"/> Sangue	<input type="checkbox"/> Trato gastrointestinal
<input type="checkbox"/> Fígado / baço	
<input type="checkbox"/> Outro sítio	_____

Qual era a infecção fúngica prévia?	
<input type="checkbox"/> Candidemia / candidíase aguda	<input type="checkbox"/> Candidíase disseminada crônica
<input type="checkbox"/> Aspergilose invasiva	<input type="checkbox"/> Fusariose
<input type="checkbox"/> Zigomicose	
<input type="checkbox"/> Outra infecção fúngica prévia	_____

Data do diagnóstico da infecção fúngica prévia _____ dd.mm.aaaa

Como foi feito o

Diagnóstico da infecção fúngica prévia	
<input type="checkbox"/> Biópsia e / ou cultura da pele	<input type="checkbox"/> Biópsia e / ou cultura dos seios da face
<input type="checkbox"/> Hemocultura	<input type="checkbox"/> Cultura de lavado broncoalveolar
<input type="checkbox"/> Histopatologia de pulmão	<input type="checkbox"/> Cultura / exame direto de secreção respiratória
<input type="checkbox"/> Cultura do líquido	<input type="checkbox"/> Imagem + dados clínicos
<input type="checkbox"/> Outro método	_____

O paciente teve uma segunda infecção fúngica prévia?

Não Sim

Se teve uma segunda infecção fúngica sistêmica antes, informe

Sítios da 2a infecção fúngica prévia (Marque todas que se apliquem)	
<input type="checkbox"/> Pele	<input type="checkbox"/> Pulmões
<input type="checkbox"/> Seios da face	<input type="checkbox"/> SNC
<input type="checkbox"/> Sangue	<input type="checkbox"/> Trato gastrointestinal
<input type="checkbox"/> Fígado / baço	
<input type="checkbox"/> Outro sítio	_____

Qual era a 2a infecção fúngica prévia?

- Candidemia / candidíase aguda Candidíase disseminada crônica
 Aspergilose invasiva Fusariose
 Zigomicose
 Outra infecção fúngica prévia _____

5

Data do diagnóstico da 2a infecção fúngica prévia _____

dd.mm.aaaa

Diagnóstico da infecção fúngica prévia

- Biópsia e / ou cultura da pele Biópsia e / ou cultura dos seios da face
 Hemocultura Cultura de lavado broncoalveolar
 Histopatologia de pulmão Cultura / exame direto de secreção respiratória
 Cultura do líquido Imagem + dados clínicos
 Outro método _____

IV - FATORES DE RISCO POTENCIAIS E CO-MORBIDADES

Esta seção se refere a eventos que tenham ocorrido **ANTES** da data do diagnóstico CLÍNICO da infecção fúngica

Neutropenia

- Não
 Sim

(<500/mm³ nos 30 dias precedentes)

Se o paciente ainda estava neutropênico no momento da infecção fúngica, deixe estas 2 datas em branco e assinale abaixo

Se teve neutropenia, favor informar**Data neutrófilos <500/mm³** _____

dd.mm.aaaa

Data neutrófilos <100/mm³ _____

dd.mm.aaaa

Data neutrófilos >100/mm³ _____

dd.mm.aaaa

Data neutrófilos >500/mm³ _____

dd.mm.aaaa

O paciente estava neutropênico NO MOMENTO do diagnóstico clínico da infecção fúngica

- Não
 Sim

Deixe em branco os dados referentes a GVHD se não for TMO alo

Nos 30 dias precedentes

GVHD agudo

- Não
 Grau I
 Grau II
 Grau III
 Grau IV
 IF antes da pega

GVHD crônico

- Não
 Localizado
 Extenso
 IF antes do período de risco

GVHD refratário a corticosteróide

- Não
 Sim

Outra droga imunossupressora

- Ciclosporina
 Tacrolimus
 MMF
 Infliximab
 ATG
 Outro imunossupressor _____

Marque todas que se aplicarem

A dose do imunossupressor foi reduzida depois do diagnóstico da infecção fúngica

- Não
 Sim, reduzida
 Sim, suspensa

Nos 30 dias precedentes

CMV ativo

- Não
 Sim, antigenemia e / ou PCR
 Sim, doença ativa

Herpes zoster

- Não
 Sim

HHV 6

- Não
 Sim

Outra infecção _____

descrever

Antibiótico

- Não
 3 a 4
 1 a 2
 >4

Insuficiência renal

- Não
 Sim

Doença hepática

- Não
 Sim

Doença pulmonar crônica

- Não
 Sim

Doença cardíaca

- Não
 Sim

Desnutrição

- Não
 Sim

Diabetes

- Não
 Sim

V - INFORMAÇÕES SOBRE A INFECÇÃO FÚNGICA

8

O paciente estava vivo no momento do diagnóstico DEFINITIVO da IF?

