

MANEJO DE INFECÇÕES EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO-HEMATOPOIÉTICAS

CONSENSO SBTMO 2015

Ana Verena Almeida Mendes¹, Fabianne Carlesse², Marcelo R. Schirmer³, Márcia Garnica⁴, Marjorie Vieira Batista⁵, Paola Cappellano⁶, Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias⁷, Clarisse M. Machado⁸

1. Professora Adjunta da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Coordenadora da Infectologia do Hospital São Rafael, Salvador, BA
2. Instituto de Oncologia Pediátrica (IOP) – GRAAC, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP
3. Instituto Nacional de Cancer, Rio de Janeiro, RJ
4. Professora Adjunta de Clínica Médica - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro
5. Médica infectologista assistente da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, no Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas, do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.
6. Paola Cappellano
7. Infectologista Coordenadora do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar, Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, PR
8. Chefe do Laboratório de Virologia do Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo e Infectologista do Transplante de Células Tronco-Hematopoiéticas do Hospital Amaral Carvalho, Jahu, SP

1. ÍNDICE

	Tópico	Página
1.	Índice	1
2.	Introdução	2
3.	Avaliação pré-TCTH	3
	3.1 Avaliação do doador	4
	3.2 Avaliação do receptor	8
4.	Manejo de infecção na fase de neutropenia	19
5.	Manejo de infecção após enxertia e até d+100	44
6.	Manejo de infecção na DECH crônica	55
7.	Infraestrutura para controle e manejo de infecções no TCTH	57
	7.1. Laboratórios de apoio ao diagnóstico	57
	7.2. CCIH	73
8.	Doenças Tropicais	80
9.	Calendário de revacinação pós-TCTH	89
10.	Orientações a candidatos, receptores e familiares	93
11.	Anexo 1 – Recomendações para o controle de IRAS	105
12.	Referências bibliográficas	108

2. INTRODUÇÃO

Infecção representa uma importante complicação do transplante de células tronco-hematopoiéticas (TCTH), e está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade. A utilização de doadores alternativos, novos agentes imunossuppressores e outras medidas relacionadas ao procedimento influenciam diretamente o tipo e a intensidade da imunossupressão, modificando o risco de desenvolver infecção (1,2). O manejo das infecções em receptores de TCTH depende fundamentalmente da epidemiologia local e das características individuais de cada paciente e do tipo de transplante realizado. Portanto, é necessária uma constante revisão das recomendações aqui apresentadas.

Este documento é uma atualização das recomendações do Consenso de 2013, tendo como modificações nesta versão, a inclusão de três novos tópicos: orientações para pacientes, doadores e familiares; doenças tropicais e infraestrutura para controle e manejo de infecções no TCTH. Além disso, foi feita a revisão dos temas por pares de infectologistas, fortalecendo o aspecto consensual das recomendações.

Mantivemos nessa versão os graus de recomendação e força de evidência científica de acordo com as definições propostas pelo Projeto Diretrizes da AMB. As recomendações são classificadas em 4 categorias distintas variando de A a D, dependendo do tipo de estudo que foi utilizado como referência. Caso mais de um estudo tenha sido usado, o maior grau de evidencia foi utilizado. Os graus de recomendação são:

- A: estudos experimentais ou observacionais de melhor qualidade;
- B: estudos experimentais ou observacionais de menor qualidade;
- C: Relatos de casos, estudos não controlados;
- D: opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

3. AVALIAÇÃO PRÉ-TCTH

A avaliação pré-transplante engloba uma série de procedimentos que visam a segurança na realização do transplante. De modo geral, as ações devem incluir inquérito soropidemiológico, avaliação clínico-laboratorial e histórico de infecções pregressas ou persistentes e de vacinas tanto dos candidatos a TCTH como de doadores, no caso de transplantes alogênicos.

A avaliação do estado sorológico do receptor ajuda a definir o risco de reativação destas infecções após o transplante, assim como o risco de infecção primária, permitindo a implementação de estratégias preventivas. Da mesma forma, a ocorrência de doenças documentadas antes do transplante pode auxiliar na definição de condutas, tais como vigilância viral ou profilaxia secundária pós-transplante. Em algumas situações o transplante poderá ser adiado temporariamente, ou mesmo contraindicado nesta fase de avaliação.

A investigação epidemiológica especialmente de doenças tropicais e de viagens recentes assume grande importância durante a avaliação pré-TCTH uma vez que algumas medidas de prevenção podem ser tomadas, tais como vacinação, profilaxias, tratamentos e até mesmo a busca de doador alternativo, se for o caso. Assim, os antecedentes epidemiológicos para as doenças tropicais (incluindo as negligenciadas) devem ser indagados tanto para o receptor como para o doador e contatos domiciliares. É importante ressaltar que muitas destas doenças são estigmatizadas, tais como a tuberculose e a hanseníase; e não serão reportadas espontaneamente pelos candidatos e doadores a não ser que diretamente indagadas (3).

Além desse questionamento, os locais de nascimento, regiões onde viveram por mais de três meses, histórico de transfusões de sangue e atual procedência do paciente e doador são informações que devem ser tomadas neste período (4). As respostas a essas perguntas já delineiam o risco potencial de exposição a doenças tropicais que são frequentes em nosso país tais como malária, dengue, leishmaniose, febre amarela e doença de Chagas. A equipe médica do TCTH deve também estar atualizada com relação a ocorrência de surtos epidêmicos vigentes.

