

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

FATORES CLÍNICOS, ECONÔMICOS E INFECÇÕES EM
PACIENTES ONCO HEMATOLÓGICOS
SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA E/OU TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO
HEMATOPOÉTICAS

DENISE PEREIRA NETO

PORTO ALEGRE
2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

FATORES CLÍNICOS, ECONÔMICOS E INFECÇÕES EM
PACIENTES ONCO HEMATOLÓGICOS
SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA E/OU TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO
HEMATOPOÉTICAS

DENISE PEREIRA NETO

Orientadora: Prof. Dra. Lúcia Mariano da Rocha Silla

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências
Médicas, UFRGS, como requisito para obtenção do título de Mestre.

PORTO ALEGRE

2012

CIP - Catalogação na Publicação

Neto, Denise Pereira

FATORES CLÍNICOS E ECONÔMICOS E INFECÇÕES EM
PACIENTES ONCO HEMATOLÓGICOS SUBMETIDOS A
QUIMIOTERAPIA E/OU TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO
HEMATOPOÉTICAS / Denise Pereira Neto. -- 2012.
105 f.

Orientadora: Lúcia Mariano da Rocha Silla.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2012.

1. Infecção. 2. Neutropenia. 3. Nível Sócio
Econômico. 4. Comorbidades. 5. Transplante de Células
Tronco Hematopoéticas. I. Silla, Lúcia Mariano da
Rocha, orient. II. Título.

Aos meus filhos Eduarda e Luiz Henrique meus amores eternos
A Marco André meu grande amor, companheiro e amigo de todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

Aos meus filhos Luiz Henrique e Eduarda pela compreensão destes dois anos de ausência. Sem este apoio deles esta dissertação não seria possível.

Ao Marco André meu companheiro, pelo auxílio durante a elaboração da dissertação e pela paciência nos momentos de maior stress.

A Dr^a Lucia Silla orientadora e amiga, pela paciência, incentivo, carinho e disponibilidade na orientação desta dissertação.

A minha grande amiga Quenia, grande incentivadora do meu inicio na pesquisa e pelo auxílio na elaboração deste trabalho.

A Cleocir Tecchio outra grande amiga a que devo os ensinamentos sobre quimioterapia, parceria no trabalho e auxílio na dissertação.

Ao Enf^o Vinicius Santos pela amizade e disponibilidade para me auxiliar durante análise dos dados e estatística.

Ao Hospital de Clinicas de Porto Alegre, por estes 17 anos de oportunidade de crescimento profissional e acadêmico.

Aos colegas Enfermeiros, Técnicos e Auxiliares de Enfermagem da UAP/TMO pelo companheirismo.

A Jennifer pelo auxílio na coleta de dados.

Ao Luciano pela paciência e auxílio na análise estatística.

A Enf^a Helena Novo por ter sido sempre uma grande amiga e pelas palavras de incentivo.

A Prof^a Carmen Stammel por tudo o que fez por mim nos momentos mais difíceis de minha vida.

A meus irmãos Daisy, Denis e Deivis pelo companheirismo.

Aos meus tios Mara e Sérgio por todos estes anos de amizade incondicional.

As Enfas do 5ºSul: Kátia, Gerta, Jaqueline, Alessandra, Alexssandra, sem o apoio delas seria impossível cursar as disciplinas.

A minhas primas-mães Carmen e Eloy por todos estes anos de apoio e incentivo.

A família Stasiak que me acolheu de forma tão carinhosa.

É exatamente disso que a vida é feita: De momentos! Momentos os quais temos que passar, sendo bons ou não, para o nosso próprio aprendizado, por algum motivo. Nunca esquecendo do mais importante : Nada na vida é por acaso.
Chico Xavier.

RESUMO

INTRODUÇÃO: As infecções causadas pela neutropenia severa são as causas mais frequentes de morbidade em pacientes submetidos à quimioterapia e Transplante de Células Tronco Hematopéticas (TCTH). Além da neutropenia prolongada vários fatores como o uso de dispositivos intravenosos, mucosite, condições clínicas prévias, tipo de tratamento e tempo de internação também contribuem para o desenvolvimento de infecções. A classe socioeconômica parece influenciar em uma série de desfechos no tratamento do câncer. A análise destas correlações é importante para determinar um melhor desfecho clínico para estes pacientes.

OBJETIVO: verificar a relação entre perfil clínico e condições econômicas com o desenvolvimento de complicações infecciosas em pacientes submetidos a quimioterapia e TCTH. **MÉTODO:** Foi realizado um estudo de coorte prospectivo com 89 pacientes adultos e crianças submetidos a quimioterapia e/ou TCTH que internaram na Unidade de Ambiente Protegido (UAP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). O período de coleta de dados foi de Abril de 2011 a Maio de 2012, e o método foi através de acompanhamento clínico diário e análise de prontuário eletrônico. Foram analisados os desfechos de infecções correlacionados com o perfil clínico e status econômico. **RESULTADO:** Pacientes com comorbidades foram 35(39,3%). A classe econômica foi classificada A+B igual (37) 41,6% e classe C+D igual (52) 58,6%. Dos pacientes analisados 85,4% apresentaram algum tipo de infecção, sendo as bacterianas as mais frequentes (37) 41,6% e mucosite verificada em (79) 88,8%. Em relação à classe econômica, o grupo C+D apresentou RR 1,2 e P 0,005 para o desfecho infecção. **CONCLUSÃO:** constatamos que pacientes

submetidos à quimioterapia e/ou TCTH com comorbidades apresentam maior risco para infecções, e que o grupo de classe econômica A+B foi associada a menor incidência de infecções e de tempo de internação que a classe C + D durante o período de tratamento.

Palavras-chave: Infecção, Neutropenia, Nível socioeconômico, Comorbidades, Transplante de Células Tronco Hematopoéticas.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The infections caused by severe Neutropenia are the most frequent causes of morbidity and mortality in patients undergoing chemotherapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). Besides the extended Neutropenia, other factors like the use of intravenous devices, mucositis, previous clinical conditions, kind of treatment, economic class and length of stay in hospital contribute to the development of infections. The present analysis of these correlations is important to establish the best clinical outcome for these patients.

OBJECTIVE: The objective of this study is to verify the clinical profile, the economic conditions and the infectious complications in patients undergoing chemotherapy and

HSCT. **METHOD:** A prospective cohort study was performed with 89 patients, adults and children, undergoing chemotherapy and/or HSCT admitted at the Unit of Protected Environment (UAP) at the *Hospital de Clínicas de Porto Alegre* (HCPA).

The data were collected from April 2011 to May 2012, through the method of a daily monitoring and analysis of the electronic medical records. The outcomes of infections correlated to the clinical profile and economic status were analyzed. **RESULT:**

Patients with comorbidity represented 39,3%. The economic class was ranked as: A+B equal to 41,6% and class C+D equal to 58,6%. From the analyzed patients, 84,5 % presented some kind of infection, with more frequency to the bacterial infection (41,6%) and mucositis representing 88,8%. In relation to the economic class the C+D group presented RR 1,2 and P 0,005 to the outcome of the infection. **CONCLUSION:**

We concluded that patients undergoing chemotherapy and/or HSCT with comorbidities presented a higher risk of infection, and that the A+B economic class was associated to a lower incidence of infections and length of stay in hospital than the class C+D during the period of treatment.

Keywords: Infection, Neutropenia, Economic Level, Comorbidities, Hematopoietic Stem Cell Transplantation.

LISTA DE ABREVIATURAS

ABEF	Associação Brasileira Estatística
ACE	Adult Comorbidity Evaluation
CIN	Neutropenia Induzida por Quimioterapia
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
ICC	Charlson Índice de Comorbidade
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LH	Linfoma de Hodgkin
LMA	Leucemia Mielóide Aguda
LMC	Leucemia Mielóide Crônica
LNH	Linfoma Não Hodgkin
MM	Mieloma Múltiplo
MO	Medula Óssea
NF	Neutropenia Febril
OMS	Organização Mundial da Saúde
QT	Quimioterapia
RDT	Radioterapia
SMD	Síndrome Mielodisplásica
TCTH	Transplante de Células Tronco Hematopoéticas
UAP	Unidade de Ambiente Protegido
POA	Porto Alegre

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1 QUIMIOTERAPIA.....	19
2.2 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS (TCTH)	20
2.2.1 TCTH Autólogo	21
2.2.2 TCTH Alogênio	22
2.3 NEUTROPENIA	23
2.4 COMPLICAÇÕES	24
2.4.1 Complicações Infecciosas	24
2.4.2 Infecções Bacterianas	24
2.4.3 Infecções Fúngicas	25
2.4.4 Infecções Virais	26
2.5 COMPLICAÇÕES NÃO INFECCIOSAS	26
2.5.1 Complicações Pulmonares	26
2.5.2 Complicações Cardiológicas	27
2.5.3 Complicações Renais	27
2.5.4 Complicações Neurológicas	28
2.5.5 Complicações Gastrointestinais	28
2.5.6 Condições Clínicas	29
2.5.7 Perfil Econômico	32
2.6 MÉTODO	35
2.6.1 Desenho	35
2.6.2 Cálculo da Amostra	35

2.6.3 Pacientes	35
2.6.4 Coleta de Dados	36
2.6.5 Variáveis Analisadas	38
3 ANÁLISE ESTATÍSTICA	39
3.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	39
4 JUSTIFICATIVA	41
5 OBJETIVO	42
5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	42
5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	42
6 REFERÊNCIAS	43
7 ARTIGO EM PORTUGUÊS	50
8 ARTIGO EM INGLÊS	68
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	85
APÊNDICES	89
ANEXOS	101

1 INTRODUÇÃO

O câncer vem acometendo os seres humanos desde a antiguidade. A partir de 1500 AC os papiros já faziam referência aos tumores. A ciência, somente no século XIX através de Rudolf Ludwig Karl Virchow, teve uma melhor descrição da evolução das células normais para células tumorais. E quando nos referimos a câncer, falamos mais ou menos de cem tipos de tumores, segundo estimativa INCA.¹

Antigamente, receber um diagnóstico de câncer era uma sentença mortal. A partir do século XX, com a descoberta da quimioterapia (QT) e da radioterapia o tratamento evoluiu significativamente.² Nas últimas décadas, com o aumento da expectativa de vida, as doenças malignas ganharam uma dimensão maior, tornando-se um sério problema de saúde pública.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) projetou uma estimativa para o ano de 2030 de 27 milhões de casos incidentes de câncer, 17 milhões de mortes por câncer e 75 milhões de pessoas vivas, anualmente com câncer.³

Seguindo a tendência mundial o Brasil tem produzido importantes mudanças no perfil epidemiológico da população, observando-se, a partir da década de 60, que as doenças infecciosas deixaram de ser a principal causa de óbitos, sendo substituída pelas doenças do aparelho circulatório e doenças malignas.

No Brasil a estimativa de câncer para os anos de 2012/2013 são de 518.510 casos novos.³ Existe uma projeção de um total de 257.870 casos novos para o sexo masculino e 260.640 para o sexo feminino.

Segundo o INCA, a estimativa para o RS é de 6,8 casos novos/100 mil de leucemias para o sexo masculino. Nas mulheres serão 5,20 casos de novos a cada

100 mil habitantes. Para POA a estimativa projeta cerca de 7,8 casos novos de Leucemia para cada 100 mil habitantes no sexo masculino e 7,13 no sexo feminino.³

Em relação aos Linfomas não Hodgkin (LNH) no RS estima-se cerca de 8,35 casos novos nos homens por 100 mil habitantes e 6,14 nas mulheres. Na cidade de Porto Alegre a projeção é de 11,5 casos novos de Linfomas não Hodgkin nos homens a cada 100 mil habitantes e cerca de 9,8 casos novos nas mulheres.³

Para os tumores hematológicos, representados pelos Linfomas não Hodgkin, leucemias crônicas, leucemias agudas, mieloma múltiplo e linfoma Hodgkin, de maneira geral, são realizados três tipos de tratamento: a Quimioterapia (QT), a Radioterapia (RDT) e o Transplante de Células Tronco Hematopoéticas (TCTH).³

O tratamento quimioterápico (QT) tem como objetivo a destruição das células malignas que se reproduzem rapidamente, mas também destrói as células saudáveis da Medula Óssea (M.O), do trato gastrointestinal e pode causar danos temporários ou não nos órgãos como pulmão, fígado, pele, coração e rins.

Outra modalidade de tratamento é o Radioterápico (RDT) que se utiliza de feixes de radiações ionizantes para destruição das células malignas. A dose de irradiação é pré-calculada e é aplicada num determinado tempo, em volume do tecido que englobe o tumor, com a finalidade de erradicar as células tumorais com o menor dano possível as células sadias circunvizinhas. Entretanto este tratamento possui efeitos colaterais, que variam de pessoa para pessoa, conforme a localização, o tipo de câncer, a dose do tratamento e a saúde do indivíduo.⁴

O Transplante de Células Tronco Hematopéticas (TCTH) tornou-se nas últimas décadas um dos principais modelos de tratamento para pacientes portadores de doenças hematológicas malignas, não malignas, oncológicas, hereditárias e

imunológicas, consistindo na técnica de substituição da medula Óssea doente por uma medula saudável.⁵

Os protocolos de tratamentos para as doenças malignas tem tido um aprimoramento nos últimos anos com o melhor manejo e o aparecimento de novas drogas determinando assim um aumento nas taxas de cura nestes pacientes.

Entretanto a imunossupressão causada pelo uso destas drogas ainda tornam os pacientes extremamente suscetíveis as complicações.

Segundo Hamerschlak,⁶ o tratamento quimioterápico pode trazer muitos efeitos colaterais a estes pacientes. Os efeitos colaterais dependem do quimioterápico a ser utilizado, sendo os mais importantes: náuseas, vômitos, diarréia, alopecia, anemia, plaquetopenia, mucosite, hemorragia, cardiotoxicidade, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e infecções devido à neutropenia.

A neutropenia é definida como um decréscimo absoluto de neutrófilos(contagem abaixo de 500 cel/mm³). As complicações clínicas surgem geralmente com contagens de neutrófilos abaixo de 500cel/mm³, sendo que as infecções bacterianas são as mais graves e prováveis de acontecerem com este número de contagem.⁶

Souza e Rego demonstraram que a causa mais frequente de complicações e morte relacionados ao tratamento de pacientes em quimioterapia é a infecção.⁷ Moreau et al. correlacionou a utilidade de um escore de mielotoxicidade de cada droga à duração posterior ao ciclo quimioterápico e a duração da neutropenia.⁸ Perin et al.² determina em seus estudos que a maioria dos germes isolados em adultos são bacilos *gram*-negativos.

Também cabe ressaltar que as crianças e adolescentes pós-quimioterapia também são suscetíveis a infecções. Gabe et al. descreveu em seus estudos os

principais eventos infecciosos oportunistas em crianças e adolescentes, destacando que o mais frequente foi a pneumonia.⁹ Sendo assim, identificar o perfil epidemiológico das infecções oportunistas pode indicar medidas profiláticas.

Contemporaneamente, o Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) tem sido uma modalidade de terapêutica que vem sendo gradativamente mais utilizada como forma de tratamento para doenças onco-hematológicas. Naoum et al. relatou que as infecções bacterianas continuam sendo uma das principais causas de morbi-mortalidade nos pacientes submetidos a Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas.¹⁰

Assim, podemos destacar que os germes *gram*-negativos são os maiores causadores de infecções em pacientes hematológicos.^{2,9,11} Além dos achados microbiológicos, outros fatores parecem ter influência nas complicações infecciosas na neutropenia.¹²

As condições clínicas prévias e o fator econômico têm influência nas complicações infecciosas.¹³ Cabe ressaltar que uma avaliação prévia clínica detalhada deve ser obtida através uma anamnese completa, história de doenças prévias ou comorbidades. Também cabe destacar que a infecção durante a neutropenia, associada ao fator econômico, vem sendo pouco estudada. Sabemos que indivíduos de menores condições econômicas apresentam maiores taxas de mortalidade.¹⁴

Estudos revelam que no TCTH o menor poder econômico relaciona-se a uma redução de sobrevida nestes pacientes.^{13,15} Entretanto, não há uma padronização que estabeleça critérios confiáveis acerca do nível sócio econômico dos indivíduos e/ou famílias. A literatura atual carece de estudos que evidenciem a relação entre os fatores prévios como a história clínica do paciente, tipo de tratamento e condições

econômicas que mostrem a correlação com o desenvolvimento de complicações infecciosas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia em altas doses tem sido o tratamento de escolha para várias patologias onco-hematológicas. O primeiro quimioterápico a ser utilizado foi o gás de mostarda, nas duas Guerras Mundiais, como arma química. Os soldados após serem expostos a esta substância observou-se que desenvolviam hipoplasia medular linfóide. A partir disto começou-se a utilizá-lo no tratamento de Linfomas. Atualmente com o avanço crescente dos estudos na área das drogas quimioterápicas tem-se avançado no tratamento do câncer.

A sobrevida dos pacientes com doenças malignas tem aumentado nos últimos anos.

Ferreira et al.¹⁶ analisou os principais efeitos colaterais apresentados por 13 pessoas adultas, com vários tipos de cânceres submetidas a tratamento quimioterápico ressaltando a náusea, anorexia, xerostomia, alopecia, constipação, pele descorada e mucosite. Em 2010, Costa et al.¹⁷ estudou a cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos ressaltando o caráter eventualmente irreversível da disfunção miocárdica e que seu tratamento independe do agente associado à indução da lesão. A imunossupressão severa causada pelas drogas quimioterápicas deixam o paciente sujeito a complicações que podem levar a mortalidade.¹⁸

Em estudo exploratório Cicogna et al.¹⁹ analisou crianças e adolescentes com câncer .avaliando 10 pacientes em diferentes momentos da quimioterapia. O estudo permitiu compreender que a quimioterapia é lembrada principalmente por seus efeitos colaterais e acompanhada pelo de sofrimento.

2.2 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS (TCTH)

Cientistas italianos em meados do século 19 concluíram que a medula óssea era fonte das células sanguíneas. No século seguinte formularam a hipótese de que um pequeno número de células da medula poderia ser responsável pela formação de todas as células do sangue. A partir deste momento começaram a chamá-las de “Células tronco ou precursoras”. As tentativas de utilização de células da medula óssea de um indivíduo saudável para restaurar a medula de um indivíduo doente já acontecem há mais de 60 anos.²⁰

Em 1891, Brown-Sequard realizou o primeiro transplante de medula óssea quando administrou um extrato de medula óssea por via oral em pacientes portadores de anemia perniciosa e linfadenoma. Em 1937, Schretzenmayr injetou medula óssea via intramuscular. O primeiro registro de infusão intravenosa foi em 1939, quando uma mulher com anemia aplásica recebeu medula de seu irmão.⁵

Após a segunda Guerra Mundial os estudos se intensificaram devido a radiação que os soldados sofreram causando falência medular, isto levou os pesquisadores a utilizar infusão intravenosa de medula óssea em pacientes portadores de anemia aplásica e falência medular. Nos meados da década de 50 alguns estudos já mostravam a injeção de medula óssea protegia animais de doses letais de irradiação.²¹ Em meados dos anos dos anos 50 médicos franceses tratavam trabalhadores expostos a radiação com transplante de medula óssea e havia de fato uma pega temporária, mas que trazia complicações importantes comprometendo o procedimento a longo prazo. A partir dos anos 60 passaram a ser realizados entre irmãos HLA compatíveis (antígenos leucocitários humanos).

O TCTH pode ser classificado em TCTH autólogo, Singênico, Alogênico aparentado e Alogênico não aparentado. Em relação a fonte de células, podemos obter-las no autólogo da medula óssea ou sangue periférico do próprio paciente e no TCTH alogênico podem ser obtidas da medula óssea, do sangue periférico ou de cordão umbilical de um doador consanguíneo ou não.²²

No Brasil, os estudos iniciais foram realizados por Dr Pasquini e sua equipe no Hospital de Clínicas em Curitiba (PR) em 1979. Em 1987, no Hospital Sirio-Libanês, Machado et al.²³ realizaram o primeiro transplante autólogo em criança portadora de tumor sólido.