- Não Sim

Se estava vivo,

Foi feito um diagnóstico CLÍNICO antes da confirmação do diagnóstico DEFINITIVO?

- Não Sim

Data do diagnóstico clínico _____ Performance Status _____
dd.mm.aaaa

Data do primeiro sintoma atribuído à infecção fúngica _____
dd.mm.aaaa

Data do diagnóstico DEFINITIVO da infecção fúngica _____ dd.mm.aaaa

Nos 7 dias antes do diagnóstico CLÍNICO da infecção fúngica o paciente tinha (marque todas que se apliquem)

Manifestações	
<input type="checkbox"/> Febre	<input type="checkbox"/> Neurológicas
<input type="checkbox"/> Respiratórias	<input type="checkbox"/> Lesões cutâneas
<input type="checkbox"/> Sino-nasais	
<input type="checkbox"/> Outra manifestação _____	

Manifestações respiratórias (marque todos que se aplicam)

- | | |
|---------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Escarro | <input type="checkbox"/> Tosse |
| <input type="checkbox"/> Hemoptise | <input type="checkbox"/> Dispnéia |
| <input type="checkbox"/> Dor torácica | <input type="checkbox"/> Atrito pleural |

Manifestações sino-nasais (marque todos que se aplicam)

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Lesão necrótica no palato | <input type="checkbox"/> Congestão ou dor sino-nasal |
| <input type="checkbox"/> Epistaxe ou úlcera nasal | <input type="checkbox"/> Edema ou celulite peri-orbital |

Manifestações neurológicas (marque todos que se aplicam)

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Déficit motor | <input type="checkbox"/> Alterações no nível de consciência |
| <input type="checkbox"/> Cefaléia | <input type="checkbox"/> Convulsões |
| <input type="checkbox"/> Fotofobia | |
| <input type="checkbox"/> Irritação meníngea | |

<p>Manifestações cutâneas (marque todos que se aplicam)</p> <p><input type="checkbox"/> Nódulos</p> <p><input type="checkbox"/> Pápulas</p> <p><input type="checkbox"/> Ectima gangrenoso</p> <p><input type="checkbox"/> Úlcera</p> <p><input type="checkbox"/> Celulite</p> <p><input type="checkbox"/> Outra lesão de pele _____</p>
--

Manifestações oculares

- Coriorretinite
- Endoftalmite

Escreva abaixo os órgãos acometidos pela infecção, baseado em manifestações clínicas, radiológicas e / ou de cultura / histopatologia

<p>Órgãos acometidos (marque todos que se aplicam)</p> <p><input type="checkbox"/> Pulmões</p> <p><input type="checkbox"/> Esofago</p> <p><input type="checkbox"/> Osso</p> <p><input type="checkbox"/> Coração</p> <p><input type="checkbox"/> Crônica disseminada</p> <p><input type="checkbox"/> Renal</p> <p><input type="checkbox"/> Rinocerebral</p> <p><input type="checkbox"/> Outro órgão _____</p>	<p><input type="checkbox"/> Seios da face</p> <p><input type="checkbox"/> Endoftalmite</p> <p><input type="checkbox"/> Pele</p> <p><input type="checkbox"/> Sangue</p> <p><input type="checkbox"/> SNC</p> <p><input type="checkbox"/> Disseminada</p>
---	--

Assinale abaixo qual é a infecção fúngica diagnosticada

<p>Infecção fúngica</p> <p><input type="radio"/> Candidemia</p> <p><input type="radio"/> Candidíase disseminada crônica</p> <p><input type="radio"/> Zigomicose</p> <p><input type="radio"/> Trichosporonose</p> <p><input type="radio"/> Histoplasmose</p> <p><input type="radio"/> Levedura em tecido</p> <p><input type="radio"/> Outra infecção _____</p>	<p><input type="radio"/> Candidíase invasiva</p> <p><input type="radio"/> Aspergilose invasiva</p> <p><input type="radio"/> Fusariose</p> <p><input type="radio"/> Criptococose</p> <p><input type="radio"/> Paracoccidiodomicose</p> <p><input type="radio"/> Fungo filamentoso em tecido</p>
--	--

Coloque abaixo o agente etiológico da infecção fúngica. Este campo somente será preenchido se houve identificação do gênero (ex. *Aspergillus*), ou gênero e espécie (ex. *Aspergillus fumigatus*)

8

Agente etiológico <input style="width: 150px; height: 20px;" type="text"/>
--

Escreva abaixo o nome do fungo se foi outro não constante na lista acima, ou se a infecção foi causada por mais de um fungo