Em 2011, foram realizados no Brasil 708 TCTH alogênicos e 1029 autólogos entre os 46 centros de Transplante de Medula Óssea.²⁴

No Brasil, o número de transplantes vem crescendo consideravelmente nos últimos anos, devido ao desenvolvimento de novas técnicas e a alta qualidade das equipes transplantadoras.

2.2.1 TCTH Autólogo

No TCTH autólogo, as células são obtidas do próprio paciente e reinfundidas após a aplicação de QT em altas doses. Esta QT pode estar associada ou não a RDT. Atualmente as indicações para este modalidade de tratamento são Linfoma não-Hodgkin, recidivado ou agressivo, Mieloma Múltiplo, Linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário ao tratamento convencional e os tumores de células germinativas avançados e recidivados. Os pacientes passíveis de receberem este tipo de tratamento podem ter até 75 anos de idade, tendo boas condições de saúde,

e se estiverem com suas funções cardíacas, hepática, pulmonar e renal em boas condições.²⁵

2.2.2 TCTH Alogênio

No TCTH alogênico as células são obtidas de um doador histocompatível e infundidas no paciente. Este doador pode ser aparentado ou não aparentado. Doações entre não aparentados é possível através dos bancos de Medula Óssea e Bancos de Cordão. Este procedimento que tem por finalidade reconstruir a medula óssea com células do enxerto, isto é, com células saudáveis livre das alterações neoplásicas está indicado no tratamento das patologias como Leucemia Mielóide Aguda (LMA), Leucemia Mielóide Crônica (LMC), Anemia Aplásica, Imunodeficiências e outras.²⁵

No TCTH Alogênico Aparentado geralmente de um doador irmão, a compatibilidade é testada através de exames laboratoriais de sangue que examinam os antígenos de superfície dos leucócitos, chamado HLA (*Human Leucocytes Antigens*) que identificam o tipo de tecido do receptor e do doador, para determinar o grau de compatibilidade. A possibilidade de ter um irmão compatível é de 25%.

No TCTH Alogênico não Aparentado, são realizados quando não existe um doador compatível na família. Doação entre não aparentados é possível através dos Bancos de Medula Óssea e Bancos de Cordão. O sucesso do transplante depende da compatibilidade do doador e receptor. As chances de encontrar um doador compatível na população em geral é de um em cada 100.000.²³

Em todas as modalidades de TCTH chama-se de condicionamento a aplicação de elevadas doses de drogas mieloabaltivas, nos transplantes

mieloablativos ou imunossupressoras nos transplantes não mieloablativos ou de intensidade reduzida. Este último condicionamento é utilizado apenas nos TCTH alogênicos (Apêndice 5).

2.3 NEUTROPENIA

A neutropenia é a fase pós quimioterapia ou condicionamento, que é definida como um decréscimo absoluto de neutrófilos (contagem abaixo de $1000\text{cel}/\text{mm}^3$). As complicações clínicas surgem geralmente com contagens de neutrófilos abaixo de $500\text{cel}/\text{mm}^3$.

Neste período os pacientes necessitam estar em um ambiente hospitalar, pois apresentaram alto risco de infecções. Sendo que os principais fatores de risco para desenvolvimento de infecções são a quebra da barreira mucocutânea, que favorecem o aparecimento de infecções por bactérias, fungos e vírus.^{26(apêndice 4)}

Hakim et al.²⁷ avaliou o curso clínico e evolução de neutropenia febril em crianças com câncer nos EUA. Ray-Coquard et al.²⁸ avaliaram o risco de neutropenia febril em pacientes submetidos a quimioterapia, independentemente do tipo e das doses administradas, levando em consideração também os fatores de risco para cada paciente. Em um total dos 950 pacientes, 92 (9,7%) apresentaram neutropenia febril e os fatores de risco associados significativos foram quimioterapia em altas doses ($p 0,003$), tipo de tumor e sexo feminino.

O estudo de Nirenberg et al.²⁹, em extensa revisão de neutropenia induzida por quimioterapia avaliando dose, complicações, custos relacionados a internação e estratégias de tratamento, mostrou que CIN é um problema sério e global que afeta doentes, famílias e sistema de saúde. Os autores concluíram que enfermeiros de

oncologia precisam analisar suas práticas, gerenciar e educar pacientes e familiares sobre os cuidados durante a neutropenia.

2.4 COMPLICAÇÕES

2.4.1 Complicações Infeciosas

As infecções são as principais causa de morte em pacientes submetidos a QT e TCTH, devido neutropenia ou a defeitos complexos em seu sistema de defesa devido a doença de base. Os principais sítios de infecção são: orofaringe, pulmões, trato gastrointestinal, pele e cateteres. Na última década, a área de maior avanço que repercutiu diretamente na morbidade e mortalidade em TCTH foi a profilaxia e controle das infecções (Apêndice 4).^{25,30}

2.4.2 Infecções Bacterianas

As infecções bacterianas são comuns em pacientes imunocomprometidos submetidos a QT em altas doses e TCTH, em estudo de Ram et al.³¹ foi relatado que em pacientes com câncer hematológicos pós QT em 47% foram detectados germes *gram*-positivos e em 30% germes *gram*-negativos. O predomínio de germes *gram*-positivos foi atribuído à utilização de cateteres venosos centrais. Cordonnier et al.³² avaliou o risco de adquirir infecções *gram*-positivas em pacientes neutropênicos. Foram avaliados 513 indivíduos, com uma prevalência de *gram*-positivos meningocócicos de 21%, 14% estafilococos e 7,8% de estreptococos. A taxa do

aumento de mortalidade foi atribuída a infecções *gram*-positivas, a alta dose de citarabina e a presença de cateter venoso central.

Em estudo realizado por Legrand et al.³³ na UTI de um hospital de ensino com 428 pacientes com câncer que tiveram choque séptico ou sepse grave, (35,7% LMA, 31,7% Linfomas e 16,5% tumores sólidos). Destes, 237 (55,5%) dos indivíduos apresentaram infecção documentada, 141 (32,9 %) infecção clinicamente documentada e 50 (11,9%) febre de origem desconhecida.

2.4.3 Infecções Fúngicas

As infecções fúngicas são uma das principais complicações em pacientes submetidos a QT e TCTH, sendo causa de alta mortalidade nestes pacientes e de difícil identificação no seu estágio inicial o que resulta em indicação de terapia antifúngica empírica em pacientes neutropênicos que não respondem a antibióticos de amplo espectro. A principal fonte de contaminação, no caso dos fungos filamentosos, se dá por meio de disseminação de esporos por via aérea.²³ Antes da utilização sistemática de profilaxia, a infecção fúngica mais comum era a Candidemia. Dentre as espécies podemos citar a *C. Albicans* e não *Albicans* (*C. parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.glabrata*, *C Krusei*). Atualmente principal causadora de óbito em pacientes neutropênicos é a aspergilose invasiva, sendo as espécies mais comuns o *A. Fumigatus* e o *A. Flavus*. Para diminuição do risco de infecção fúngica, para profilaxia medicamentosa se recomenda que os TCTH sejam realizados em unidades com ambientes com filtro High-Efficiency Particulate Air filter (HEPA).²⁵

2.4.4 Infecções Virais

As infecções virais mais comuns em pacientes neutrôpenicos durante a internação são Herpes simples e vírus respiratórios. A adoção de cuidados de isolamento são fundamentais para prevenção da propagação destas infecções. Os vírus respiratórios mais comuns são: Sincial respiratório, influenza, parainfluenza e rinovírus que podem resultar, na metade dos casos com elevada mortalidade. O cuidado com familiares e profissionais da saúde que mantém contato com estes pacientes é de fundamental importância na prevenção do contágio, e está indicado manter estes indivíduos com sintomas clínicos de infecção respiratória afastados do paciente e do local de tratamento.^{23,26}

2.5 COMPLICAÇÕES NÃO INFECCIOSAS

2.5.1 Complicações Pulmonares

As complicações pulmonares decorrentes das altas doses de quimioterápicos geralmente é comum em pacientes submetidos a QT em altas doses, seu curso é potencialmente fatal. A fisiopatologia das lesões não é claramente conhecida, mas sabe-se que a quimioterapia associada a RDT torácica concomitante ou sequencialmente, pode causar toxicidade pulmonar. Alguns fatores como doenças pulmonares prévias, idade avançada, tabagismo e drogas como a ciclofosfamida, bussulfano e carmustina que estão associadas à fibrose pulmonar.²⁵

Nos pacientes submetidos a TCTH a complicação frequente é a Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) pulmonar (40 a 60% dos pacientes). A DECH

resulta do reconhecimento pelos linfócitos T do doador de antígenos existentes nas células do receptor. Fatores como idade avançada, tipo de regime de condicionamento, tabagismo, doença pulmonar prévia, doença veno-oclusiva hepática, entre outros são os maiores fatores responsáveis pela DECH.^{23,34}

2.5.2 Complicações Cardiológicas

As complicações cardíacas podem ser agudas ou subagudas. Possui uma incidência que pode variar de 2% a 43% e uma mortalidade de aproximadamente de 5%. As complicações mais frequentes são arritmias, pericardite hemorrágica, alterações da repolarização e insuficiência cardíaca congestiva. Muitos pacientes desenvolvem cardiomiopatias devido a utilização de antraciclinas que são quimioterápicos com alto potencial cardiotoxico. A cardiotoxicidade pode ser induzida ou potencializada pela radioterapia em região torácica e está ligada à doença cardíaca prévia.¹⁷

2.5.3 Complicações Renais

Em torno de 5% dos pacientes submetidos a TCTH e QT em altas doses apresentam efeitos nefrotóxicos.²⁵ As principais drogas relacionadas à lesão renal são a cisplatina, carboplatina, ciclofosfamida e ifosfamida. Um efeito tardio da radiação corporal total é a nefrite que pode ocorrer meses após a QT. Atenção deve ser dada para o uso racional das drogas nefrotóxicas. O tratamento adequado é uma rigorosa hidratação e manutenção eletrolítica.

2.5.4 Complicações Neurológicas

Podem ocorrer quando administradas altas doses de bussulfano, citarabina e carmustina. Deve-se ter atenção aos sinais de cefaléia, tremores, agitação, confusão mental, diminuição da acuidade visual e perda de memória. Encefalopatas agudas e síndromes cerebelares são complicações sérias que ocorrem raramente. O uso mais frequente de cisplatina, placlitaxel e protocolos de altas doses tem aumentado o índice de neuropatia periférica. A combinação de irradiação e QT em altas doses, sobretudo o metrotexato, a nitrosureia e a citarabina podem exercer um efeito sinérgico nas estruturas cerebrais normais causando um dano permanente na substância branca com conseqüente leucoencefalopatia necrotisante. O resultado é um quadro de demência progressiva e disfunções variadas.^{19,25} Felizmente, e com a utilização de medidas profiláticas estas são complicações raras.

2.5.5 Complicações Gastrointestinais

MUCOSITE

A mucosite é uma das complicações mais frequentes em pacientes submetidos a QT em altas doses, RDT e ou TCTH. Essa alteração caracteriza-se por atrofia epitelial, edema, eritema e pelo surgimento de ulcerações, que podem acometer não só a cavidade oral, mas todo o sistema gastrointestinal. Na mucosa oral, as áreas mais afetadas são assoalho da boca, borda lateral da língua, mucosa jugal e palato mole.³⁵

O mecanismo pelo qual as drogas quimioterápicas atuam na mucosa não estão bem esclarecidos. Sabe-se que as drogas citotóxicas atuam em células em

proliferação, como as presentes nas mucosas. Combinações de várias drogas podem potencializar os efeitos citotóxicos. Na RDT as lesões são causadas pelas radiações ionizantes nas células germinativas da mucosa que são de alta capacidade mitótica. Os efeitos da RDT na mucosa começam a partir da segunda semana após o tratamento.³⁶

A alteração da mucosa oral oportuniza a entrada de bactérias e outros patógenos. Infecções orais pré-existentes podem agudizar durante a imunossupressão aumentando as chances de sepse. Uma inadequada higienização da cavidade oral é outro fator que favorece as infecções local e sistêmica e compromete o tratamento aumentando o período de internação hospitalar.³⁷

Existem várias classificações utilizadas para graduação da gravidade da mucosite e para avaliar a incidência e escolher o tratamento adequado, como a Radiation Therapy Oncology Group, a Eastern Consortium for Cancer Nursing Research e da Organização Mundial da Saúde, esta última utilizada em nosso centro.

Em relação a prevenção e ao tratamento, muitos estudos tem sido realizados, mas nenhum mostrou-se totalmente eficaz. Ensaio clínicos envolvendo fatores de crescimento,^{38,39} antibióticos,^{38,40,41} medidas locais de higiene bucal^{38,42} e laser de baixa intensidade^{39,43} tem sido testados. Com aumento da toxicidade das drogas quimioterápicas a mucosite é uma intercorrência frequente, que torna o seu controle uma prioridade para os hematologistas.

2.5.6 Condições Clínicas

Indicar fatores clínicos pré-existentes que são preditores de mortalidade em pacientes submetidos a QT em altas doses e TCTH durante o tratamento é de suma

importância e pode determinar o desfecho infecção durante a internação destes pacientes.

Matos⁴⁴ avaliou os principais fatores que podem apresentar influência sobre a sobrevida dos pacientes em programa crônico de hemodiálise em um hospital privado do Brasil e mostrou que a estratificação de pacientes quanto a presença de gravidade de suas comorbidades permite avaliar os pacientes quanto ao risco de óbito e de outros desfechos, como internações e custo, assim como também possibilita adequar e otimizar o tratamento.

No TCTH, as condições clínicas pré-transplante devem ser bem avaliadas antes da internação visando a segurança na realização do tratamento e proporcionando maior segurança ao paciente. A avaliação do estado imunológico do receptor auxilia na definição do risco da infecção primária reativar durante a internação. Da mesma forma a detecção de doenças primárias auxilia a estabelecer condutas de vigilância ou medidas profiláticas no intuito de minimizar as complicações durante o internamento.²⁶

Os modelos de prognósticos em pacientes oncológicos são de fundamental importância na predição de mortalidade nestes indivíduos. Introdução de modelos como: Modelo de probabilidade de mortalidade (MPM), Pontuação Fisiológica Aguda (SAPS) e Fisiologia Aguda e crônica saúde e avaliação (SAPS II), foram desenvolvidos para quantificar a gravidade da doença e a probabilidade de sobrevida em dos pacientes em terapia intensiva. Para pacientes oncológicos, alguns modelos utilizados são Índice Comorbidade Charlson (ICC) Sorrow, International Prognostic Scoring System (IPSS);⁴⁵ European Group for Blood e Marrow Transplantation (EBMT).⁴⁶

Den Boer et al.⁴⁷ realizaram uma análise dos desempenhos dos modelos de prognósticos gerais e modelos específicos para pacientes com câncer para prever risco de mortalidade de pacientes com câncer em UTI. Ambos os modelos prognósticos, gerais e específicos de oncologia, podem identificar subgrupos de pacientes com risco muito elevado de mortalidade.

O risco de morte em TCTH é multifatorial e envolve fatores extrínsecos relacionados a doença, condições clínicas e complicações infecciosas prévias. O maior risco de morte ocorre após o condicionamento durante a fase de neutropenia prolongada, onde há quebra da barreira mucocutânea e presença de cateter venoso central. Mendes et al.⁴⁸ analisaram a incidência de fatores de risco para infecções em 429 pacientes submetidos a TCTH, detectando, em análise multivariada, a idade, infecção documentada, infecção fúngica e leucemias como fatores de risco independentes para mortalidade.

Pollack et al.⁴⁹ estudaram 63 pacientes portadores de LNH submetidos a TCTH, avaliando fatores associados a morbidades. O fator mais fortemente associado com a sobrevida global foi a QT prévia ao transplante e as comorbidades demonstraram uma forte associação com taxa de mortalidade relacionada ao tratamento.

A utilização de índices de comorbidades facilitou a decisão de fazer o tratamento e o desenho do percurso clínico destes pacientes. Portanto, tornou-se necessário começar a aprender sobre os impactos das múltiplas comorbidades sobre os resultados pós TCTH.

Vários índices de comorbidades foram introduzidos como maneira de classificar os impactos das diferentes comorbidades sobre a doença. O Charlson Índice de Comorbidade (ICC) tem sido amplamente utilizado na previsão de riscos

em pacientes com tumores sólidos. Recentemente, o mesmo foi aplicado em pacientes com doenças hematológicas malignas e previu com sucesso os riscos de mortalidade em pacientes que receberam TCTH não relacionado.⁵⁰

Em outro estudo Sorrow et al.⁵¹, avaliou 1055 pacientes com diferentes doenças hematológicas que receberam TCTH alogênico pós QT mieloblástica (N (n=5249) e (n=5761) não mieloblástica, considerando que comorbidade é definido como qualquer evento clínico que já exista no decorso de um paciente com determinada patologia. Os autores concluíram que uma avaliação mais precisa de comorbidades no momento do TCTH é uma ferramenta útil e sensível na previsão de resultados em pacientes com doenças malignas, tanto no cenário do TCTH Autólogo quanto do Alogênico.

2.5.7 Perfil Econômico

Assim como as condições clínicas, o fator socioeconômico parece influenciar os desfechos em pacientes nas diferentes doenças. As populações mais pobres apresentam maiores taxas de mortalidade. Estima-se que o crescimento econômico está intimamente ligado a duas variáveis explicativas que são os anos de estudos dos indivíduos com 25 anos ou mais e estar empregado. Assim, o crescimento econômico deve ser explicado pelo aumento da educação e pela geração de novos empregos.⁵²

No Brasil não temos um critério que padronize o status sócio econômico dos indivíduos. O que foi criado é um questionário onde existe um sistema de pontuação atribuídos a itens de consumo. Esta padronização permite comparar resultados de pesquisa realizadas em locais diferentes, por empresas diferentes, em períodos diferentes. Embora exista itens de natureza social, como grau de escolaridade, por

exemplo, os itens do critério são utilizados somente como indicadores da capacidade de consumo. Não há pretensão de atribuir a ele caráter sociológico (Anexo 2).⁵³

Neste contexto estudos sugerem uma relação entre status econômico e sobrevida em pacientes acometidos por doenças. Azambuja⁵⁴ avaliou o impacto econômico das doenças cardiovasculares, onde foi avaliado os custos de hospitalização, do atendimento ambulatorial e perda de renda devido a doença. Aproximadamente dois milhões de casos de doenças cardiovasculares (DCV) foram relatados no Brasil, o que representa 5,2 % da população acima de 35 anos de idade. O custo anual foi de pelo menos 30,8 bilhões. Isto correspondeu a R\$ 500,00 per capita e R\$ 9.400,00 por paciente. Os autores concluíram que quanto mais a população envelhece maior é a prevalência de casos graves. Bassenesi et al.⁵⁵ concluíram que as perspectivas econômica (doença causando empobrecimento) e a social (pobreza causando adoecimento) tem sido motivo de preocupação. Para investigar a relação entre mortalidade precoce Doença Cardio Vascular (DCV) e Status Sócio Econômico (SES) na cidade de Porto Alegre (POA), foi realizada uma análise associando mortalidade por DCV aos 45-64 anos de idade e condições SES de 73 bairros de POA. O RR e a fração do risco atribuível (RA) as desigualdades entre os bairros agrupados em 4 estratos SES foram estimados. Os resultados mostraram que a mortalidade precoce por doenças cardiovasculares foi 2,6 vezes maior nos bairros classificados no pior comparado ao melhor de 4 estratos. Entre os bairros extremos ,o RR chegou a 3,3 para as DCV.⁵⁵

Jembere et al.⁵⁶ mostraram que também nas doenças malignas, o SES esta correlacionado com a sobrevida em um estudo de coorte entre 1990 e 2009 incluindo pacientes com diagnóstico de carcinoma hepatocelular (HCC) no Registro

Câncer de Ontário – Canadá. A sobrevida média para o menor SES foi 8,5 meses comparado com 8,8 meses para o maior grupo de SES. Ajustando a idade e sexo o modelo proporcional de risco mostrou diferença estatisticamente significativa na sobrevida entre os grupos de nível SES mais elevado e mais baixo, com razão de risco de 0,905 (intervalo de 95% confiança, 0,821;0,998). Este estudo reflete a falta de acesso aos cuidados do grupo de baixo nível SES revelando inequidades no sistema de saúde canadense.

As desigualdades sócio-econômicas na sobrevida do câncer também têm sido relatadas em muitos países desenvolvidos. Yu et al.¹⁵ avaliaram o impacto do status sócio-econômico na sobrevida do câncer na Austrália. Foram avaliados pacientes com os principais 13 tipos de câncer durante 1992 a 2001. O efeito da SES foi estimado para cada tipo de câncer individual e todos os 13 cânceres combinados em análise multivariada. Houve variações altamente significativas na sobrevida entre os grupos SES para quatro tipos de câncer: estômago, pulmão, fígado e mama. Os pacientes de níveis SES inferiores tinha 10-20 % maior risco de mortalidade do que aqueles de níveis SES mais elevados.

Por outro lado, Kroll et al.⁵⁷ realizaram um estudo examinando os registros Nacional de Tumores na infância na Inglaterra e no país de Gales durante 1976-2005. Foram elegíveis todas as crianças com Leucemia (N11940) e foram agrupadas por ano de diagnóstico em décadas 1981, 1991, 2001 (N3748, 3922, 4270, respectivamente). O SES utilizado foi os dos censos realizados em cada década. Medido pelo quintil criança ponderada do índice de Carstairs . Utilizando a regressão de Poisson a relação de taxa ajustada por idade por diminuição no quintil SES foi de 0,96 em em 1976-1985, 0,97 em 1986-1995 e 0,97 em 1996-2005.

2.6 MÉTODO

Trata-se de um estudo quantitativo. A identificação da fonte de referência bibliográfica foi através de consulta em bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System on Line (MEDLINE), Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Biblioteca Cocharane e Scientific Eletronic Library on Line (SciELO).^{58,59} A coleta de dados foi realizada no HCPA, com pacientes internados na UAP no período de abril de 2011 a maio de 2012. Os dados foram coletados através de avaliação clínica diária e análise de prontuário eletrônico. Os dados foram armazenados em planilha Excel e após transferidos para o SPSS 17.0.

2.6.1 Desenho

Estudo de coorte prospectivo, análise quantitativa.

2.6.2 Cálculo da Amostra

Para que seja possível detectar uma diferença de no mínimo 30 pontos percentuais considerando uma prevalência de infecções bacterianas de 52% conforme estudo de Naoum¹⁰, Gabe⁹ e entre pacientes de classes econômicas mais altas (A,B,C) versus as classes econômicas mais baixas (D,E) segundo Silla¹³, serão necessários 88 pacientes, com poder de 80% e nível de significância de 0,05.

2.6.3 Pacientes

Critério inclusão: Pacientes que internassem de Abril 2011 a Maio de 2012:

- a) de ambos os sexos;
- b) idade de 0 a 60 anos;
- c) pacientes com tumores hematológicos, doenças auto-imunes e genéticas;
- d) pacientes que internam para TCTH;
- e) pacientes em protocolo de quimioterapia em qualquer ciclo da QT.

Critérios de exclusão: Pacientes que já tenham participado do estudo em ciclo anterior de QT.

2.6.4 Coleta de Dados

Os dados foram coletados pela autora. Após a assinatura do termo de consentimento informado o paciente foi incluído no estudo. A Ficha de Avaliação Econômica (Apêndice 1), conforme Critério Classificação Econômica Brasil 2008 (Anexo 2), e Ficha de Avaliação Clínica Inicial (Apêndice 2) foram preenchidas no momento da inclusão do paciente no estudo. Durante a internação os pacientes foram acompanhados através de Ficha Acompanhamento Internação (Apêndice 3).até o momento da alta hospitalar.

Estes instrumentos eram estruturados da seguinte forma: o de perfil econômico conforme modelo do Critério Padrão de Classificação Econômica Brasil (Anexo 2)⁵³ consiste em perguntas sobre posse de bens de consumo, nível de escolaridade do chefe da família e classificação de classe social conforme corte do critério Brasil. O perfil clínico do paciente foi avaliado por meio de questionário

contendo perguntas que analisavam fatores como idade, sexo, patologia, doenças prévias, profissão e dados do exame físico completo. Outro instrumento de avaliação foi o de acompanhamento diário do paciente, onde os dados coletados foram: tempo de internação, tipo de cateter, tempo de uso de cateter, grau de mucosite, tempo de neutropenia, exames laboratoriais (hemograma completo, hemocultura, urocultura, PCR, Galactomanana) e radiológicos (RX e tomografias). (Apêndice 3). Esta análise incluiu pacientes consecutivos. Assim que internavam na UAP, eram convidados a participarem do estudo. Os participantes foram acompanhados diariamente durante a internação. Dos 89 pacientes 2 pacientes foram a óbito durante a internação. O registro dos dados era realizado diariamente através de exame físico do paciente e/ou análise do prontuário eletrônico. As patologias de base de cada paciente foram conforme o CID e computadas conforme Tabela 1. As comorbidades foram classificadas segundo a escala *Adult Comorbity Evalution* (adaptada) conforme ficha de avaliação clínica inicial (Anexo 3). Grau de mucosite foi classificado conforme classificação da OMS, obtida conforme registro médico no prontuário eletrônico. Para cálculo de tempo de neutropenia foi considerado início o 1º dia com leucócitos abaixo de 1000 mm³, e o fim quando paciente apresentou por 3 dias consecutivos leucócitos acima de 1000 mm³. O tipo de tratamento foi conforme indicação da equipe médica. Em relação a QT prévia ou não, este dado foi adquirido no prontuário eletrônico do paciente. A presença de dentes sépticos foi registrado durante avaliação inicial do paciente na data da internação. Os dados relativos a infecções foram coletados através das coletas de uroculturas, swabs, exames radiológicos e hemoculturas conforme rotina da instituição (Anexo 4). O dado intercorrência clínica foi adquirida conforme registro médico no prontuário eletrônico.

Todas variáveis foram registradas nas fichas de avaliações e posteriormente computadas em planilha Excel e transferidas para o programa SPSS 17.

2.6.5 Variáveis Analisadas

- a) idade;
- b) sexo;
- c) comorbidades;
- d) status econômico;
- e) patologia de base;
- f) tipo de tratamento;
- g) tempo de internação;
- h) grau de mucosite;
- i) principais infecções;
- j) intercorrências clínicas;
- k) tipo de cateter;
- l) tempo de cateter;
- m) tempo de neutropenia.

3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas foram descritas por mediana e amplitude interquartílica, devido à assimetria dos dados. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas.

Para análise dos fatores de risco em relação à incidência de infecção, a análise de Regressão de Poisson univariada e multivariada foi aplicada. O critério para a entrada da variável no modelo multivariado foi de que apresentasse um valor $p < 0,20$ na análise univariada. O nível de significância estatística considerado foi de 5% ($p \leq 0,05$) e a análise dos dados foi realizada utilizando o software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 17.0.

3.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi projetado de acordo com as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos (Resolução 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde).⁶⁰

Os pacientes do presente estudo não foram submetidos a nenhum procedimento que pudessem colocar em risco sua saúde. Os participantes da pesquisa ou seus responsáveis/representantes legais no caso de serem menores de 18 anos, foram informados a respeito do resultado da pesquisa que servirão de diretrizes para melhor assistência estes pacientes.

Estes participantes bem como seus responsáveis, no caso de menores de 18 anos, foram informados dos riscos e benefícios através do Termo de Consentimento

Livre Esclarecido-Paciente (Apêndice 6) e o Termo de Consentimento Livre Esclarecido- Responsável para menores de 18 anos (Apêndice 7).

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do grupo de pesquisa e pesquisa do Hospital de Clícas de Porto Alegre sob o número de projeto 100-551.

4 JUSTIFICATIVA

Pacientes em protocolo quimioterápico e/ou TCTH apresentam neutropenia severa devido tratamento. O risco de neutropenia febril não depende somente das doses de quimioterápicos utilizados,²⁸ mas também dependem das condições clínicas prévias e do fator econômico, que têm influência nas complicações infecciosas. Realizar uma avaliação clínica detalhada através uma anamnese completa e história de doenças prévias é de grande auxílio na prevenção de complicações infecciosas durante a NF. Cabe ressaltar que a infecção durante a neutropenia, associada ao fator econômico, vem sendo pouco estudada por pesquisadores, pois há uma falta de padronização que estabeleça critérios confiáveis acerca do nível econômico dos indivíduos e/ou famílias.

Portanto, evidenciar a relação entre os fatores prévios, como a história clínica do paciente, tipo de tratamento e condições econômicas que demonstrem a correlação com o desenvolvimento de complicações infecciosas durante o tratamento quimioterápico e TCTH, é essencial para que se possa instalar medidas para prevenção de complicações que permitam minimizar a morbidade e mortalidade dos pacientes submetidos a quimioterapia e TCTH em nossa instituição.

5 OBJETIVO

5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar o impacto das características clínicas e condições econômicas com o desenvolvimento de complicações infecciosas em pacientes onco-hematológicos durante o tratamento.

5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- a) Descrever as características demográficas dos pacientes;
- b) Descrever principais patologias;
- c) Descrever a presença de comorbidades;
- d) Descrever tipo tratamento realizado

6 REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2009 [acesso 2012 Jun 10]. Disponível em: [www.inca.gov.br/Incidencia do Câncer no Brasil/Estimativa 2010](http://www.inca.gov.br/Incidencia%20do%20Cancer%20no%20Brasil/Estimativa%202010).
2. Perin C, Faulhaber G, Santo RP, Selligman B, Silla LM. Epidemiologia e perfil de sensibilidade dos germes isolados de hemoculturas de pacientes com neutropenia febril. Rev HCPA & Fac Med Univ Fed Rio Gd do Sul. 2006 Apr;26(1):27-32.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2011 [acesso 2012 Jun 10]. Disponível em: [www.inca.gov.br/Incidencia do Câncer no Brasil/Estimativa 2012](http://www.inca.gov.br/Incidencia%20do%20Cancer%20no%20Brasil/Estimativa%202012).
4. Centro de Oncologia do Paraná. Efeitos colaterais da radioterapia [Internet]. Curitiba: Centro de Oncologia do Paraná; 2011 [acesso 2012 Jun 10]. Disponível em: <http://centrodeoncologia.com/2011/03/10/efeitos-colaterais-da-radioterapia/>.
5. Bonassa EMA, Santana TR. Enfermagem em terapêutica oncológica. 3. ed. São Paulo: Atheneu; 2005.
6. Hamerschlak N, coordenador. Manual de Hematologia: programa integrado de Hematologia e transplante de medula óssea. Barueri: Manole; 2010.
7. Souza DLCF, Rego EM. Tratamento das infecções em pacientes com pancitopenia secundária e tratamento citorrredutor. Medicina (Ribeirão Preto). 2003 Apr-Dec;36(2/4):446-52.
8. Moreau M, Klastersky J, Schwarzbald A, Muanza F, Georgala A, Aoun M, et al. A general chemotherapy mielotoxicity score to predict febrile neutropenia in hematological malignancies. Ann Oncol. 2009 Mar;20(3):513-9.

9. Gabe C, Almeida DR, Siqueira LO. Avaliação de eventos infecciosos oportunistas em crianças portadoras de leucemias. Rev Bras Hematol Hemoter. 2009 Mar-Apr;31(2): 74-79.
10. Naoum FA, Martins LTV, Castro NS, Barros JC, Chiatone CS. Perfil microbiológico dos pacientes nos primeiros trinta dias pós transplante de medula óssea do Serviço de Transplantes da Santa Casa de São Paulo. Rev Bras Hematol Hemoter. 2002 Apr-Jun;24(2):91-6.
11. Nucci MLM. Infection in multiple myeloma. Rev Bras Hematol Hemoter. 2009;31(Suppl 2):32-4.
12. Costa SF. Por que os Gram-negativos ainda predominam como causa de infecção bacteriana nos pacientes hematológicos no Brasil. Rev Bras Hematol Hemoter. 2009;3(2):60-1.
13. Silla L, Fischer GB, Paz A, Daudt LE, Mitto I, Katz B, et al. Patient Socioeconomic Status as Prognostic Factor For Allo-SCT. Bone Marrow Transplant. 2009 Apr;43(7):571-7.
14. Kent EE, Morris RA, Largent JA, Ziogas A, Sender LS, Anton-Culver H. Socioeconomic impacts on survival differ by race/ethnicity among adolescents and young adults with Non-Hodgkin's Lymphoma. J Cancer Epidemiol. 2010;2010:824691.
15. Yu XQ, O'Connell DL, Gibberd RW, Armstrong BK. Assessing the impact of socio-economic status on cancer survival in New South Wales, Australia 1996-2001. Cancer Causes Control. 2008 Dec;19(10):1383-90
16. Ferreira NMLA, Scarpa A, Silva DA. Quimioterapia antineoplásica e nutrição: uma relação complexa. Rev Eletr Enf. 2008;10(4):1026-34.

17. Costa AT, Soares BS, Pessoa DCP, Terra DAA, Dantas FA, Rocha HC, et al. Cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos: [revisão]. Rev Med Minas Gerais. 2010 Apr-Jun;20(2 Suppl 1):S11-4.
18. McGuire DB, Altomonte V, Peterson DE, Wingard JR, Jones RJ, Grochow LB. Patterns of mucositis and pain in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantation. Oncol Nurs Forum. 1993 Nov-Dec;20(10):1493-502.
19. Cicogna EC, Nascimento LC, de Lima RA. Children and adolescents with cancer: experiences with chemotherapy. v Lat Am Enfermagem. 2010 Sep-Oct;18(5):864-72.
20. Associação Brasileira de Leucemia [Homepage]. Disponível em: www.abrale.org.br.
21. Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, Shelton E. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. J Natl Cancer Inst. 1951 Aug;12(1):197-201.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 931, de 2 de Maio de 2006. Aprova o Regulamento Técnico para Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. Brasília: MS; 2006.
23. Machado LN, Camandoni VO, Leal KPH, Mosctello ELM. Transplante de medula óssea: abordagem multidisciplinar. São Paulo: Lemar; 2009.
24. Associação Brasileira de Transplante Órgãos [Homepage]. Disponível em: www.abto.org.br/rbt.
25. Bonassa EMA, Gato MIR. Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos. 4. ed. São Paulo: Atheneu; 2012.
26. Garnica M, Machado C, Cappellano P, Carvalho VVH, Nicolato A, Cunha CA, et al. Recomendações no manejo das complicações infecciosas no transplante de

células-tronco hematopoéticas. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010;32(Suppl 1):140-62.

27. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. J Pediatr Hematol Oncol. 2009 Sep;31(9):623-9.

28. Ray-Coquard I, Borg C, Bachelot T, Sebban C, Philip I, Clapisson G, et al. Baseline and early lymphopenia predict for the risk of febrile neutropenia after chemotherapy. Br J Cancer. 2003 Jan;88(2):181-6.

29. Nirenberg A, Bush AP, Davis A, Friese CR, Gillespie TW, Rice RD. Neutropenia: state of the knowledge part I. Oncol Nurs Forum. 2006 Nov;33(6):1193-201.

30. Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I, Rolston K. Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. Clin Infect Dis. 2003 Oct 15;37(8):1144-5

31. Ram R, Farbman L, Leibovici L, Raanani P, Yeshurun M, Vidal L, et al. Characteristics of initial compared with subsequent bacterial infections among hospitalised haemato-oncological patients. Int J Antimicrob Agents. 2012 Aug;40(2):123-6.

32. Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, Herbrecht R, Hunault M, Leclercq R, et al. Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. Clin Infect Dis. 2003 Jan;36(2):149-58.

33. Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. Crit Care Med. 2012 Jan;40(1):43-9.

34. Socié G, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease: from the bench to the bedside. Blood. 2009 Nov;114(20):4327-36.

35. Antunes HS, de Azevedo AM, da Silva Bouzas LF, Adão CA, Pinheiro CT, Mayhe R, et al. Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. *Blood*. 2007 Mar;109(5):2250-5.
36. Larson PJ, Miaskowski C, MacPhail L, Dodd MJ, Greenspan D, Dibble SL, et al. The PRO-SELF Mouth Aware program: an effective approach for reducing chemotherapy-induced mucositis. *Cancer Nurs*. 1998 Aug;21(4):263-8.
37. Franceschini C, Jung JE, Amante CJ. Mucosite oral pós-quimioterapia em pacientes submetidos à supressão de medula óssea. *Rev Bras Patol Oral* 2003;2(1):40-3.
38. Genot MT, Klastersky J. Low-level laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. *Curr Opin Oncol*. 2005 May;17(3):236-40.
39. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; Issue 2.
40. Lefebvre JL, Domenge C; Study Group of Mucositis. A comparative study of the efficacy and safety of fluconazole oral suspension and amphotericin B oral suspension in cancer patients with mucositis. *Oral Oncol*. 2002 Jun;38(4):337-42.
41. Sutherland SE, Browman GP. Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head-and-neck cancer patients: a proposed classification scheme of interventions and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2001;49(4):917-30.
42. Djuric M, Hillier-Kolarov V, Belic A, Jankovic L. Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients. *Support Care Cancer*. 2006 Feb;14(2):137-46.

43. Ness AG, Posso MB. Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity laser. *Int Nurs Rev.* 2005 Mar;52(1):68-72.
44. Matos ACA, Sardenberg C, Carvalho COM de, Rangel EB, Andreoli MCC, Oliveira M, et al. Índice de doenças coexistentes e idade avançada como preditores desobrevida em pacientes em diálise. *Einstein.* 2007;5(3):239-45.
45. Kindwall-Keller T, Isola LM. The evolution on Hematopoietic SCT in Mielodisplasic Syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2009 Apr;43(8):597-609.
46. Bacher U, Haferlach C, Kröger N, Schnittger S, Kern W, Wiedemann B, et al. Diagnostic tools in the indications for allogeneic stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010 Jan;16(1):1-11.
47. den Boer S, de Keizer NF, de Jonge E. Performance of prognostic models in critically ill cancer patients: a review. *Crit Care.* 2005 Aug;9(4):R458-63.
48. Mendes ET, Dulley F, Basso M, Batista MV, Coracin F, Guimarães T, et al. Healthcare-associated infection in hematopoietic stem cell transplantation patients: risk factors and impact on outcome. *Int J Infect Dis.* 2012 Jun;16(6):e424-8.
49. Pollack SM, Steinberg SM, Odom J, Dean RM, Fowler DH, Bishop MR. Assessment of the hematopoietic cell transplantation comorbidity index in non-Hodgkin lymphoma patients receiving reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009 Feb;15(2):223-30.
50. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood.* 2005 Oct;106(8):2912-9.
51. Sorrow M. Impacts of pretransplant comorbidities on allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009 Jan;15(1 Suppl):149-53.

52. Menezes MFB de, Camargo TC, Guedes MTS, Alcântara LFFL. Câncer, pobreza e desenvolvimento humano: desafios para a assistência de enfermagem em oncologia [Internet]. Rev Latino-Am Enfermagem. 2007 Sep-Oct [acesso 2012 Jun 10];15(Esp):[6 telas].
53. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério de Classificação Econômica Brasil (2008): base LSE 2010. São Paulo: ABEP; 2010.
54. Azambuja MI, Foppa M, Maranhão MF, Achutti AC. Impacto econômico das doenças cardiovasculares graves no Brasil: uma estimativa baseada em dados secundários. Arq Bras Cardiol. 2008 Sep;91(3):148-55, 163-71.
55. Bassanesi SL, Azambuja MI, Achutti A. Mortalidade prematura devida a doenças cardiovasculares e desigualdades sociais em Porto Alegre: da evidência à ação. Arq Bras Cardiol. 2008 Jun;90(6):370-9.
56. Jembere N, Campitelli MA, Sherman M, Feld JJ, Lou W, Peacock S, et al. Influência do status socioeconômico na sobrevivência de carcinoma hepatocelular em população população ontario, um estudo de base populacional, 1990-2009. PLoS One. PLoS One. 2012;7(7):e40917.
57. Kroll ME, Stiller CA, Murphy MF, Carpenter LM. Childhood leukaemia and socioeconomic status in England and Wales 1976-2005: evidence of higher incidence in relatively affluent communities persists over time. Br J Cancer. 2011 Nov;105(11):1783-7. doi: 10.1038/bjc.2011.415.
58. US National Library of Medicine National Institutes of Health [Homepage]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
59. Scientific Eletronic Library Online [Homepage]. Disponível em: <http://www.scielo.br/>.
60. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 196, de 10 de outubro de 1996. Brasília: MS; 1996.