Outro agente _____

Indique abaixo o material biológico de onde o fungo cresceu em cultura (marque todos que se apliquem)

Material biológico	
<input type="checkbox"/> Sangue	<input type="checkbox"/> Medula óssea
<input type="checkbox"/> Líquor	<input type="checkbox"/> Lavado broncoalveolar
<input type="checkbox"/> Escarro	<input type="checkbox"/> Secreção traqueal
<input type="checkbox"/> Urina	<input type="checkbox"/> Aspirado dos seios da face
<input type="checkbox"/> Líquido peritoneal	<input type="checkbox"/> Líquido pleural
<input type="checkbox"/> Líquido pericárdico	<input type="checkbox"/> Tecido biopsiado
<input type="checkbox"/> Outro material	_____

Indique abaixo o tecido de onde o fungo foi detectado em exame histopatológico (marque todos que se apliquem)

Tecido	
<input type="checkbox"/> Pele	<input type="checkbox"/> Pulmão
<input type="checkbox"/> Esofago	<input type="checkbox"/> Fígado
<input type="checkbox"/> Rim	<input type="checkbox"/> Cérebro
<input type="checkbox"/> Olho	<input type="checkbox"/> Tecido mole
<input type="checkbox"/> Baço	<input type="checkbox"/> Intestino
<input type="checkbox"/> Osso	<input type="checkbox"/> Medula óssea
<input type="checkbox"/> Outro tecido	_____

Se o agente etiológico não foi identificado por cultura e / ou histopatologia, informe abaixo qual foi a base para o diagnóstico da infecção fúngica

9

Sinais clínicos +

Base para o diagnóstico

- | | |
|---|---|
| <input type="radio"/> Radiologia | <input type="radio"/> Exame direto |
| <input type="radio"/> Sorologia | <input type="radio"/> Sorologia + exame direto |
| <input type="radio"/> Radiologia + sorologia | <input type="radio"/> Radiologia + exame direto |
| <input type="radio"/> Sorologia + radiologia + exame direto | |

Informe abaixo os achados de exames radiológicos que ajudaram a firmar o diagnóstico da infecção fúngica. Você deve preencher os campos mesmo se o diagnóstico final foi feito com o isolamento de um agente.

Radiologia	
<input type="checkbox"/> Infarto cerebral	<input type="checkbox"/> Velamento seios da face
<input type="checkbox"/> Destruição óssea seios	<input type="checkbox"/> Nódulos pulmonares
<input type="checkbox"/> Sinal do halo	<input type="checkbox"/> Consolidação pulmonar
<input type="checkbox"/> Lesão pulmonar triangular	<input type="checkbox"/> Cavitação pulmonar
<input type="checkbox"/> Derrame pleural	<input type="checkbox"/> Crescente de ar
<input type="checkbox"/> Infiltrado em vidro fosco	<input type="checkbox"/> Lesões hepáticas
<input type="checkbox"/> Lesões esplênicas	<input type="checkbox"/> Lesões renais
<input type="checkbox"/> Outra manif. radiológica	_____

Indique abaixo o material biológico de onde o fungo foi visto em exame direto, ou que resultou em sorologia positiva (marque todos que se aplicarem)

Exame direto	
<input type="checkbox"/> Sangue	<input type="checkbox"/> Medula óssea
<input type="checkbox"/> Líquor	<input type="checkbox"/> Lavado broncoalveolar
<input type="checkbox"/> Escarro	<input type="checkbox"/> Secreção traqueal
<input type="checkbox"/> Seios da face	
<input type="checkbox"/> Outro material	_____

Sorologia	
<input type="checkbox"/> Sangue	
<input type="checkbox"/> Lavado broncoalveolar	
<input type="checkbox"/> Líquor	
<input type="checkbox"/> Outro material	_____

NÃO PREENCHA O CAMPO ABAIXO

10

Classificação

- Provada
 Provável
 Possível
 Excluir, diagnóstico incompleto

V - INFORMAÇÕES SOBRE ANTIFÚNGICOS

No dia do diagnóstico CLÍNICO da infecção fúngica, ou nos 14 dias precedentes o paciente estava usando algum

Antifúngico prévio	<input type="text"/>	<input type="text"/>
--------------------	----------------------	----------------------

Outro antifúngico?