7 ARTIGO EM PORTUGUÊS

FATORES CLÍNICOS, ECONÔMICOS E INFECÇÕES EM PACIENTES ONCO HEMATOLÓGICOS SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA E/OU TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS

Denise P. Neto Quenia Soares, Vinicius Santos

Cleocir Tecchio, Lúcia Silla

Resumo: Estudo de coorte prospectivo que teve como objetivo verificar a relação entre as características clínicas, condições econômicas com o desenvolvimento de infecções em pacientes submetidos a quimioterapia em altas doses e/ou Transplante de Células Hematopoéticas (TCTH). **Método:** estudo foi realizado no Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre na Unidade de Ambiente Protegido com filtro High-Efficiency Particulate Air filter (HEPA). A coleta de dados foi realizada de Abril de 2011 a Maio de 2012, através de avaliação clínica diária e análise de prontuário eletrônico. A amostra foi composta de 89 pacientes. **Resultados:** mediana de idade foi de 31 (20-54) anos, 48 pacientes eram (53,9 %) do sexo masculino. A patologia mais frequente foi LMA 32 pacientes (36%), seguida dos Linfomas com 22 (22,5 %) e Mieloma Múltiplo 16 (18%). Indivíduos com comorbidades, conforme Adult Comorbity Evaluation (ACE) foram 35(39,3 %). Seguindo o Critério Padrão de Classificação Econômica Brasil as classes foram agrupadas em A+B 37 (41,6%) e a classe C+D 52 (58,6%); 76 (85,4%) pacientes apresentam algum tipo de infecção, sendo que bacterianas (41,6%). A mucosite conforme a Organização Mundial da Saúde foi classificada conforme a gravidade

das lesões. Grau 1 em 20 (22,5%) pacientes; (22,5%), Grau 2 em 27(30,3%), grau 3 em 15(16,9%), grau 4 em 16(18%). A mediana de dias de internação foi 31 dias (25-41). Na análise multivariada a classe econômica o grupo C+D apresentou um risco para infecções RR 1,2 (P 0,005). Presença de comorbidades apresentou RR 1,1 (P 0,005), pertencentes a classe econômica C+D RR 1,2 (P 0,005), a presença de mucosite RR 1,1 (0,003) e maior tempo de internação RR 1,0 (P 0,028).

Conclusão: observou-se que pacientes com presença de comorbidades, e de classe econômica C+D tem maior risco para infecção, além de estarem associados a maior grau de mucosite e maior tempo de internação.

INTRODUÇÃO

Estima-se que mundialmente até 2030 tenham 27 milhões de novos casos de câncer e que eles sejam responsáveis por 17 milhões de mortes em decorrência da doença. No Brasil, a estimativa de câncer para os anos de 2012/2013 são de 518.510mil novos casos, sendo que os tumores hematológicos tem sido alvo das atenções devido ao crescente número de casos.¹ Neste cenário as neoplasias hematológicas são responsáveis por 8 a 9% de todos os tumores malignos diagnosticados a cada ano nos Estados Unidos. Onde se estima ainda que estes tenham sido responsáveis por 9% da mortalidade associada ao câncer.² Entretanto, na última década, observou-se um avanço no conhecimento das características moleculares de muitas doenças hematológicas malignas. Fato este que levou para uma grande mudança de paradigmas no tratamento destas patologias.³ Deste modo, evidencia-se que protocolos de tratamentos para as doenças malignas tem tido um aprimoramento nos últimos anos e o aparecimento de novas drogas

contribuiu para um aumento nas taxas de cura nestes pacientes. Porém os efeitos colaterais e a imunossupressão causada pelo uso destas drogas tornam os pacientes extremamente suscetíveis as complicações tais como: náuseas, vômitos, anemia, mucosite, hemorragia e infecções, conforme Hamerschalak.⁴ A neutropenia decorrente do tratamento quimioterápico é definida como um decréscimo absoluto de leucócitos (contagem abaixo de $1000\text{cel}/\text{mm}^3$). As complicações clínicas surgem geralmente com contagens de neutrófilos abaixo de $500\text{cel}/\text{mm}^3$, sendo que as infecções bacterianas são as mais graves e prováveis de acontecerem com este número de contagem.⁵

Nesta perspectiva a infecção é a principal causa de morte entre pacientes com tumores hematológicos. As infecções bacterianas são comuns impactando diretamente nos desfechos de mortalidade podendo intervir no cronograma de protocolos de administração de quimioterápicos.⁶ Em estudo recente sobre as infecções bacterianas em pacientes onco-hematológicos e submetidos a TCTH, constatou-se uma média de 2,1 episódios de neutropenia febril por paciente, tendo maior incidência nas leucemias e em pacientes pós TCTH, sendo que em 59% destes, encontravam-se em neutropenia severa.⁷ Estudos realizados comprovam que pacientes onco-hematológicos estão diretamente expostos a infecções fúngicas, que são potencialmente letais em muitos casos. De acordo com a European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG) alguns critérios evidenciam o risco destes pacientes a este tipo de infecção, entre eles a neutropenia prolongada (< 500 neutrófilos por 10 dias e no TCTH Alogênico, devido ao uso prolongado de corticosteroides e utilização prévia de imunossupressores.⁸ Igualmente é importante ressaltar que as crianças e adolescentes pós-quimioterapia também são suscetíveis a infecções. Gabe et al.⁹

descreveu em seus estudos os principais eventos infecciosos oportunistas em crianças e adolescentes, sendo com mais freqüente a pneumonia. Hakim et al.¹⁰ evidenciou que durante o curso da neutropenia febril (NF) pacientes hematológicos pediátricos tiveram infecção comprovada em 25% dos casos, sendo destes 63% relacionados a infecções de origem bacteriana, agentes patogênicos virais foram identificados em 34% dos casos e menos de 3% apresentaram infecções fúngicas. Entretanto, a sepse decorrente da evolução destas infecções, vem se constituindo como importante agente nas taxas de mortalidade destes pacientes pediátricos.¹¹ Sendo assim, identificar o perfil epidemiológico das infecções oportunistas pode ser útil para que medidas preventivas possam ser adotadas, permitindo assim, que protocolos e diretrizes clínicas sejam elaborados no sentido de nortear estas ações.

Atualmente, o Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) tem sido uma modalidade terapêutica que vem aumentando gradativamente, como forma de tratamento para doenças onco-hematológicas e congênitas. Com os avanços na profilaxia e no tratamento das doenças infecciosas os resultados dos transplantes melhoraram significativamente na última década.¹² Entretanto as causas infecciosas permanecem figurando entre as principais causas de morbidade. Sendo assim, poucos estudos que buscam evidenciar os fatores de risco e os preditores de mortalidade relacionados á infecção em pacientes onco-hematológicos.¹³ Assim, pouco se sabe a cerca dos fatores prévios relacionados a internação destes pacientes, bem como seu impacto nos desfechos relacionados a infecção no curso clínico do internamento. As condições clínicas e o status sócio econômico parecem influenciar nas perspectivas e desfechos de pacientes hematológicos. Neste contexto, alguns estudos sugerem uma relação entre a redução da sobrevida e um baixo status sócio econômico de pacientes com câncer

incluindo pulmão, mama e cólon.^{14,15} Em pacientes hematológicos poucos estudos evidenciam a relação entre condições consideradas de baixo status sócio-econômico e menor índices de sobrevida. Entretanto observou-se essa relação em pacientes portadores de Linfoma Não Hodgkin,¹⁶ assim como alguns tipos de Leucemia.¹⁷ No TCTH estudos revelam que pacientes de menor poder econômico relaciona-se a uma redução da sobrevida.^{18,19}

No entanto, a maioria dos estudos não contemplam dados relacionados a variáveis econômicas nos desfechos destes pacientes. Diante disto este estudo de coorte transversal visa avaliar o impacto do status econômico, da presença de comorbidades, mucosite e do tempo de internação na prevalência de complicações infecciosas.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo de coorte prospectivo de análise quantitativa. O estudo foi realizado no Serviço de Hematologia na Unidade de Ambiente Protegido (UAP), dotada com High-Efficiency Particulate Air filter (HEPA), do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de Abril de 2011 a Maio de 2012, após ter sido aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Instituição com nº100-551 em Fevereiro de 2011. Para que fosse possível detectar uma diferença de no mínimo 30 pontos percentuais considerando uma prevalência de infecções bacterianas de 52% conforme estudo de Naoum et al.²⁰, Gabe et al.⁹ e entre pacientes de classes econômicas mais altas (A,B,C) versus as classes econômicas mais baixas (D,E) segundo Silla et al.¹⁹ são necessários 88 pacientes, com poder de 80% e nível de significância de 0,05. A amostra foi composta de 89 pacientes. Os critérios para

inclusão no estudo foram: pacientes em protocolo de quimioterapia em qualquer etapa do tratamento e pacientes em processo de TCTH, de ambos os sexos, com idade de 0 a 60 anos, com doenças onco-hematológicas, auto-imunes, e genéticas. Os 3 instrumentos de coleta de dados consistiam questionários estruturados, sendo um para o perfil econômico conforme modelo do Critério Padrão de Classificação Econômica Brasil (apêndice 1).²¹ As condições clínicas do paciente foram avaliadas por meio de questionário contendo perguntas que analisavam fatores idade, sexo, patologia, doenças prévias, profissão, presença de comorbidades e dados do exame físico completo (apêndice 2). Outro instrumento de avaliação foi o de acompanhamento diário do paciente, onde os dados coletados foram: tempo de internação, tipo de cateter, tempo de uso de cateter, grau de mucosite, tempo de neutropenia, exames laboratoriais (hemograma completo, hemocultura, urocultura, PCR, Galactomanana) e radiológicos (RX e tomografias)(apêndice 3). A análise estatística foi realizada através do programa estatístico *Statistical Package for Social Sciences* versão 17.0. As variáveis quantitativas foram descritas por mediana e amplitude interquartilica, devido à assimetria dos dados. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas. Para análise dos fatores de risco para infecção, a análise de Regressão de Poisson univariada e multivariada foi aplicada. O critério para a entrada da variável no modelo multivariado foi de que apresentasse um valor $p < 0,20$ na análise univariada. O nível de significância estatística considerado foi de 5% ($p \leq 0,05$). Devido ao pequeno número de pacientes nas classes A e D foi feito um agrupamento entre as classes econômicas A+B e C+D, o mesmo ocorreu com o tipo de tratamento em que o paciente foi submetido havendo uma união dos grupos que realizaram transplante Alogênico Aparentado e Não Aparentado.

Resultados: No período de Abril de 2011 a Maio de 2012 foram analisados 89 pacientes, sexo masculino 48 (53,9%). A idade mediana foi de 31 anos (20-54). Tempo de internação mediana 31,5 (24-41) dias. Distribuição segundo a classe econômica foi: 2 pacientes (2,2 %) pertencentes a classe A2; 7 (7,9%) classe B1; 28 (31,5%) classe B2; 33 (37,1%) classe C1; 18 (20,2%) classe C2; 1 (1,1%), classe D, das classes A1 e E não houveram pacientes. As principais patologias encontradas foram: LMA 32 (36%), Linfomas 20 (22,5 %), Mieloma Múltiplo 16 (18%), LLA 8 (9%), Anemias 5 (5,6%), 70 pacientes (78,7%) já haviam realizado algum protocolo quimioterápico anteriormente. Os pacientes foram submetidos à QT em altas doses, TCTH autólogo, Alogênico Aparentado e Não Aparentado (Tabela 1). Na análise das condições clínicas foi observado presença de comorbidade em 35 pacientes (39,3%). Os tipos de acesso venoso central utilizados para realização do tratamento quimioterápico foram: cateter duplo-lúmen (certofix®) 45 (50,9%), PICC (Peripherally Inserted Central Catheter) 16 (18%) e cateter duplo-lúmen Hickmann® 14 (15,7%) e triplo-lúmen Hickmann® 8 (9%), Porto a Cath® 3 (3,4%), Acesso periférico 2 (2,2%), Permicath® 1 (1%). Mediana de dias de cateter foi de 30 dias (22-42). A presença de neutropenia ocorreu nos 89 pacientes (100%), sendo que duração média dos dias de neutropenia foi de 13 dias (8-20). Mucosite secundária a QT em altas doses e no TCTH foi observada em 79(88,8%) pacientes. Em relação ao grau: 20 (22,5%) pacientes grau 1; 27(30,3%) grau 2; 15 (16,9%) grau 3, 16 (18%) grau 4. Setenta e seis pacientes (85,4%) realizaram coleta de hemocultura, destas 34 38,2%) foram positivas. *Gram*-positivos 24 (27%) e *gram*-negativos 10 (11,2). Dentre as infecções, a bacteriana acometeu 37 pacientes (41,6%), fúngicas 7 (7,9%) e sem foco definido foram 32 (36%). Presença de intercorrências clínicas 39 (45,3%)pacientes, alterações cardíacas 8 (9%) DECH 6

(6,7%), choque séptico 4 (4,5%), bacteremia 3 (3,4) e alterações neurológicas 3 (3,4%). Na análise univariada foram incluídas as variáveis sexo, classe econômica, idade, tipo de tratamento, patologia, quimioterapia prévia, comorbidades, dente séptico, número de dias de internação, tipo de cateter e mucosite, intercorrência clínica (Tabela 2). Na análise univariada os fatores que se correlacionaram com o desfecho infecção foram: classe econômica C+D (RR=1,28; IC 95%: 1,044-1,585; p=0,018), QT em altas doses (RR=1,45; IC 95%: 1,120-1,88; p=0,005), TCTH aparentado+não aparentado (RR=1,37; IC 95%: 1,03-1,320; p=0,026), grau de mucosite (RR=1,17; IC 95%: 1,08-1,27; p=0,001), presença de comorbidade prévia (RR=1,12; IC 95%: 0,95-1,33; p=0,18), dias de internação (RR=1,008; IC 95%: 1,003,-1,01; p=0,001). Não apresentaram diferença significativas as variáveis sexo, idade, tipo de cateter, dentes sépticos e intercorrências clínicas (Tabela 2). Na análise multivariada permaneceram associados a risco de infecção pacientes pertencentes a classe econômica C+D (RR=1,27; IC 95%: 1,07-1,50; p=0,005), QT em altas doses (RR=1,44; IC 95%: 1,14-1,81; p=0,002), grau de mucosite (RR=1,12; IC 95%: 1,1=04-1,12; p=0,003), presença de comorbidade (RR=1,16; IC 95%: 1-1,35; p=0,005) e número de dias de internação(RR=1; IC 95%: 1,005-1,008; p=0,028) tabela 3. Dentes sépticos, patologia, sexo, idade e tipo de cateter deixaram de ser relevantes nesta análise.

Tabela 1 - Característica dos 89 pacientes submetidos a QT em altas doses e TCTH Autólogo e Alogênico do HCPA/Abril de 2011- Maio 2012.

Variáveis*	n=89	QT altas doses	TCTH autólogo	TCTH Alogênico aparentado	TCTH Alogênico NA
Sexo					
Feminino	41 (46,1)				
Masculino	48 (53,9)				
Idade (anos)	31(20-54)				
Patologia					
LMA+ LMC	33 (37,0)	19	2	5	7
Linfomas	20 (22,5)	10	7	2	1
Mieloma Múltiplo	16 (18,0)		16		
LLA	8 (9,0)	3	1	1	3
Anemias	5 (5,6)			3	2
Outros	7 (7,9)		6	1	
Comorbidades					
DM	6 (17,1)				
Cardiopata	3 (8,6)				
Doenças Pulmonares	4 (11,4)				
HAS	6 (17,1)				
Doença Renal Crônica	3 (8,6)				
Infecções	10 (28,6)				
Prévias					
Outros	3 (8,6)				

* descritas por mediana (percentis 25-75) ou n(%)

QT- Quimioterapia; LMC – Leucemia Mielóide Crônica; LMA – Leucemia Mielóide Aguda; DM – Diabetes Melitos; HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica; TCTH – Transplante de Células Tronco Hematopoéticas; NA – não aparentado

Tabela 2 - Análise Univariada de fatores de risco para infecção em 89 pacientes submetidos a QT em altas doses e TCTH autólogo e alogênico do HCPA/Abril de 2011 - Maio de 2012

Variáveis	RR	Univariável IC 95%	p
Sexo			
Feminino	1		
Masculino	0,940	(0,780-1,130)	0,512
Idade	1,001	(0,998-1,005)	0,509
Classe*			
Classe A2+B	1		
Classe C+D	1,286	(1,044- 1,585)	0,018
Tipo de Tratamento			
TCTH Autólogo	1		
QT Altas Doses	1,453	(1,120-1,880)	0,005
TCTH Alogênico**	1,375	(1,039-1,320)	0,026
Grau de Mucosite	1,170	(1,080-1,270)	0,001
Comorbidades			
Não	1		
Sim	1,120	(0,950-1,330)	0,180
Número de dias de Internação	1,008	(1,003-1,012)	0,001
Tipo de Cateter			
PICC	1		
Hickmann triplo Lumen	1,150	(0,720-1,840)	0,547
Duplo Lumen(Cetofix)	1,360	(0,940-1,970)	0,100
Hickmann Duplo Lúmen	1,390	(0,950-2,050)	0,093
QT Prévia			
Não	1		
Sim	0,870	(0,750-1,020)	0,087
Dentes Sépticos			
Não	1		
Sim	0,990	(0,930-1,320)	0,964
Intercorrências Clínicas			
Não	1		
Sim	1,110	(0,930-1,320)	0,242

QT - Quimioterapia; TCTH –Transplante de Células Tronco Hematopoéticas; HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre; *classe econômica conforme Critério Padrão de Classificação Econômica Brasil; ** aparentado + não aparentado

Tabela 3 - Análise Multivariada fatores de risco para infecção em 89 pacientes submetidos a QT em altas doses e TCTH Autólogo e Alogênico no HCPA.

Variáveis	RR	Multivariável IC 95%	p
Classe*			
Classe A2+B	1		
Classe C+D	1,272	(1,075-1,504)	0,005
TCTH Autólogo			
Autólogo	1,0		
Qt Alta doses	1,444	(1,147-1,817)	0,002
TCTH alogênico**	1,136	(0,916-1,408)	0,246
Grau de Mucosite	1,124	(1,040-1,125)	0,003
Doença Prévia			
Não	1		
Sim	1,163	(1,000-1,354)	0,005
Número de dias de Internação	1,004	(1,005-1,008)	0,028

QT – Quimioterapia; TCTH –Transplante de Células Tronco Hematopoéticas; HCPA

- Hospital de Clinicas de Porto Alegre; *classe econômica conforme Critério Padrão de Classificação Econômica Brasil; ** aparentado + não aparentado.

DISCUSSÃO

Na amostra de 89 pacientes de nosso estudo a mediana de idade foi de 31,5 anos (20-54), houve predominância do sexo masculino 48 (53,9%), a patologia mais freqüente foi a LMA 32 pacientes (36%), seguida dos Linfomas 22 (22,5%). A mediana de dias de internação foi de 33,5 dias (25-41). Os fatores que se correlacionaram com o desfecho infecção na análise multivariada foram a classe econômica C+D (RR=1,27; IC 95%: 1,07-1,50; p=0,005), presença de comorbidades (RR=1,16; IC 95%: 1-1,35; p=0,005), dias de internação (RR=1;IC 95%:1,005-1,008; p=0,028), grau de mucosite (RR=1,12; IC 95%: 1,1=04-1,12; p=0,003) e QT em altas doses (RR=1,44; IC 95%: 1,14-1,81; p=0,002). No estudo de Mendes et al.,²² os

pacientes que foram submetidos ao TCTH Alogênico tiveram risco maior de adquirir infecção quando comparado com TCTH Autólogo, um achado também observado por outros autores, particularmente quando associados com infecções da corrente sanguínea e pneumonia.^{23,24} Os achados de nosso estudo diferem dos achados anteriores de Mendes et al.²⁵ e Dettenkofer et al.²³, pois os pacientes que foram submetidos a QT em altas doses tiveram risco maior de apresentar infecção quando comparados com o TCTH Alogênico e Autólogo. Em relação ao período de internação, pacientes submetidos a TCTH apresentaram um período mais prolongado no tempo de internação confirmando estudos de Engels et al.²⁴ Associação significativa foi encontrada entre o grau de mucosite (P 0,003) e o fator desfecho infecção, confirmando os achados da literatura, onde uma das complicações mais comuns relacionadas ao TCTH é a mucosite, podendo desencadear uma infecção sistêmica, principalmente devido a neutropenia prolongada (3-4).

As variáveis presença de comorbidade e classe econômica demonstraram associação significativa (p <0,005) com o desfecho infecção em pacientes submetidos a QT em altas doses e TCTH. O grupo de pacientes com presença de comorbidades, apresentou um risco maior (6,3%) de apresentar infecção quando comparado com o grupo que não apresentava esta variável. O estudo de Mendes et al.²² relatou que o risco de morte é um fator multifatorial envolvendo as condições clínicas e infecciosas como fator preditor de complicações em pacientes internados para TCTH. A utilização de índices de comorbidades facilitou a avaliação destes pacientes e auxiliaram a quantificar a gravidade da doença e a probabilidade de sobrevida hospitalar dos pacientes hemato-oncológicos, se tornando importante instrumento de estratificação de risco. Em relação à classe econômica, o grupo

pertencente a classe C+D, apresentou maior risco para infecção (7,2%) no período do tratamento. O impacto da condição econômica em pacientes submetidos à TCTH e QT em altas doses foi claramente evidenciado em nosso estudo, confirmando conforme estudo já desenvolvido em pacientes transplantados no mesmo centro.¹⁹ Uma hipótese é que as pessoas que vivem nas áreas socioeconômicas desfavoráveis possam ter pior acesso aos cuidados de saúde o que pode resultar em atraso no diagnóstico e piora no tratamento. Em estudos publicados recentemente mostraram que pacientes que estavam sem seguro de saúde ou seguro de forma inadequada tinham uma probabilidade de serem diagnosticados em fase mais avançada para vários tipos de câncer²⁶ e com isso menos propensos a receberem os melhores cuidados e portanto, mais propensos a terem piores resultados.²⁷ Outra hipótese é que pacientes com menor nível socioeconômico tem maior dificuldade em manter os cuidados mínimos necessários a manutenção das suas necessidades básicas de vida.¹⁶ Alguns estudos realizam a correlação em pacientes submetidos a TCTH com as características socioeconômica e qualidade de vida, mas em relação aos aspectos econômicos e desenvolvimento de infecções os estudos são limitados. Xue Qin Yu et al.,¹⁸ demonstrou que em pacientes portadores de câncer de estômago, fígado, pulmão e mama na Austrália a sobrevida é significativamente pior em pacientes com menor nível socioeconômico. Kent et al.¹⁶ avaliou o impacto socioeconômico na sobrevida em grupos que diferem entre adolescentes e jovens adultos com LNH e constatou uma sobrevida global menor em pacientes com nível econômico menor. Silla et al.¹⁹ avaliou a influencia do status econômico sobre o resultado do TCTH Alogênico, em um mesmo centro de Transplante de Células Tronco brasileiro, no qual SES inferiores foram forte fator de

prognóstico em pacientes submetidos a TCTH, influenciando a enxertia, TRM e sobrevida global.

Em resumo o impacto do nível socioeconômico e presença de comorbidades, foram fatores de riscos significativos para infecção nos pacientes internados submetidos à QT em altas doses e TCTH. Com isto estabelecido teremos subsídios necessários para que possamos traçar um plano de cuidado e protocolos assistenciais que minimizem a morbi mortalidade durante a internação. Embora o grau de imunossupressão dos pacientes submetidos a TCTH, em particular o TCTH Alogênico, seja maior do que pacientes submetidos à QT em altas doses, o maior risco de infecção observado por nós nesta última população, está intimamente relacionado ao fato de que os pacientes submetidos a TCTH no momento do tratamento estão em remissão completa de sua doença de base. Por outro lado, os portadores de LMA são surpreendidos pela doença no ambiente social em que estão inseridos e frequentemente chegam ao hospital já infectados. É importante salientar que todos os pacientes incluídos neste estudo ficam todos em uma Unidade de Ambiente Protegido com filtragem de ar (HEPA).

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2011 [acesso 2012 Jun 10]. Disponível em: [www.inca.gov.br/Incidencia do Câncer no Brasil/Estimativa 2012](http://www.inca.gov.br/Incidencia%20do%20Cancer%20no%20Brasil/Estimativa%202012).
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2012 Jan-Feb;62(1):10-29.

3. Haddad RY. Hematological malignancies: a primer. *Dis Mon.* 2012 Apr;58(4):151-2.
4. Hamerschlak N, coodenador. Manual de Hematologia: programa integrado de Hematologia e transplante de medula óssea. Barueri: Manole; 2010.
5. Souza DLCF, Rego EM. Tratamento das infecções em pacientes com pancitopenia secundária e tratamento citorrredutor. *Medicina (Ribeirão Preto).* 2003 Apr-Dec;36(2/4):446-52.
6. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Nov;54(11):4851-63.
7. Ram R, Farbman L, Leibovici L, Raanani P, Yeshurun M, Vidal L, et al. Characteristics of initial compared with subsequent bacterial infections among hospitalised haemato-oncological patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2012 Aug;40(2):123-6.
8. Hoenigl M, Strenger V, Buzina W, Valentin T, Koidl C, Wölfler A, et al. European Organization for the Research and Treatment of Cancer/ Mycoses Study Group (EORTC/MSG) host factors and invasive fungal infections in patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Aug;67(8):2029-33.
9. Gabe C, Almeida DR, Siqueira LO. Avaliação de eventos infecciosos oportunistas em crianças portadoras de leucemias. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009 Mar-Apr;31(2): 74-79.
10. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009 Sep;31(9):623-9.

11. Prakash G, Bakhshi S, Raina V, Bhatnagar S, Sharma A, Kumar L, et al. Characteristics and pattern of mortality in cancer patients at a tertiary care oncology center: report of 259 cases. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11(6):1755-9.
12. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Preface. *Bone Marrow Transplant.* 2009 Oct;44(8):453-5.
13. Sorror M. Impacts of pretransplant comorbidities on allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009 Jan;15(1 Suppl):149-53.
14. Dalton SO, Ross L, Düring M, Carlsen K, Mortensen PB, Lynch J, et al. Influence of socioeconomic factors on survival after breast cancer: a nationwide cohort study of women diagnosed with breast cancer in Denmark 1983-1999. *Int J Cancer.* 2007 Dec;121(11):2524-31.
15. Hussain SK, Altieri A, Sundquist J, Hemminki K. Influence of education level on breast cancer risk and survival Sweden between 1990 and 2004. *Int J Cancer.* 2008 Jan;122(1):165-9.
16. Kent EE, Morris RA, Largent JA, Ziogas A, Sender LS, Anton-Culver H. Socioeconomic impacts on survival differ by race/ethnicity among adolescents and young adults with Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Cancer Epidemiol.* 2010;2010:824691.
17. Kent EE, Sender LS, Largent JA, Anton-Culver H. Leukemia survival in children, adolescents, and young adults: influence of socioeconomic status and other demographic factors. *Cancer Causes Control.* 2009 Oct;20(8):1409-20.

18. Yu XQ, O'Connell DL, Gibberd RW, Armstrong BK. Assessing the impact of socio-economic status on cancer survival in New South Wales, Australia 1996-2001. *Cancer Causes Control*. 2008 Dec;19(10):1383-90.
19. Silla L, Fischer GB, Paz A, Daudt LE, Mitto I, Katz B, et al. Patient Socioeconomic Status as Prognostic Factor For Allo-SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Apr;43(7):571-7.
20. Naoum FA, Martins LTV, Castro NS, Barros JC, Chiatone CS. Perfil microbiológico dos pacientes nos primeiros trinta dias pós transplante de medula óssea do Serviço de Transplantes da Santa Casa de São Paulo. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2002 Apr-Jun;24(2):91-6.
21. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério de Classificação Econômica Brasil (2008): base LSE 2010. São Paulo: ABEP; 2010.
22. Mendes ET, Dulley F, Basso M, Batista MV, Coracin F, Guimarães T, et al. Healthcare-associated infection in hematopoietic stem cell transplantation patients: risk factors and impact on outcome. *Int J Infect Dis*. 2012 Jun;16(6):e424-8.
23. Dettenkofer M, Wenzler-Röttele S, Babikir R, Bertz H, Ebner W, Meyer E, et al. Surveillance of nosocomial sepsis and pneumonia in patients with a bone or peripheral blood stem cell transplant: a multicenter project. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr;40(7):926-31.
24. Engels EA, Ellis CA, Supran SE, Schmid CH, Barza M, Schenkein DP, et al. Early infection in bone marrow transplantation: quantitative study of clinical factors that affect risk. *Clin Infect Dis*. 1999 Feb;28(2):256-66.
25. Mendes AVA, Sapolnik R, Mendonça N. Novas diretrizes na abordagem clínica da neutropenia febril e da sepsee m oncologia pediátrica. *J de Pediatr (Rio J)*. 2007; May;83(2 Suppl):S54-63.

26. Halpern MT, Ward EM, Pavluck AL, Schrag NM, Bian J, Chen AY. Association of insurance status and ethnicity with cancer stage at diagnosis for 12 cancer sites: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2008 Mar;9(3):222-31.
27. Ward E, Halpern M, Schrag N, Cokkinides V, DeSantis C, Bandi P, et al. Association of insurance with cancer care utilization and outcomes. *CA Cancer J Clin.* 2008 Jan-Feb;58(1):9-31.

8 ARTIGO EM INGLÊS

CLINICAL, ECONOMIC AND INFECTION FACTORS IN ONCO- HEMATOLOGICAL PATIENTS UNDERGOING CHEMOTHERAPY AND/OR HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Denise P. Neto Quenia Soares, Vinicius Santos

Cleocir Tecchio, Lúcia Silla

Abstract: Prospective cohort study with the objective of verifying the relation between the clinical characteristics, economic conditions with the development of infections in patients undergoing high dose chemotherapy and/or Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). **Method:** the study was done at Service of Hematology of the *Hospital de Clinicas de Porto Alegre* at the Unit of Protected Environment with HEPA (High-Efficiency Particulate Air filter) filter. The data collection was done from April 2011 to May 2012, through a daily clinical monitoring and analysis of the electronic data. The sample consisted of 89 patients. **Results:** the median age was 31 years (20-54), 48 male patients (53,9%). The most frequent pathology was AML 32 patients (36%), followed by Lymphomas with 22 (22,5%) and Multiple Myeloma 16 (18%). Individuals with comorbidities according to the Adult Comorbidity Evaluation (ACE) were 35 (39,3 %). Following the Brazilian Standard Criterion of Economic Classification the classes were grouped in A+B 37 (41,6%) and the class C+D 52 (58,6%); 76 (85,4%) patients presented some kind of infection, where the bacterial infections represented (41,6%). Mucositis, according to the WHO (World Health Organization), was classified due to the severity of the

lesions. Degree 1 in 20 (22,5%) patients; (22,5%), Degree 2 in 27(30,3%), Degree 3 in 15(16,9%), Degree 4 in 16(18%). The median of hospitalization days was 31 days (25-41). At the multivariate analysis of the economic class the C+D group presented a risk of infection RR 1,2 (P 0,005). The presence of comorbidity showed RR 1,1 (P 0,005), belonging to the economic class C+D RR 1,2 (P 0,005), the presence of Mucositis RR 1,1 (0,003) and longer time of hospitalization RR 1,0 (P 0,028).

Conclusion: It was observed that patients with the presence of comorbidities and from the class C +D have a higher risk of infection, besides being associated to a higher degree of Mucositis and to a higher hospitalization time.

INTRODUCTION

It is estimated that until 2030 there will be 27 million new cases of cancer in the world and that they will be responsible for 17 million deaths due to this disease. In Brazil the estimate for 2012/2013 is of 518.510 thousand new cases, where the hematologic tumors have been the object of attention due to their growing number of cases.¹ In this scenario the hematological malignancies are responsible for 8 to 9% of all malignant tumors diagnosed each year in the United States, where it is estimated that these are responsible for 9% of the mortality associated to cancer.² However, it has been observed, during the last decade, a fundamental expansion of the knowledge of the molecular characteristics of many hematologic malignant diseases. This fact led to a big change of the paradigms in the treatment of these pathologies.³ In this way it is evident that the protocols for the treatment of malignant diseases have had an improvement in the last years and that the development of new drugs has helped to increase the cure rates of these patients. But the side

effects and the immunosuppression caused by the use of these drugs make the patients susceptible to complications like: nausea, vomiting, anemia, mucositis, hemorrhage and infections, according to Hamerschlak.⁴ Neutropenia resulting from the chemotherapy treatment is defined as an absolute leukocyte decrease (count below $1000\text{cel}/\text{mm}^3$). The clinical complications generally appear with neutrophil counts below $500\text{cel}/\text{mm}^3$, where the bacterial infections are the most severe and probable events to happen with this number of counts.⁵

Under this perspective, infection is the main cause of death in patients with hematological tumors. Bacterial infections are common, having impact directly on the outcome of mortality and can influence the schedule of administration of chemotherapy.⁶ In recent studies on bacterial infections in onco-hematological patients and undergoing HSCT it was found an average of 2,1 episodes of febrile neutropenia per patient, with higher incidence in Leukemias and in post-HSCT patients, where 59% of them presented a severe neutropenia.⁷ Studies show that onco-hematological patients are directly exposed to fungal infections, that are potentially lethal in many cases. According to the European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG), some criteria show the risk of these patients to this kind of infection, among them the extended neutropenia (< 500 neutrophil for 10 days) and the allogeneic HSCT, due to the extended use of corticosteroids and the previous use of immunosuppressors.⁸ It is also important to emphasize that post-chemotherapy children and adolescents are susceptible to infections too. Gabe et al.⁹ described in his studies the main opportunistic infection events in children and adolescents, where pneumonia is the most frequent. Hakim et al.¹⁰ showed that during the course of a febrile neutropenia (NF) pediatric hematological patients had proven infection in 25% of the cases,

where 63% were related to infections of bacterial origin, viral pathogenic agents were identified in 34% of the cases and less than 3% presented fungal infections. However, the sepsis due to the evolution of these infections in becoming an important agent in the mortality rates of these pediatric patients.¹¹ Therefore, identifying the epidemiologic profile of the opportunistic infections may be useful for the adoption of preventive measures, allowing clinical protocols and guidelines to be drawn to guide these actions.

Today the Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) has been a therapeutic modality that is growing gradually as a way of treatment for onco-hematological and congenital diseases. However, the infection causes still remain as the main causes of morbidity and mortality in this therapy. With the advances in prophylaxis and in the treatment of infectious diseases the results of the transplantations improved significantly in the last decade.¹² So, it is possible to show that there are few studies that intend to show the risk factors and the mortality predictors related to the infection in onco-hematological patients.¹³ Even so, a few is known about the previous factors related to the hospitalization of these patients, as well as its impact on the infection related outcomes on the clinical course of the hospitalization. The clinical conditions and the socioeconomic status seem to influence the perspectives and outcomes of hematological patients. In this context, some studies suggest a relation between the reduction in the survival and the low socioeconomic status in patients with cancer, including lung, breast and colon.^{14.15} In hematological patients few studies show the relation between conditions considered of low socioeconomic status and lower survival rates. However, this relation was observed in Non-Hodgkin Lymphoma patients,¹⁶ as well as in some

kinds of Leukemia.¹⁷ At the HSCT studies show that patients with lower socioeconomic status present a survival reduction^{18,19}.

However, most of the studies do not observe data related to economic variables on the outcome of these patients. So, this study of transversal cohort intends to assess the impact of the socioeconomic status, the presence of comorbidities, mucositis and the time of hospitalization on the prevalence of infection complications.

METHODS

A prospective cohort study of quantitative analysis was done with the main objective of verifying the relation between the clinical and economic conditions and the development of infections in patients undergoing high dose chemotherapy and/or HCST. The study was performed at the Service of Hematology at the Unit of Protected Environment (UAP), equipped with High-Efficiency Particulate Air filter (HEPA), from the *Hospital de Clinicas de Porto Alegre*, from April 2011 to May 2012, after being approved by the Research Ethics' Committee of the Institution, under number 100-551 in February 2011. In order to detect a difference of at least 30 percentage points, considering a prevalence of bacterial infections of 52% according to Naoum et al.,²⁰ Gabe et al.⁹ and between patients of higher economic classes (A, B, C) against lower economic classes (D, E) according to Silla et al.¹⁹ are necessary 88 patients, with 80% power and significance level of 0,05. The sample consisted of 89 patients. The criteria for inclusion in the study were: patients in chemotherapy protocol at any stage of the treatment and patients in HSCT process, with age from 0 to 60 years, with onco-hematological, autoimmune and genetic

diseases. The collection tools were three structured questionnaires, with one referring to the economic profile according to model of the Brazilian Standard Criterion of Economic Classification.²¹ The patients' clinical conditions were assessed by a questionnaire containing questions that analyzed factors like age, sex, pathology, previous diseases, profession, presence of comorbidities and data of the complete physical examination. Another assessment tool was the daily monitoring of the patient, where the collected data were: time of hospitalization, type of catheter, time of use of the catheter, degree of Mucositis, according to the World Health Organization,¹ time of neutropenia, laboratory tests (complete blood count, blood culture, urine culture, PCR, Galactomannan) radiologic (RX and tomography). The statistical analysis was done through the *Statistical Package for Social Sciences* version 17.0 statistical program. The quantitative variables were described by median and interquartile range, due to the data asymmetry. The categorial variables were described by absolute and relative frequencies. For the analysis of the risk factors in relation to the incidence of infection, the analysis of the univariate and multivariate Poisson Regression was used. The criterion for the variable entrance in the multivariate model was that it should present a value $p < 0,20$ at the univariate analysis. The statistical level of significance was 5% ($p \leq 0,05$). Due to the small number of patients at classes A and D, a grouping between the economic classes A+B and C+D was done, and the same happened to the kind of treatment that the patient underwent, having a union of the group that underwent the allogeneic related and unrelated transplantation. **Results:** From April 2011 to March 2012 89 patients were analyzed, 48 male (53,9%). The median age was 31 years (20-54). Median time of hospitalization 31,5 (24-41) days. Distribution according to the economic class was: 2 patients (2,2 %) belonging to class A2 ; 7 (7,9%) class B1; 28 (31,5%)

class B2; 33 (37,1%) class C1; 18 (20,2%) class C2; 1 (1,1%), class D, classes A1 and E did not have patients. The main pathologies found were: 32 (36%), Lymphoma 20 (Acute Myeloid Leukemia 22,5%), Multiple Myeloma 16 (18%), LLA 8 (9%), Anemia 5 (5,6%), 70 patients (78,7%) had already done some chemotherapy protocol before. The patients underwent high dose chemotherapy, autologous HSCT, allogeneic related and unrelated (table 1). At the analysis of the clinical conditions the presence of comorbidity was found in 35 patients (39,3%). The types of central venous access used in the chemotherapy treatment were: double-lumen catheter (certofix®) 45 (50,9%), PICC (Peripherally Inserted Central Catheter) 16 (18%) and double-lumen Hickmann® 14 (15,7%) e triple-lumen Hickmann® 8 (9%), Porto a Cath® 3 (3,4%), Peripheral Access 2 (2,2%), Permicath® 1 (1%). Median days of catheter were 30 days (22-42). Eighty nine (89) patients presented neutropenia (100%), with a median duration of neutropenia of 30 days (22-42). Mucositis secondary to high dose chemotherapy and at the HSCT was observed in 79 patients (88,8%). In relation to the degree: 20 (22,5%) patients degree 1; 27 (30,3%), degree 2; 15 (16,9%), degree 3, 16 (18%) degree 4. Seventy six patients (85,4%) did a blood culture, where 34 (38,2%) were positive. Gram positive 24 (27%) and gram negative 10 (11,2%). Among the infections, 37 patients (41,6%) had bacterial infections, fungal infections 7 (7,9%) and without defined focus 32 (36%). The presence of clinical complications was in 39 (45,3%) patients, cardiac disorders 8 (9%), DECH 6 (6,7%), septic shock 4 (4,5%), bacteremia 3 (3,4%) and neurological disorders 3 (3,4). At the univariate analysis the variables of sex, economic class, age, kind of treatment, pathology, previous chemotherapy, comorbidities, condemned carious tooth, number of hospitalization days, type of catheter and mucositis, clinical complication (Table 2). At the univariate analysis

were included the factors that were correlated with the outcome (infection), where the economic class C+D (RR=1,28 IC95% 1,044-1,585; p=0,018), high dose chemotherapy (RR=1,45; IC 95%: 1,120-1,88; p=0,005), related + unrelated HSCT (RR=1,37; IC 95%: 1,03-1,320; p=0,026), degree of Mucositis (RR=1,17; IC 95%: 1,08-1,27; p=0,001), presence of previous comorbidity (RR=1,12; IC 95%: 0,95-1,33; p=0,18), days of hospitalization (RR=1,008; IC 95%: 1,003-1,01; p=0,001). The variables of sex, age, type of catheter, condemned carious teeth and clinical complications (Table 2) did not show significant differences. At the multivariate analysis patients belonging to the economic class C+D (RR=1,27; IC 95%: 1,07-1,50; p=0,005), high dose chemotherapy (RR=1,44; IC 95%: 1,14-1,81; p=0,002), mucositis degree (RR=1,12; IC 95%: 1,104-1,12; p=0,003), presence of comorbidity (RR=1,16; IC 95%: 1-1,35; p=0,005) and number of hospitalization days (RR=1; IC 95%: 1,005-1,008; p=0,028) (Table 3) remained associated to infection. Condemned carious teeth, pathology, sex, age and type of catheter were not relevant in this analysis.