Data do início do antifúngico prévio

dd.mm.yyyy

Marque aqui, se for o caso

Razão para o uso do antifúngico prévio

- Profilaxia
 Terapia empírica
 Tratamento de outra infecção fúngica

Que outra infecção estava sendo tratada

Tratamento inicial da infecção fúngica

- Não recebeu tratamento
 Anfotericina B desoxicolato
 AmBisome
 Anfocil
 Abelcet
 Voriconazol
 Caspofungina
 Micafungina
 Anidulafungina
 Posaconazol
 Terapia combinada
 Outra droga

Data do início do tratamento

dd.mm.yyyy

Data da última dose deste tratamento

dd.mm.yyyy

Se o paciente recebeu terapia combinada de início, marque

Que combinação

Se o paciente recebeu anfotericina B (qualquer preparação), marque a dose média diária (por kg) dada durante o seu uso

11

Dose de anfo B _____ mg/kg/d

O paciente modificou o esquema inicial para o tratamento desta infecção fúngica? (ATENÇÃO: Marque NÃO se houve mudança para profilaxia secundária, mas marque SIM se foi mudado para terapia de manutenção

Modificação

- Não
- Sim, esquema trocado
- Sim, acrescentado outro antifúngico

Razão para a troca

- Não resposta
- Descalonamento
- Tratamento de manutenção
- Toxicidade hepática
- Outra razão _____
- Toxicidade renal _____

Marque abaixo que droga (ou esquema) o paciente recebeu na troca de antifúngico

Antifúngico 2

- Não recebeu tratamento
- Anfotericina B desoxicolato
- AmBisome
- Anfocil
- Abelcet
- Voriconazol
- Caspofungina
- Micafungina
- Anidulafungina
- Posaconazol
- Terapia combinada
- Outra droga

Data do início do antifúngico 2

dd.mm.yyyy

Data da última dose do antifúngico 2

dd.mm.yyyy

Escreva abaixo a droga (ou esquema), se o paciente recebeu um terceiro esquema de tratamento para a infecção fúngica

12

Antifúngico 3 _____

O paciente recebeu terapia adjuvante

- Não
 G-CSF
 GM-CSF
 Interferon

Transfusão de granulócitos

- Não
 Sim

Se o paciente tinha um cateter venoso central no momento do diagnóstico da infecção fúngica marque se

Cateter removido por causa da infecção fúngica

- Não
 Sim

Data da remoção do cateter

 dd.mm.aaaa

Resposta ao tratamento inicial

- Completa
 Parcial
 Sem resposta

Cultura da ponta do cateter

- Não realizada
 Negativa
 Mesmo fungo do diagnóstico
 Outro fungo

Após o início do tratamento (pelo menos 1 dia de tratamento), o paciente apresentou

Aumento na creatinina sérica

- > 2x valor basal
 >2,5 mg/dL

marque todos que se apliquem

Insuficiência respiratória

- Não
 Sim

Icterícia

- Não
 Sim

Hipopotassemia

- Não
 Sim

<2,5 mEq/L

Aumento de transaminases

- Não
 Sim

Se o paciente estava neutropênico na data do diagnóstico clínico da infecção fúngica,

Recuperou a medula durante o tratamento

- Não
 Sim

Data do primeiro registro de neutrófilos >500/mm³

 dd.mm.aaaa

<p>Status do paciente no D30</p> <p><input type="radio"/> Vivo, sem evidência de infecção</p> <p><input type="radio"/> Vivo, infecção ativa</p> <p><input type="radio"/> Óbito devido à infecção fúngica</p> <p><input type="radio"/> Óbito, doença de base foi a causa primária</p> <p><input type="radio"/> Óbito por outra causa _____</p>	(em relação à data do diagnóstico clínico da infecção fúngica)
--	--

<p>Status do paciente no D60</p> <p><input type="radio"/> Vivo, sem evidência de infecção</p> <p><input type="radio"/> Vivo, infecção ativa</p> <p><input type="radio"/> Óbito devido à infecção fúngica</p> <p><input type="radio"/> Óbito, doença de base foi a causa primária</p> <p><input type="radio"/> Óbito por outra causa _____</p>	(em relação à data do diagnóstico clínico da infecção fúngica)
--	--

<p>Status do paciente no D90</p> <p><input type="radio"/> Vivo, sem evidência de infecção</p> <p><input type="radio"/> Vivo, infecção ativa</p> <p><input type="radio"/> Óbito devido à infecção fúngica</p> <p><input type="radio"/> Óbito, doença de base foi a causa primária</p> <p><input type="radio"/> Óbito por outra causa _____</p>	(em relação à data do diagnóstico clínico da infecção fúngica)
--	--

Data do último follow up _____

dd.mm.yyyy

Se o paciente morreu

Foi feita necrópsia?

Não

Sim

Havia evidência de infecção fúngica?

Não

Sim

Investigador _____

Data do envio desta ficha _____

dd.mm.yyyy

Comentários finais _____