Table 1 - Characteristics of 89 patients undergoing high dose Chemotherapy,
Autologous and Allogeneic HSCT at the HCPA April 2011 to May 2012.

Variables*	n=89	High dose Chemotherapy	Autologous HSCT	Allogeneic Related HSCT	Allogeneic Unrelated HSCT
Sex					
Female	41 (46.1)				
Male	48 (53.9)				
Age (years)	31(20-54)				
Pathology					
AML + CML	33 (37.0)	19	2	5	7
Lymphoma	20 (22.5)	10	7	2	1
Multiple Myeloma	16 (18.0)		16		
ALL	8 (9.0)	3	1	1	3
Anemia	5 (5.6)			3	2
Other	7 (7.9)		6	1	
Comorbidity	35 (39.3)				
DM	6 (17.1)				
Cardiac Patient	3 (8.6)				
Lung Diseases	4 (11.4)				
HAS	6 (17.1)				
Chronic Kidney Disease	3 (8.6)				
Previous Infections	10 (28.6)				
Other	3 (8.6)				

* described by median (25th percentile - 75th percentile) or n(%);

Acute Myeloid Leukemia(AML), Chronic Myeloid Leukemia (CML) Acute Lymphoid
Leukemia (ALL), Diabetes Mellitus (DM), Systemic Arterial Hypertension (HAS), HSCT –
Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Table 2 - Univariate analysis of infection risk factors in 89 patients undergoing high dose Chemotherapy and Autologous and Allogeneic HSCT at HCPA. April 2011 to May 2012.

Variables	RR	Univariate 95% CI	p
Sex			
Female	1		
Male	0.940	(0.780-1.130)	0.512
Age	1.001	(0.998-1.005)	0.509
Class*			
Class A2+B	1		
Class C+D	1.286	(1.044- 1.585)	0.018
Type of Treatment			
Autologous HCST	1		
High Dose QT	1.453	(1.120-1.880)	0.005
Related Autologous HSCT + Non-related Allogeneic HSCT	1.375	(1.039-1.320)	0.026
Mucositis Degree	1.170	(1.080-1.270)	0.001
Comorbidities			
No	1		
Yes	1.120	(0.950-1.330)	0.18
Number of Hospitalization Days	1.008	(1.003-1.012)	0.001
Type of Catheter			
PICC	1		
Hickmann Triple Lumen	1.150	(0.720-1.840)	0.547
Double Lumen (Cetofix)	1.360	(0.940-1.970)	0.1
Hickmann Double Lumen	1.390	(0.950-2.050)	0.093
Previous Chemotherapy			
No	1		
Yes	0.870	(0.750-1.020)	0.087
Condemned carious teeth			
No	1		
Yes	0.990	(0.930-1.320)	0.964
Clinical Complications			
No	1		
Yes	1.110	(0.930-1.320)	0.242

* Economic class according to ABEP, HCPA – *Hospital de Clínicas de Porto Alegre*,

QT- High Dose Chemotherapy, HSCT – Hematopoietic Stem Cell Transplantation

and PICC- Peripheral Insertion Central Catheter, 95% CI – 95% Confidence Interval

Tabela 3 - Multivariate analysis of infection risk factors in 89 patients undergoing high dose Chemotherapy and Autologous and Allogeneic HSCT at HCPA. April 2011 to May 2012

Variables	RR	Multivariate 95% CI	p
Class*			
Class A2+B	1		
Class C+D	1,272	(1,075-1,504)	0,005
Type of treatment			
Autologous HCST	1		
High Dose QT	1,444	(1,147-1,817)	0,002
Autologous Related HSCT + Allogeneic Non-related HSCT	1,136	(0,916-1,408)	0,246
Mucositis Degree	1,124	(1,040-1,125)	0,003
Comorbidities			
No	1		
Yes	1,163	(1,000-1,354)	0,005
Number of Hospitalization Days	1,004	(1,005-1,008)	0,028

* Economic class according to ABEP, HCPA – *Hospital de Clínicas de Porto*

Alegre, QT- High Dose Chemotherapy, HSCT – Hematopoietic Stem Cell

Transplantation, 95% CI – 95% Confidence Interval

DISCUSSION

At the sample of 89 patients of our study, the median age was 31,5 years (20-54), with a predominance of male 48 (53,9%). The most frequent pathology was AML with 32 patients (36%), followed by lymphoma 22 (22,5%). The median days of hospitalization was 33,5 days (25-40). The factors correlated with the outcome infection at the multivariate analysis were the economic the class C+D (RR=1,27; IC 95%:1,07-1,50; p=0,005), presence of comorbidities (RR=1,16; IC 95%:1-1,35; p=0,005), days of hospitalization (RR=1;IC 95%:1,005-1,008;p=0,028), degree of

Mucositis (RR=1,12; IC 95%:1,1=04-1,12; p=0,003) and high dose chemotherapy (RR=1,44; IC 95%:1,14-1,81; p=0,002). At the Mendes et al.²² study the patients that underwent allogeneic HSCT had a higher risk of getting an infection when compared to an autologous HSCT – a finding also observed by other authors, particularly when associated to infections of the bloodstream and pneumonia.^{23,24} The findings of our study differ from Mendes et al.²⁵ and Dettenkofer et al.²³ former findings, since the patients that underwent the high dose chemotherapy had a higher risk of infections when compared to allogeneic and autologous HSCT. In relation to the hospitalization time, patients that underwent a HSCT presented a longer time of hospitalization, confirming Engels' et al. studies.²⁴ A significant association was found between the degree of Mucositis (P 0,003) and the factor outcome infection, confirming the literature findings, where one of the most common complications related to the HSCT is the Mucositis, that can trigger a systemic infection due to an extended neutropenia (3-4).

The variables presence of comorbidity and economic class showed a significant association (p <0,005) with the outcome of infection in patients undergoing high dose chemotherapy and HSCT. The group of patients with the presence of comorbidities presented a higher risk (6,3%) of getting an infection when compared with a group that did not have this variable. Mendes et al.²² study reported that the risk of death is a multifactorial factor involving the clinical and infectious condition as a predictor factor for patients admitted for HSCT. The use of comorbidity rates facilitated the evaluation of these patients and helped to quantify the severity of the disease and the hospital survival probability of onco-hematological patients, becoming an instrument of risk stratification. In relation to the economic class, the group belonging do class C+D presented a higher risk of infection (7,2%) during the

treatment period. The impact of the economic condition on patients undergoing high dose chemotherapy and HSCT was clearly demonstrated in our study, confirming a study already done with transplanted patients at the same Centre.¹⁹ One hypothesis is that the people who live in poor socioeconomic areas could have the worst access to healthcare, which may result in a delay in the diagnosis and in a worsening of the treatment. Studies published recently showed that patients that did not have insurance or an insurance in an inadequate way had a probability of being diagnosed in a later stage for various types of cancer,²⁶ being less likely to receive the best care and therefore, more likely to have the worst results.²⁷ Other hypothesis is that patients with lower socioeconomic level have more difficulty in keeping the minimum care necessary to the maintenance of their basic life needs.¹⁶ Some studies make a correlation in patients undergoing HSCT with the socioeconomic characteristics and quality of life, but in relation to the economic aspects and the development of infections the studies are limited. Xue Qin Yu et al.¹⁸ showed that in patients with stomach, liver, lung and breast cancer in Australia the survival is significantly worse in those with lower socioeconomic status. Kent et al.¹⁶ assessed the socioeconomic impact on the survival in groups that differ between adolescents and young adults with NHL and found a smaller overall survival in patients with lower economic status. Silla et al.¹⁹ assessed the influence of the economic status on the result of the allogeneic HSCT in a Brazilian Stem Cell Transplantation Centre, where lower SES were a strong prognostic factor in patients undergoing a HSCT, influencing the engraftment, the TRM and the global survival. In short, the impact of the socioeconomic status and the presence of comorbidities were significant risk factors to infection to admitted patients undergoing high dose chemotherapy and HSCT. With this we will have the necessary subsidies to outline a care plan and assistance

protocols to reduce the morbidity-mortality during the hospitalization. Although the immunodepression degree in patients undergoing HSCT, in particular allogeneic HSCT, is higher than that of patients undergoing high dose chemotherapy, the higher risk of infection observed by us in this last population is closely related to the fact that the patients undergoing HSCT at the moment of the treatment are in complete remission of their original disease. On the other hand, AML patients are surprised by the disease in the social environment they are inserted and frequently arrive at the hospital already infected. It is important to emphasize that all patients included in this study stay in a Unit of Protected Environment with filtered air (HEPA).

REFERENCES

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2011 [acesso 2012 Jun 10]. Disponível em: [www.inca.gov.br/Incidencia do Câncer no Brasil/Estimativa 2012](http://www.inca.gov.br/Incidencia_do_Cancer_no_Brasil/Estimativa_2012).
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2012 Jan-Feb;62(1):10-29.
3. Haddad RY. Hematological malignancies: a primer. Dis Mon. 2012 Apr;58(4):151-2.
4. Hamerschlak N, coordenador. Manual de Hematologia: programa integrado de Hematologia e transplante de medula óssea. Barueri: Manole; 2010.
5. Souza DLCF, Rego EM. Tratamento das infecções em pacientes com pancitopenia secundária e tratamento citorrredutor. Medicina (Ribeirão Preto). 2003 Apr-Dec;36(2/4):446-52.

6. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Nov;54(11):4851-63.
7. Ram R, Farbman L, Leibovici L, Raanani P, Yeshurun M, Vidal L, et al. Characteristics of initial compared with subsequent bacterial infections among hospitalised haemato-oncological patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2012 Aug;40(2):123-6.
8. Hoenigl M, Strenger V, Buzina W, Valentin T, Koidl C, Wölfler A, et al. European Organization for the Research and Treatment of Cancer/ Mycoses Study Group (EORTC/MSG) host factors and invasive fungal infections in patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Aug;67(8):2029-33.
9. Gabe C, Almeida DR, Siqueira LO. Avaliação de eventos infecciosos oportunistas em crianças portadoras de leucemias. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009 Mar-Apr;31(2): 74-79.
10. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009 Sep;31(9):623-9.
11. Prakash G, Bakhshi S, Raina V, Bhatnagar S, Sharma A, Kumar L, et al. Characteristics and pattern of mortality in cancer patients at a tertiary care oncology center: report of 259 cases. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11(6):1755-9.
12. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Preface. *Bone Marrow Transplant.* 2009 Oct;44(8):453-5.

13. Sorrow M. Impacts of pretransplant comorbidities on allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009 Jan;15(1 Suppl):149-53.
14. Dalton SO, Ross L, Düring M, Carlsen K, Mortensen PB, Lynch J, et al. Influence of socioeconomic factors on survival after breast cancer: a nationwide cohort study of women diagnosed with breast cancer in Denmark 1983-1999. *Int J Cancer.* 2007 Dec;121(11):2524-31.
15. Hussain SK, Altieri A, Sundquist J, Hemminki K. Influence of education level on breast cancer risk and survival Sweden between 1990 and 2004. *Int J Cancer.* 2008 Jan;122(1):165-9.
16. Kent EE, Morris RA, Largent JA, Ziogas A, Sender LS, Anton-Culver H. Socioeconomic impacts on survival differ by race/ethnicity among adolescents and young adults with Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Cancer Epidemiol.* 2010;2010:824691.
17. Kent EE, Sender LS, Largent JA, Anton-Culver H. Leukemia survival in children, adolescents, and young adults: influence of socioeconomic status and other demographic factors. *Cancer Causes Control.* 2009 Oct;20(8):1409-20.
18. Yu XQ, O'Connell DL, Gibberd RW, Armstrong BK. Assessing the impact of socio-economic status on cancer survival in New South Wales, Australia 1996-2001. *Cancer Causes Control.* 2008 Dec;19(10):1383-90.
19. Silla L, Fischer GB, Paz A, Daudt LE, Mitto I, Katz B, et al. Patient Socioeconomic Status as Prognostic Factor For Allo-SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2009 Apr;43(7):571-7.
20. Naoum FA, Martins LTV, Castro NS, Barros JC, Chiatone CS. Perfil microbiológico dos pacientes nos primeiros trinta dias pós transplante de medula

óssea do Serviço de Transplantes da Santa Casa de São Paulo. Rev Bras Hematol Hemoter. 2002 Apr-Jun;24(2):91-6.

21. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério de Classificação Econômica Brasil (2008): base LSE 2010. São Paulo: ABEP; 2010.

22. Mendes ET, Dulley F, Basso M, Batista MV, Coracin F, Guimarães T, et al. Healthcare-associated infection in hematopoietic stem cell transplantation patients: risk factors and impact on outcome. Int J Infect Dis. 2012 Jun;16(6):e424-8.

23. Dettenkofer M, Wenzler-Röttele S, Babikir R, Bertz H, Ebner W, Meyer E, et al. Surveillance of nosocomial sepsis and pneumonia in patients with a bone or peripheral blood stem cell transplant: a multicenter project. Clin Infect Dis. 2005 Apr;40(7):926-31.

24. Engels EA, Ellis CA, Supran SE, Schmid CH, Barza M, Schenkein DP, et al. Early infection in bone marrow transplantation: quantitative study of clinical factors that affect risk. Clin Infect Dis. 1999 Feb;28(2):256-66.

25. Mendes AVA, Sapolnik R, Mendonça N. Novas diretrizes na abordagem clínica da neutropenia febril e da sepse em oncologia pediátrica. J de Pediatr (Rio J). 2007; May;83(2 Suppl):S54-63.

26. Halpern MT, Ward EM, Pavluck AL, Schrag NM, Bian J, Chen AY. Association of insurance status and ethnicity with cancer stage at diagnosis for 12 cancer sites: a retrospective analysis. Lancet Oncol. 2008 Mar;9(3):222-31.

27. Ward E, Halpern M, Schrag N, Cokkinides V, DeSantis C, Bandi P, et al. Association of insurance with cancer care utilization and outcomes. CA Cancer J Clin. 2008 Jan-Feb;58(1):9-31.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os pacientes submetidos à QT em altas doses e TCTH, são suscetíveis as mais diversas complicações durante o tratamento para restabelecimento de suas funções . Estes tratamentos apesar dos avanços ainda são de alto risco e alta mortalidade. Na literatura analisada ficou demonstrado que esta temática é controversa e evidenciou a necessidade de mais estudos no assunto. A realização deste estudo proporcionou uma avaliação mais detalhada do perfil dos pacientes internados e sua correlação com o risco de infecção durante a internação. Ficou assim evidenciado com este estudo que conhecer melhor o perfil destes pacientes vai nos ajudar no desenvolvimento de estratégias e protocolos assistenciais que minimizem os efeitos colaterais da QT e TCTH nos pacientes tratados em nossa unidade de internamento.

APÊNDICE 1 – Ficha de Classificação Econômica

FICHA DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA

(Conforme Critério de Classificação Econômica Brasil-2008)

Nome: _____ Data: ___ / ___ / ___

Registro: _____

Idade: _____ Anos

SISTEMA DE PONTOS

Posse de Itens

Descrição	Quantidade de itens				
	Não tem	1	2	3	4
Televisão em cores	0	1	2	3	4
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiros	0	4	5	6	7
Automóveis	0	4	7	9	9
Empregada mensalista	0	3	4	4	4
Máquina de lavar	0	2	2	2	2
Geladeira	0	4	4	4	4
Freezer (aparelho independente ou Parte de geladeira duplex)	0	2	2	2	2
Subtotal de pontos					
Total de pontos					

Grau de Instrução do Chefe de Família

Analfabeto /Primário incompleto	0
Primário completo/ Ginásial incompleto	1
Ginásial completo/ Colegial incompleto	2
Colegial completo/ Superior incompleto	4
Superior completo	8
Total de pontos	

CORTES DO CRITÉRIO BRASIL

Classe	Pontos	Total Brasil (%)
A1	42-46	1
A2	35-41	4
B1	29-34	9
B2	23-28	15
C1	18-22	21
C2	14-17	22
D	8-13	25
E	0-7	3

Total Pontuação: _____ Classe Econômica _____ Pesquisador

APÊNDICE 2 – Avaliação Inicial**AVALIAÇÃO INICIAL****Data:**

Nome

Procedência

DN

Profissão

Idade

Escolaridade

Procedência: () Unidade internação () Emergência () UTI () Domicílio

Patologia:

Data diagnóstico: ___/___/_____

Quimioterapia prévia: 1. () Sim 2. () Não Protocolo: _____

Protocolo atual: _____

DOENÇAS PRÉVIAS: 1. () Sim 2. () Não

() D.M

() Hipertensão

() Cardiopata

() Doença renal crônica

() Doenças pulmonares

() Infecções prévias.

Tipo: _____

MEDICAÇÕES EM USO: 1. () Sim 2. () Não

Tipo: () Anti-Hipertensivo

() Antibiótico

() Antifúngico

() Corticóides

() Outros Tipo: _____

USO DE ACESSO VENOSO: 1. () Sim 2. () Não

() periférico

() Cateter Duplo Lúmen

() Cateter Hickmann duplo

() Cateter Hickmann triplo Lúmen

() Cateter Porto a Cath

() PICC

Cavidade Oral:

Dentes sépticos:

1. () Sim 2. () Não

AVALIAÇÃO DO ACESSO:

() Hiperemia () Secreção () Edema () S/ Sinais flogísticos

COLETADO CULTURAIS:

1. () Sim 2. () Não

Tipo: _____ Resultado: _____

APÊNDICE 3 – Dados da Internação

Pesquisador _____

DADOS INTERNAÇÃO

Nome: _____

Registro: _____

Data Internação: ___ / ___ / _____ Data alta : ___ / ___ / ___ Nº dias : _____

Data colocação cateter : ___ / ___ / _____ Retirada: ___ / ___ / _____ Nº dias : _____

- () periférico () Cateter Duplo Lúmen
 () Cateter Hickmann duplo () Cateter Hickmann triplo Lúmen
 () Cateter Porto a Cath () PICC
 () Outros: _____

Mucosite : _____

Neutropenia:

Início : ___ / ___ / _____ Fim: ___ / ___ / _____ Nº dias : _____

Hemocultura:

Data: ___ / ___ / _____ Local: 1.() Periférica 1.() Positiva 2.() Negativa

Germe: _____ 2.() Cateter 1.() Positiva 2.() Negativa

Germe: _____

Data: ___ / ___ / _____ Local: 1.() Periférica 1.() Positiva 2.() Negativa

Germe: _____ 2.() Cateter 1.() Positiva 2.() Negativa

Germe: _____

Data: ___ / ___ / _____ Local: 1.() Periférica 1.() Positiva 2.() Negativa

Germe: _____ 2.() Cateter 1.() Positiva 2.() Negativa

Germe: _____

Data: ___ / ___ / _____ Local: 1.() Periférica 1.() Positiva 2.() Negativa

Germe: _____ 2.() Cateter 1.() Positiva 2.() Negativa

Germe: _____

Data: ___ / ___ / _____ Local: 1.() Periférica 1.() Positiva 2.() Negativa

Germe: _____

2.() Cateter 1.() Positiva 2.() Negativa

Germe: _____

Urocultura:

Data: ___ / ___ / _____

1.() Positiva 2.() Negativa Germe : _____

Data: ___ / ___ / _____

1.() Positiva 2.() Negativa Germe : _____

Data: ___ / ___ / _____

1.() Positiva 2.() Negativa Germe : _____

PCR:

Data: ___ / ___ / _____

1.() Positiva 2.() Negativa Valor: _____

Data: ___ / ___ / _____

1.() Positiva 2.() Negativa Valor: _____

Data: ___ / ___ / _____

1.() Positiva 2.() Negativa Valor: _____

Data: ___ / ___ / _____

1.() Positiva 2.() Negativa Valor: _____

Data: ___ / ___ / _____

1.() Positiva 2.() Negativa Valor: _____

Galactomanana:

Data: ___ / ___ / _____

1.() Positiva 2.() Negativa Valor : _____

Data: ___ / ___ / _____

1.() Positiva 2.() Negativa Valor : _____

Data: ___ / ___ / _____

1.() Positiva 2.() Negativa Valor : _____

Data: ___ / ___ / _____

1.() Positiva 2.() Negativa Valor : _____

Data: ___ / ___ / _____

1.() Positiva 2.() Negativa Valor : _____

CMV:

Data: ___ / ___ / _____

1.() Positiva 2.() Negativa Valor : _____

Data: ___ / ___ / _____

1.() Positiva 2.() Negativa Valor : _____

Data: ___ / ___ / _____

1.() Positiva 2.() Negativa Valor : _____

Cultural Específico:

Data: ___ / ___ / _____

Local: 1.() Cateter 2.() SWAB

Resultado: _____ Germe: _____

Data: ___ / ___ / _____

Local: 1.() Cateter 2.() SWAB

Resultado: _____ Germe: _____

Nº RX com achados infecciosos: _____

Tipo: _____

Profilaxia:

1.() Sim 2.() Não

Antibioticoterapia:

() Aciclovir Nº dias : _____

() Vancomicina Nº dias : _____

() Bactrim Nº dias : _____

() Meropenem Nº dias : _____

() Fluconazol Nº dias : _____

() Piperacilina + Tazobactam Nº dias : _____

() Metronidazol Nº dias : _____

() Anfotericina Nº dias : _____

() Levofloxacina Nº dias : _____

() Flucozanol Nº dias : _____

() Ampicilina Nº dias : _____

() Voriconazol Nº dias : _____

() Imipenem Nº dias : _____

() Cefepime Nº dias : _____

() Outros : _____ Nº dias: _____

INTERCORRÊNCIA CLÍNICA: 1. () Sim

2. () Não

- () Derrame Pleural
- () Hemotórax
- () Choque Cardiogênico
- () AVC Isquêmico
- () PCR
- () Hipertensão

- () Pneumotórax
- () Choque Séptico
- () AVC Hemorrágico
- () Convulsões
- () Bacteremia
- () Outro: _____

APÊNDICE 4 – Principais patógenos causadores de infecção em pacientes submetidos a transplante de medula óssea

PATÓGENO	ÉPOCA DO TRANSPLANTE
BACTÉRIAS	
Bacilos gram-negativos – Escherichia coli, Pseudomasaeruginosa, Klebsiella SP., etc.	Período de neutropenia
Gram – positivos – Staphylococcus aureus e coagulase-negativa, Streptococcus spp.	Período de neutropenia
Nocardia, Listeria, Mycobacterium Streptococcus pneumoniae,	Período pós-pega
Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis	Após D+100
FUNGOS	
Candida sp., (infecção sistêmica), Aspergillus sp., Fusarium sp., Mucor, Trichosporon sp.	Período de neutropenia
Cryptococcus neoformans, Pneumocystis jirovecii, cândida sp.(infecção cutâneo-mucosa)	Período pós-pega
Aspergillus sp., Fusarium sp	Após D+100
Vírus	
Herpes simplex	Período de neutropenia
Varicella-zoster	Período pós-pega até após D+100
Citomegalovirus	Período pós-pega
Vírus sincicial respiratório	Qualquer fase

Fonte: Machado LN, Camandoni VO, Leal KPH, Mosctello ELM. Transplante de medula óssea: abordagem multidisciplinar. São Paulo: Lemar; 2009.

APÊNDICE 5 – Indicações de Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas Autólogo e Alogênico regulamentados pelo Ministério da Saúde (Portaria nº 2.600)

<p>TCTH autólogo de medula óssea Idade: igual ou inferior a 70 anos</p> <p>a) leucemia mielóide aguda em primeira ou segunda remissão; b) linfoma não Hodgkin de graus intermediário e alto, indolente transformado, quimiossensível, como terapia de salvamento após a primeira recidiva; c) doença de Hodgkin quimiossensível, como terapia de salvamento, excluídos os doentes que não se beneficiaram de um esquema quimioterápico atual; d) mieloma múltiplo; e e) tumor de célula germinativa recidivado, quimiossensível, excluídos os doentes que não se beneficiaram de um esquema quimioterápico atual.</p>
<p>TCTH autólogo de sangue periférico Idade: igual ou inferior a 70 anos</p> <p>a) leucemia mielóide aguda (LMA) em primeira ou segunda remissão; b) linfoma não Hodgkin agressivo quimiossensível, como terapia de salvamento após a primeira recidiva; c) doença de Hodgkin quimiossensível, como terapia de salvamento, excluídos os doentes que não se beneficiaram de um esquema quimioterápico atual; d) mieloma múltiplo; e e) tumor de célula germinativa recidivado, quimiossensível, excluídos os doentes que não se beneficiaram de um esquema quimioterápico</p>
<p>TCTH alogênico aparentado de medula óssea Com mieloablação Idade do receptor: igual ou inferior a 60 anos</p> <p>a) leucemia mielóide aguda em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t(8;21) ou inv. 16; b) leucemia mielóide aguda com falha na primeira indução; c) leucemia mielóide aguda em segunda ou terceira remissão; d) leucemia linfóide aguda/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores; e) leucemia linfóide aguda Ph+ entre a primeira e a segunda remissão; f) leucemia mielóide crônica em fase crônica ou acelerada (de transformação); g) anemia aplástica grave adquirida ou constitucional; h) síndrome mielodisplásica de risco intermediário ou alto, incluindo-se a leucemia mielomonocítica crônica nas formas adulto e juvenil - LMC juvenil; i) imunodeficiência celular primária; j) talassemia major, em caso de pacientes com menos de 15 anos de idade, com hepatomegalia até 2 (dois) centímetros do rebordo costal, sem fibrose hepática e tratados adequadamente com quelante de ferro; e l) mielofibrose primária em fase evolutiva.</p>

Sem mieloablação Idade do receptor: igual ou inferior a 70 anos

- a) as mesmas indicações do transplante alogênico aparentado com mieloablação, em pacientes com doença associada (co-morbidade);
- b) leucemia linfóide crônica;
- c) mieloma múltiplo;
- d) linfoma não Hodgkin indolente; e
- e) doença de Hodgkin quimiossensível, como terapia de salvamento, excluídos os doentes que não se beneficiaram de um esquema quimioterápico atual.

TCTH alogênico aparentado de sangue periférico Idade do receptor: igual ou inferior a 60 anos Idade do doador: igual ou inferior a 60 anos

1 Com mieloablação

- a) leucemia mielóide aguda em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t(8;21) ou inv. 16;
- b) leucemia mielóide aguda em segunda ou terceira remissão;
- c) leucemia linfóide aguda/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores;
- d) leucemia linfóide aguda Ph+ entre a primeira e a segunda remissão;
- e) leucemia mielóide crônica em fase tardia após um ano do diagnóstico ou em fase acelerada (de transformação);
- f) síndrome mielodisplásica de risco intermediário ou alto, incluindo-se a leucemia mielomonocítica crônica nas formas adulto e juvenil - LMC juvenil;
- g) talassemia major, em caso de pacientes com menos de 15 anos de idade, com hepatomegalia até 2 (dois) centímetros do rebordo costal, sem fibrose hepática e tratados adequadamente com quelante de ferro; e
- h) mielofibrose primária em fase evolutiva.

2 Sem mieloablação

- a) as mesmas indicações do transplante alogênico aparentado com mieloablação e em pacientes com doença associada (co-morbidade);
- b) leucemia linfóide crônica;
- c) mieloma múltiplo;
- d) linfoma não Hodgkin indolente; e
- e) doença de Hodgkin quimiossensível, como terapia de salvamento, excluídos os doentes que não se beneficiaram de um esquema quimioterápico atual.

TCTH alogênico aparentado de sangue de cordão umbilical Idade do receptor: igual ou inferior a 60 anos

- a) leucemia mielóide aguda em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t(8;21) ou inv. 16;
- b) leucemia mielóide aguda em segunda ou terceira remissão;
- c) leucemia linfóide aguda/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores;
- d) leucemia linfóide aguda Ph+ entre a primeira e a segunda remissão;

- e) anemia aplástica grave adquirida ou constitucional;
- f) síndrome mielodisplásica de risco intermediário ou alto, incluindo-se a leucemia mielomonocítica crônica nas formas adulto e juvenil - LMC juvenil;
- g) imunodeficiência celular primária;
- h) talassemia major, em caso de pacientes com menos de 15 anos de idade, com hepatomegalia até 2 (dois) centímetros do rebordo costal, sem fibrose hepática e tratados adequadamente com quelante de ferro;
- i) mielofibrose primária em fase evolutiva;
- j) linfoma não Hodgkin indolente; e
- l) doença de Hodgkin quimiossensível, como terapia de salvamento, excluídos os doentes que não se beneficiaram de um esquema quimioterápico atual.

- TCTH alogênico não-aparentado de medula óssea
com mieloablação Idade do receptor: igual ou inferior a 55 anos
- a) leucemia mielóide aguda em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t(8;21) ou inv. 16;
 - b) leucemia mielóide aguda em segunda ou terceira remissão;
 - c) leucemia linfóide aguda/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores;
 - d) leucemia linfóide aguda Ph+ entre a primeira e a segunda remissão;
 - e) leucemia mielóide crônica em fase crônica ou acelerada (de transformação);
 - f) anemia aplástica grave adquirida ou constitucional;
 - g) síndrome mielodisplásica de risco intermediário ou alto, incluindo-se a leucemia mielomonocítica crônica nas formas adulto e juvenil - LMC juvenil;
 - h) imunodeficiência celular primária; e
 - i) mielofibrose primária em fase evolutiva.

- TCTH alogênico não-aparentado de sangue periférico Idade do receptor: igual ou inferior a 55 anos
- a) leucemia mielóide aguda em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t(8;21) ou inv. 16;
 - b) leucemia mielóide aguda em segunda ou terceira remissão;
 - c) leucemia mielóide crônica em fase tardia após um ano do diagnóstico ou em fase acelerada (de transformação);
 - d) leucemia linfóide aguda/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores;
 - e) leucemia linfóide aguda Ph+ entre a primeira e a segunda remissão;
 - f) síndrome mielodisplásica de risco intermediário ou alto, incluindo-se a leucemia mielomonocítica crônica nas formas adulto e juvenil - LMC juvenil;
 - g) imunodeficiência celular primária; e
 - h) mielofibrose primária em fase evolutiva.

- TCTH alogênico não-aparentado de sangue de cordão umbilical Idade do receptor: igual ou inferior a 55 anos
- a) leucemia mielóide aguda em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica

- (M3), t(8; 21) ou inv. 16;
- b) leucemia mielóide aguda em segunda ou terceira remissão;
- c) leucemia linfóide aguda/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores;
- d) leucemia linfóide aguda Ph+ entre a primeira e a segunda remissão;
- e) anemia aplástica grave adquirida ou constitucional;
- f) síndrome mielodisplásica de risco intermediário ou alto, incluindo-se a leucemia mielomonocítica crônica nas formas adulto e juvenil - LMC juvenil;
- g) imunodeficiência celular primária; e
- h) mielofibrose primária em fase evolutiva.

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.600, de 21 de Outubro de 2009. Brasília: MS; 2009.

APÊNDICE 6 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Paciente

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO PACIENTE

O Sr.(a) está sendo convidado(a) a participar do estudo: Fatores Clínicos e Econômicos X Perfil Infecioso em Pacientes Onco-hematológicos submetidos a quimioterapia. Este estudo tem como objetivo verificar a relação entre condições econômicas, doenças pré-existentes e o desenvolvimento de infecções em pacientes Onco-hematológicos no período do tratamento quimioterápico.

Caso participe, será necessário responder a um questionário sobre sua vida. Os seus dados de identificação não serão revelados, e os resultados destes estudos serão utilizados para fins de publicação científica.

Este estudo visa melhorar a assistência prestada e a qualidade de vida dos pacientes pós quimioterapia.

Será aplicado um questionário inicial que consiste de uma avaliação clínica juntamente com uma avaliação sócio econômica.

Durante o estudo que inicia na data de internação e termina na alta hospitalar serão feitos exames de sangue conforme rotina da unidade e avaliação clínica diária sem nenhum ônus financeiro ao paciente, não havendo necessidade de nenhum ressarcimento posterior. No período de Neutropenia Febril (neutrófilos abaixo de 500/mm³), serão coletadas hemoculturas, quando tiver febre (1 pico 38,5°C ou 2 picos 38°C) conforme protocolo do HCPA.

Este termo de consentimento será elaborado em duas vias, ficando uma via para o paciente e outra arquivada com o pesquisador.

Durante a pesquisa você pode ter todas as informações que quiser e poderá não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento durante a internação.

A sua participação no estudo é de grande importância para o desenvolvimento de métodos mais eficazes para minimizar as complicações pós quimioterapia.

Em caso de dúvida entrar em contato a qualquer momento com:

Dr^a Lúcia Silla (pesquisadora responsável) – HCPA Serviço de Hematologia 2º andar
- Fone: (51) 3359-8317

Denise Pereira Neto - Fone: (51) 9246-6143

Comissão de Ética em Pesquisa HCPA – Fone: (51) 3359-7640

Eu, _____ li e/ou ouvi o esclarecimento acima e compreendi para que serve o estudo e quais os procedimentos que serão realizados, e também que posso interromper minha participação a qualquer momento sem nenhuma justificativa e que isso não afetará meu tratamento.

Sei que meu nome não será divulgado e concordo em participar do estudo.

Ass.: _____

Nome paciente:

Porto Alegre ____/____/____

Ass.: _____

Nome pesquisadora:

Porto Alegre ____/____/____

HCPA / GPPG
VERSÃO APROVADA
19/02/2011
100551 TRV

APÊNDICE 7 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Responsável

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO RESPONSÁVEL POR PACIENTE MENOR DE 18 ANOS

O seu filho e/ou familiar está sendo convidado a participar do estudo: Fatores Clínicos e Econômicos X Perfil Infeccioso em Pacientes Onco-hematológicos submetidos à quimioterapia. Este estudo tem como objetivo verificar a relação entre condições econômicas, doenças pré-existentes e o desenvolvimento de infecções em pacientes Onco-hematológicos no período do tratamento quimioterápico.

Caso o seu filho e/ou familiar participe, será necessário responder a um questionário sobre sua vida. Os seus dados de identificação não serão revelados, e os resultados destes estudos serão utilizados para fins de publicação científica.

Este estudo visa melhorar a assistência prestada e a qualidade de vida dos pacientes pós quimioterapia.

Será aplicado um questionário inicial que consiste de uma avaliação clínica juntamente com uma avaliação sócio econômica.

Durante o estudo que inicia na data de internação e termina na alta hospitalar serão feitos exames de sangue conforme rotina da unidade e avaliação clínica diária sem nenhum ônus financeiro ao paciente, não havendo necessidade de nenhum ressarcimento posterior. No período de Neutropenia Febril (neutrófilos abaixo de 500/mm³), serão coletadas hemoculturas, quando tiver febre (1 pico 38,5°C ou 2 picos 38°C) conforme protocolo do HCPA.

Este termo de consentimento será elaborado em duas vias, ficando uma via para o paciente e outra arquivada com o pesquisador.

Durante a pesquisa você pode ter todas as informações que quiser e poderá não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento durante a internação.

A sua participação no estudo é de grande importância para o desenvolvimento de métodos mais eficazes para minimizar as complicações pós quimioterapia.

Em caso de dúvida entrar em contato a qualquer momento com:

Dr^a Lúcia Silla (pesquisadora responsável) – HCPA Serviço de Hematologia 2º andar - Fone: (51) 3359-8317

Denise Pereira Neto - Fone: (51) 9246-6143

Comissão de Ética em Pesquisa HCPA – Fone: (51) 3359-7640

Eu, _____ li e/ou ouvi o esclarecimento acima e compreendi para que serve o estudo e quais os procedimentos que serão realizados, e também que posso interromper a participação de meu filho e/ou familiar a qualquer momento sem nenhuma justificativa e que isso não afetará seu tratamento.

Sei que meu nome não será divulgado e concordo em participar do estudo.

Ass.: _____

Nome paciente:

Porto Alegre ____/____/____

Ass.: _____

Nome Responsável:

Porto Alegre ____/____/____

Ass.: _____

Nome pesquisadora:

Porto Alegre ____/____/____

HCPA / CPPG
VERSÃO APROVADA
19/02/2011
100551 TA/

ANEXO 1 – Carta de Aceite do Projeto

COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB00000921) analisaram o projeto:

Projeto: 100551 **Versão do Projeto:** 19/01/2011 **Versão do TCLE:** 11/02/2011

Pesquisadores:

DENISE PEREIRA NETO

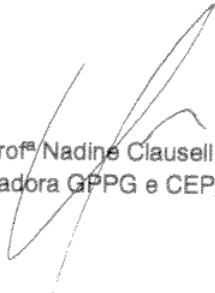
LUCIA MARIANO DA ROCHA SILLA

Título: Fatores Clínicos e Econômicos X Perfil infeccioso em Pacientes Onco-Hematológicos Submetidos a Quimioterapia

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos e metodológicos, bem como o respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as diretrizes e normas nacionais e internacionais de pesquisa clínica, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde.

- Os membros da Comissão Científica e da Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde não participaram do processo de avaliação dos projetos nos quais constam como pesquisadores.
- Toda e qualquer alteração do projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao CEP/HCPA.
- Somente poderá ser utilizado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido no qual conste o carimbo de aprovação do HCPA/GPPG.

Porto Alegre, 19 de fevereiro de 2011.


Profª Nadine Clausell
Coordenadora GPPG e CEP/HCPA

ANEXO 2– Critério de Classificação Brasil (ABEP)



Critério de Classificação Econômica Brasil

O Critério de Classificação Econômica Brasil, enfatiza sua função de estimar o poder de compra das pessoas e famílias urbanas, abandonando a pretensão de classificar a população em termos de “classes sociais”. A divisão de mercado definida abaixo é, exclusivamente de classes econômicas.

SISTEMA DE PONTOS

Posse de Itens

	Quantidade de Itens				
	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	2	3	4	5
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	2	3	4	4
Automóvel	0	2	4	5	5
Empregada mensalista	0	2	4	4	4
Aspirador de pó	0	1	1	1	1
Máquina de lavar	0	1	1	1	1
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	2	2	2	2
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	1	1	1	1

Grau de Instrução do chefe de família

Analfabeto / Primário incompleto	0
Primário completo / Ginásial incompleto	1
Ginásial completo / Colegial incompleto	2
Colegial completo / Superior incompleto	3
Superior completo	5

CORTES DO CRITÉRIO BRASIL

Classe	PONTOS	TOTAL BRASIL (%)
A1	30-34	1
A2	25-29	5
B1	21-24	9
B2	17-20	14
C	11-16	36
D	6-10	31
E	0-5	4

PROCEDIMENTO NA COLETA DOS ITENS

É importante e necessário que o critério seja aplicado de forma uniforme e precisa. Para tanto, é fundamental atender integralmente as definições e procedimentos citados a seguir.

Para aparelhos domésticos em geral devemos:

Considerar os seguintes casos

- Bem alugado em caráter permanente
- Bem emprestado de outro domicílio há mais de 6 meses
- Bem quebrado há menos de 6 meses

Não considerar os seguintes casos

- Bem emprestado para outro domicílio há mais de 6 meses
- Bem quebrado há mais de 6 meses
- Bem alugado em caráter eventual
- Bem de propriedade de empregados ou pensionistas

Televisores

Considerar apenas os televisores em cores. Televisores de uso de empregados domésticos (declaração espontânea) só devem ser considerados caso tenha(m) sido adquirido(s) pela família empregadora.

Rádio

Considerar qualquer tipo de rádio no domicílio, mesmo que esteja incorporado a outro equipamento de som ou televisor. Rádios tipo walkman, conjunto 3 em 1 ou microsystems devem ser considerados, desde que possam sintonizar as emissoras de rádio convencionais. Não pode ser considerado o rádio de automóvel.

Banheiro

O que define o banheiro é a existência de vaso sanitário. Considerar todos os banheiros e lavabos com vaso sanitário, incluindo os de empregada, os localizados fora de casa e os da(s) suite(s). Para ser considerado, o banheiro tem que ser privativo do domicílio. Banheiros coletivos (que servem a mais de uma habitação) não devem ser considerados.

Automóvel

Não considerar táxis, vans ou pick-ups usados para fretes, ou qualquer veículo usado para atividades profissionais. Veículos de uso misto (lazer e profissional) não devem ser considerados.

Empregada doméstica

Considerar apenas os empregados mensalistas, isto é, aqueles que trabalham pelo menos 5 dias por semana, durmam ou não no emprego. Não esquecer de incluir babás, motoristas, cozinheiras, copeiras, arrumadeiras, considerando sempre os mensalistas.

Aspirador de Pó

Considerar mesmo que seja portátil e também máquina de limpar a vapor (Vaporetto).

Máquina de Lavar

Perguntar sobre máquina de lavar roupa, mas quando mencionado espontaneamente o tanquinho deve ser considerado.

Vídeo cassete e/ou DVD

Verificar presença de qualquer tipo de vídeo cassete ou aparelho de DVD.

Geladeira e Freezer

No quadro de pontuação há duas linhas independentes para assinalar a posse de geladeira e freezer respectivamente. A pontuação entretanto, não é totalmente independente, pois uma geladeira duplex (de duas portas), vale tantos pontos quanto uma geladeira simples (uma porta) mais um freezer.

As possibilidades são:

Não possui geladeira nem freezer	0 pt
Possui geladeira simples (não duplex) e não possui freezer	2 pts
Possui geladeira de duas portas e não possui freezer	3 pts
Possui geladeira de duas portas e freezer	3 pts
Possui freezer mas não geladeira (caso raro mas aceitável)	1 pt

OBSERVAÇÕES IMPORTANTES

Este critério foi construído para definir grandes classes que atendam às necessidades de segmentação (por poder aquisitivo) da grande maioria das empresas. Não pode, entretanto, como qualquer outro critério, satisfazer todos os usuários em todas as circunstâncias. Certamente há muitos casos em que o universo a ser pesquisado é de pessoas, digamos, com renda pessoal mensal acima de US\$ 30.000. Em casos como esse, o pesquisador deve procurar outros critérios de seleção que não o CCEB.

A outra observação é que o CCEB, como os seus antecessores, foi construído com a utilização de técnicas estatísticas que, como se sabe, sempre se baseiam em coletivos. Em uma determinada amostra, de determinado tamanho, temos uma determinada probabilidade de classificação correta, (que, esperamos, seja alta) e uma probabilidade de erro de classificação (que, esperamos, seja baixa). O que esperamos é que os casos incorretamente classificados sejam pouco numerosos, de modo a não distorcer significativamente os resultados de nossa investigação.

Nenhum critério, entretanto, tem validade sob uma análise individual. Afirmações freqüentes do tipo "... conheço um sujeito que é obviamente

classe D, mas pelo critério é classe B..." não invalidam o critério que é feito para funcionar estatisticamente. Servem porém, para nos alertar, quando trabalhamos na análise individual, ou quase individual, de comportamentos e atitudes (entrevistas em profundidade e discussões em grupo respectivamente). Numa discussão em grupo um único caso de má classificação pode pôr a perder todo o grupo. No caso de entrevista em profundidade os prejuízos são ainda mais óbvios. Além disso, numa pesquisa qualitativa, raramente uma definição de classe exclusivamente econômica será satisfatória.

Portanto, é de fundamental importância que todo o mercado tenha ciência de que o CCEB, ou qualquer outro critério econômico, não é suficiente para uma boa classificação em pesquisas qualitativas. Nesses casos deve-se obter além do CCEB, o máximo de informações (possível, viável, razoável) sobre os respondentes, incluindo então seus comportamentos de compra, preferências e interesses, lazer e hobbies e até características de personalidade.

Uma comprovação adicional da conveniência do Critério de Classificação Econômica Brasil é sua discriminação efetiva do poder de compra entre as diversas regiões brasileiras, revelando importantes diferenças entre elas

DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO POR REGIÃO METROPOLITANA

CLASSE	Total BRASIL	Gde. FORT	Gde. REC	Gde. SALV	Gde. BH	Gde. RJ	Gde. SP	Gde. CUR	Gde. POA	DF
A1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3
A2	5	4	4	4	5	4	6	5	5	9
B1	9	5	5	6	8	9	10	10	7	9
B2	14	7	8	11	13	14	16	16	17	12
C	36	21	27	29	38	39	38	36	38	34
D	31	45	42	38	32	31	26	28	28	28
E	4	17	14	10	4	3	2	5	5	4

RENDA FAMILIAR POR CLASSES

Classe	Pontos	Renda média familiar (R\$)
A1	30 a 34	7.793
A2	25 a 29	4.648
B1	21 a 24	2.804
B2	17 a 20	1.669
C	11 a 16	927
D	6 a 10	424
E	0 a 5	207

ANEXO 3 – Adult Comorbidity Evaluation

Adult Comorbidity Evaluation-27

Identify the important medical comorbidities and grade severity using the index. Overall Comorbidity Score is defined according to the highest ranked single ailment, except in the case where two or more Grade 2 ailments occur in different organ systems. In this situation, the overall comorbidity score should be designated Grade 3.

Coexistent comorbidity ailment	Grade 3	Grade 2	Grade 1
	Severe Decompensation	Moderate Decompensation	Mild Decompensation
Cardiovascular System			
Myocardial Infarct	<input type="checkbox"/> MI ≤ 6 months	<input type="checkbox"/> MI > 6 months ago	<input type="checkbox"/> MI by ECG only, age undetermined
Angina / Coronary Artery Disease	<input type="checkbox"/> Unstable angina	<input type="checkbox"/> Chronic exertional angina <input type="checkbox"/> Recent (≤ 6 months) Coronary Artery Bypass Graft (CABG) or Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA) <input type="checkbox"/> Recent (≤ 6 months) coronary stent	<input type="checkbox"/> ECG or stress test evidence or catheterization evidence of coronary disease without symptoms <input type="checkbox"/> Angina pectoris not requiring hospitalization <input type="checkbox"/> CABG or PTCA (>6 mos.) <input type="checkbox"/> Coronary stent (>6 mos.)
Congestive Heart Failure (CHF)	<input type="checkbox"/> Hospitalized for CHF within past 6 months <input type="checkbox"/> Ejection fraction < 20%	<input type="checkbox"/> Hospitalized for CHF >6 months prior <input type="checkbox"/> CHF with dyspnea which limits activities	<input type="checkbox"/> CHF with dyspnea which has responded to treatment <input type="checkbox"/> Exertional dyspnea <input type="checkbox"/> Paroxysmal Nocturnal Dyspnea (PND)
Arrhythmias	<input type="checkbox"/> Ventricular arrhythmia ≤ 6 months	<input type="checkbox"/> Ventricular arrhythmia > 6 months <input type="checkbox"/> Chronic atrial fibrillation or flutter <input type="checkbox"/> Pacemaker	<input type="checkbox"/> Sick Sinus Syndrome <input type="checkbox"/> Supraventricular tachycardia
Hypertension	<input type="checkbox"/> DBP ≥ 130 mm Hg <input type="checkbox"/> Severe malignant papilledema or other eye changes <input type="checkbox"/> Encephalopathy	<input type="checkbox"/> DBP 115-129 mm Hg <input type="checkbox"/> DBP 90-114 mm Hg while taking antihypertensive medications <input type="checkbox"/> Secondary cardiovascular symptoms: vertigo, epistaxis, headaches	<input type="checkbox"/> DBP 90-114 mm Hg while <u>not</u> taking antihypertensive medications <input type="checkbox"/> DBP <90 mm Hg while taking antihypertensive medications <input type="checkbox"/> Hypertension, not otherwise specified
Venous Disease	<input type="checkbox"/> Recent PE (≤ 6 mos.) <input type="checkbox"/> Use of venous filter for PE's	<input type="checkbox"/> DVT controlled with Coumadin or heparin <input type="checkbox"/> Old PE > 6 months	<input type="checkbox"/> Old DVT no longer treated with Coumadin or Heparin
Peripheral Arterial Disease	<input type="checkbox"/> Bypass or amputation for gangrene or arterial insufficiency < 6 months ago <input type="checkbox"/> Untreated thoracic or abdominal aneurysm (≥6 cm)	<input type="checkbox"/> Bypass or amputation for gangrene or arterial insufficiency > 6 months ago <input type="checkbox"/> Chronic insufficiency	<input type="checkbox"/> Intermittent claudication <input type="checkbox"/> Untreated thoracic or abdominal aneurysm (< 6 cm) <input type="checkbox"/> s/p abdominal or thoracic aortic aneurysm repair
Respiratory System			
	<input type="checkbox"/> Marked pulmonary insufficiency <input type="checkbox"/> Restrictive Lung Disease or COPD with dyspnea at rest despite treatment <input type="checkbox"/> Chronic supplemental O ₂ <input type="checkbox"/> CO ₂ retention (pCO ₂ > 50 torr) <input type="checkbox"/> Baseline pO ₂ < 50 torr <input type="checkbox"/> FEV1 (< 50%)	<input type="checkbox"/> Restrictive Lung Disease or COPD (chronic bronchitis, emphysema, or asthma) with dyspnea which limits activities <input type="checkbox"/> FEV1 (51%-65%)	<input type="checkbox"/> Restrictive Lung Disease or COPD (chronic bronchitis, emphysema, or asthma) with dyspnea which has responded to treatment <input type="checkbox"/> FEV1 (66%-80%)
Gastrointestinal System			
Hepatic	<input type="checkbox"/> Portal hypertension and/or esophageal bleeding ≤ 6 mos. (Encephalopathy, Ascites, Jaundice with Total Bilirubin > 2)	<input type="checkbox"/> Chronic hepatitis, cirrhosis, portal hypertension with moderate symptoms "compensated hepatic failure"	<input type="checkbox"/> Chronic hepatitis or cirrhosis without portal hypertension <input type="checkbox"/> Acute hepatitis without cirrhosis <input type="checkbox"/> Chronic liver disease manifested on biopsy or persistently elevated bilirubin (>3 mg/dl)
Stomach / Intestine	<input type="checkbox"/> Recent ulcers(≤ 6 months ago) requiring blood transfusion	<input type="checkbox"/> Ulcers requiring surgery or transfusion > 6 months ago	<input type="checkbox"/> Diagnosis of ulcers treated with meds <input type="checkbox"/> Chronic malabsorption syndrome <input type="checkbox"/> Inflammatory bowel disease (IBD) on meds or h/o with complications and/or surgery
Pancreas	<input type="checkbox"/> Acute or chronic pancreatitis with major complications (phlegmon, abscess, or pseudocyst)	<input type="checkbox"/> Uncomplicated acute pancreatitis <input type="checkbox"/> Chronic pancreatitis with minor complications (malabsorption, impaired glucose tolerance, or GI bleeding)	<input type="checkbox"/> Chronic pancreatitis w/o complications

Cogent comorbid ailment	Grade 3 Severe Decompensation	Grade 2 Moderate Decompensation	Grade 1 Mild Decompensation
Renal System			
End-stage renal disease	<input type="checkbox"/> Creatinine > 3 mg% with multi-organ failure, shock, or sepsis <input type="checkbox"/> Acute dialysis	<input type="checkbox"/> Chronic Renal Insufficiency with creatinine >3 mg% <input type="checkbox"/> Chronic dialysis	<input type="checkbox"/> Chronic Renal Insufficiency with creatinine 2-3 mg%.
Endocrine System (Code the comorbid ailments with the (*) in both the Endocrine system and other organ systems if applicable)			
Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/> Hospitalization ≤ 6 months for DKA <input type="checkbox"/> Diabetes causing end-organ failure <input type="checkbox"/> retinopathy <input type="checkbox"/> neuropathy <input type="checkbox"/> nephropathy* <input type="checkbox"/> coronary disease* <input type="checkbox"/> peripheral arterial disease*	<input type="checkbox"/> IDDM without complications <input type="checkbox"/> Poorly controlled AODM with oral agents	<input type="checkbox"/> AODM controlled by oral agents only
Neurological System			
Stroke	<input type="checkbox"/> Acute stroke with significant neurologic deficit	<input type="checkbox"/> Old stroke with neurologic residual	<input type="checkbox"/> Stroke with no residual <input type="checkbox"/> Past or recent TIA
Dementia	<input type="checkbox"/> Severe dementia requiring full support for activities of daily living	<input type="checkbox"/> Moderate dementia (not completely self-sufficient, needs supervising)	<input type="checkbox"/> Mild dementia (can take care of self)
Paralysis	<input type="checkbox"/> Paraplegia or hemiplegia requiring full support for activities of daily living	<input type="checkbox"/> Paraplegia or hemiplegia requiring wheelchair, able to do some self care	<input type="checkbox"/> Paraplegia or hemiplegia, ambulatory and providing most of self care
Neuromuscular	<input type="checkbox"/> MS, Parkinson's, Myasthenia Gravis, or other chronic neuromuscular disorder and requiring full support for activities of daily living	<input type="checkbox"/> MS, Parkinson's, Myasthenia Gravis, or other chronic neuromuscular disorder, but able to do some self care	<input type="checkbox"/> MS, Parkinson's, Myasthenia Gravis, or other chronic neuromuscular disorder, but ambulatory and providing most of self care
Psychiatric			
	<input type="checkbox"/> Recent suicidal attempt <input type="checkbox"/> Active schizophrenia	<input type="checkbox"/> Depression or bipolar disorder uncontrolled <input type="checkbox"/> Schizophrenia controlled w/ meds	<input type="checkbox"/> Depression or bipolar disorder controlled w/ medication
Rheumatologic (Incl. Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus, Mixed Connective Tissue Disorder, Polymyositis, Rheumatic Polymyositis)			
	<input type="checkbox"/> Connective Tissue Disorder with secondary end-organ failure (renal, cardiac, CNS)	<input type="checkbox"/> Connective Tissue Disorder on steroids or immunosuppressant medications	<input type="checkbox"/> Connective Tissue Disorder on NSAIDS or no treatment
Immunological System (AIDS should not be considered a comorbidity for Kaposi's Sarcoma or Non-Hodgkin's Lymphoma)			
AIDS	<input type="checkbox"/> Fulminant AIDS w/KS, MAI, PCP (AIDS defining illness)	<input type="checkbox"/> HIV+ with h/o defining illness. CD4+ < 200/μL	<input type="checkbox"/> Asymptomatic HIV+ patient. <input type="checkbox"/> HIV+ w/o h/o AIDS defining illness. CD4+ > 200/μL
Malignancy (Excluding Cutaneous Basal Cell Ca., Cutaneous SCCA, Carcinoma in-situ, and Intraepithelial Neoplasm)			
Solid Tumor including melanoma	<input type="checkbox"/> Uncontrolled cancer <input type="checkbox"/> Newly diagnosed but not yet treated <input type="checkbox"/> Metastatic solid tumor	<input type="checkbox"/> Any controlled solid tumor without documented metastases, but initially diagnosed and treated within the last 5 years	<input type="checkbox"/> Any controlled solid tumor without documented metastases, but initially diagnosed and treated > 5 years ago
Leukemia and Myeloma	<input type="checkbox"/> Relapse <input type="checkbox"/> Disease out of control	<input type="checkbox"/> 1 st remission or new dx <1yr <input type="checkbox"/> Chronic suppressive therapy	<input type="checkbox"/> H/o leukemia or myeloma with last Rx > 1 yr prior
Lymphoma	<input type="checkbox"/> Relapse	<input type="checkbox"/> 1 st remission or new dx <1yr <input type="checkbox"/> Chronic suppressive therapy	<input type="checkbox"/> H/o lymphoma w/ last Rx >1 yr prior
Substance Abuse (Must be accompanied by social, behavioral, or medical complications)			
Alcohol	<input type="checkbox"/> Delirium tremens	<input type="checkbox"/> Active alcohol abuse with social, behavioral, or medical complications	<input type="checkbox"/> H/o alcohol abuse but not presently drinking
Illicit Drugs	<input type="checkbox"/> Acute Withdrawal Syndrome	<input type="checkbox"/> Active substance abuse with social, behavioral, or medical complications	<input type="checkbox"/> H/o substance abuse but not presently using
Body Weight			
Obesity		<input type="checkbox"/> Morbid (i.e., BMI ≥ 38)	

OVERALL COMORBIDITY SCORE (Circle one.) **0** **1** **2** **3** **9**
 None Mild Moderate Severe Unknown

ANEXO 4 – ROTINA PARA SOLICITAÇÃO DE HEMOCULTURA



ROTINA ASSISTENCIAL PARA SOLICITAÇÃO DE HEMOCULTURA

INDICAÇÕES PARA COLETA DE HEMOCULTURAS

- ☐ A hemocultura deve ser coletada preferencialmente antes do início de tratamento antimicrobiano. Após o início da antibioticoterapia empírica, os resultados de hemoculturas permitem a adequação do uso dos antibióticos ao perfil de sensibilidade dos germes identificados.
- ☐ Antes do início de terapia antimicrobiana em pacientes hospitalizados com temperatura corporal igual ou superior a 38° C associada a leucocitose ou leucopenia.
- ☐ Em infecções sistêmicas ou localizadas incluindo sepse, meningite, osteomielite, artrite, pneumonia bacteriana, febre de origem obscura, suspeita de abscessos, entre outras.
- ☐ Duas hemoculturas são suficientes para a maioria dos pacientes. Se forem negativas nas primeiras 24 h, coletar mais 2 ou 3 amostras em locais diferentes
- ☐ Em neonatologia, via de regra, uma hemocultura é suficiente.

<i>Condição clínica</i>	<i>Número de amostras</i>	<i>Intervalo entre as coletas</i>
Febre de origem obscura	2 amostras em locais diferentes	Todas dentro de 10 minutos
Bacteremia e sepse	2 amostras em locais diferentes	Todas dentro de 10 minutos
Endocardite aguda*	2 amostras em locais diferentes	Todas dentro de 10 minutos
Infecção relacionada a cateteres	uma amostra de cada via do cateter + uma amostra de sangue venoso periférico	Todas dentro de 10 minutos

* O laboratório deve ser avisado – manter culturas até 2 a 3 semanas

ANEXO 5 – Quimioterápicos em TCTH

DROGA	DOSE PADRÃO ONCOLOGIA	DOSE TRANSPLANTE HEMATOPOÉTICO
Agentes		
Ciclofosfamina	1.000 mg/m ²	7.500 mg/m ²
Ifosfamida	4.000 mg/m ²	18.000 mg/m ²
Tiotepa	15 mg/m ²	800 mg/m ²
Melfalan	16 mg/dia	200 mg/m ²
Bussulfano	4 mg/dia	16 mg/kg
Camustina	150 mg/m ²	600 mg/m ²
Cisplatina	60 mg/m ²	180 mg/m ²
Carboplatina	5 a 7 mg/ml/min	12 a 32 mg/ml/min
Etoposide	300 mg/m ²	2400 mg/m ²
Paclitaxel	175 mg/m ²	775 mg/m ²
Mitoxantrona	12 mg/m ²	75 mg/m ²
Mitomicina	10 mg/m ²	90 mg/m ²
Citarabina	1,5 g/m ²	36 mg/m ²
Fludarabina	125 mg/m ²	180 mg/m ²