3.1. Avaliação do Doador

A avaliação do doador começa com acesso à história médica, anamnese e exame físico. Estes procedimentos visam coletar informações sobre histórico de infecções prévias e atuais, e passagem ou residência em áreas endêmicas (5). Esta avaliação completa do doador deve ser realizada dentro dos seis meses que precedem a doação. Antes de cada procedimento de doação, o *screening* deve ser repetido ou atualizado para checar mudanças na história, novos fatores de risco ou achados no exame físico. Esta prática é crítica, pois se algum novo risco se desenvolve, o potencial doador pode requerer investigação adicional. Os testes laboratoriais devem ser realizados com o objetivo de acessar doenças infecciosas relevantes. Caso não haja nenhum elemento na história progressa, a avaliação se completa com os testes laboratoriais rotineiros, que são os mesmos realizados em qualquer doador de sangue (6,7) (Recomendação D).

As sorologias essenciais incluem o vírus da imunodeficiência humana (HIV), hepatite B (HBV), hepatite C (HCV) e HLTV I e II (7). Sorologias complementares incluem investigação para Citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (EBV), Sífilis e Toxoplasmose (8–11) (Recomendação B).

Em situações que o doador é recém nato (<1 mês de vida), a mãe deverá ser submetida aos mesmos exames recomendados para os doadores adultos (2) (Recomendação D). O tempo entre a coleta dos exames laboratoriais e a doação não deve passar de 7 dias no caso de doadores de linfócitos ou de sangue de cordão umbilical, e de 30 dias no caso de doadores de célula tronco de sangue periférico ou medula óssea.

De modo geral, doadores com sorologia indicativas de infecções agudas (presença de anticorpos classe IgM) não devem doar até que a infecção seja resolvida (12). Como é possível a ocorrência de resultados falso-positivos de IgM, a sorologia deve ser repetida e/ou outros exames devem ser incluídos, tais como PCR específico, para avaliar a presença do agente em questão no sangue. Caso o resultado se confirme, medidas para minimizar a transmissão devem ser tomadas de imediato, de acordo com o agente.

3.1.1. Tuberculose

Doadores com tuberculose ativa não devem doar até a doença estar controlada após terapia medicamentosa apropriada. Entretanto, não há evidência de risco adicional se o teste tuberculínico for positivo e o doador for assintomático. A realização de PPD de rotina no doador não é necessária (12) (Recomendação B).

3.1.2. Toxoplasmose

Doadores com toxoplasmose aguda devem ser tratados ou aguardar até que a doença tenha sido resolvida, antes da coleta das células tronco-hematopoiéticas. Uma atenção especial deve ser dada nos casos de doadores assintomáticos com perfil de infecção recente por *Toxoplasma gondii* (título alto de IgG e/ou IgM positiva), pelo potencial de transmissão através do transplante (13) (Recomendação B). Na impossibilidade de tratamento do doador, é aconselhável a profilaxia do receptor no primeiro mês do TCTH com esquema alternativo, para evitar mielotoxicidade. A clindamicina associada à pirimetamina e ao ácido fólico pode ser uma opção nestas situações (12).

3.1.3. Malária

Os doadores provenientes de regiões endêmicas para malária devem ser interrogados sobre história ativa ou pregressa da doença e devem, no mínimo, ter um esfregaço sanguíneo coletado (Recomendação B). Se possível, além da pesquisa em gota espessa, recomenda-se PCR de malária espécie-específico (14,15). De acordo com os *guidelines* internacionais, o indivíduo que viajou recentemente para regiões de malária não pode ser doador por pelo menos 12 meses após a viagem, e por 3 anos caso tenha vivido em áreas de malária (12). Como em nosso país esta política faria com que muitos doadores fossem excluídos, tal recomendação não é seguida, e foi adaptada para nossa realidade. Como é impossível prever um episódio de recrudescência de malária, alguns autores recomendam tratamento empírico para todos os doadores com história de malária, independente do resultado do esfregaço sanguíneo (14,16) (Recomendação C). Nos casos de malária pregressa do doador, todos os esforços devem ser feitos para se obter informação sobre a espécie do *Plasmodium* envolvida no episódio anterior, para melhor orientar o tratamento (4).

3.1.4. Doença de Chagas

Na investigação de Doença de Chagas, além das perguntas habituais (condições de moradia, picada de barbeiro, etc), é importante indagar também se a mãe do paciente ou do doador é proveniente de zona endêmica de Chagas, uma vez que a infecção pode ser transmitida congenitamente. A sorologia para Doença de Chagas do doador é obrigatória por causa do risco de transmissão por sangue e derivados (15,17,18) (Recomendação A). Dois resultados positivos em técnicas sorológicas diferentes são necessários para considerar que o indivíduo está infectado. Para minimizar o risco de transmissão, recomenda-se o tratamento do doador com sorologia positiva para doença de Chagas com benznidazole 5-7 mg/kg/dia divididos em duas doses, por 30 a 60 dias (18,19) (Recomendação B).

3.1.5. Leishmaniose

O papel da triagem pré-transplante do doador com sorologia ou PCR de *Leishmania* permanece incerto pela falta de estudos prospectivos. Entretanto, há relatos de transmissão por transfusão de sangue e, como a infecção assintomática é mais frequente que a sintomática, a pesquisa de *Leishmania* em amostras de sangue do doador por PCR pode ser útil (20,21) (Recomendação D).

3.1.6. Dengue

Em surtos epidêmicos ou em regiões endêmicas de dengue, é aconselhável a triagem dos doadores para dengue por PCR ou pesquisa de antígeno (NS1), mesmo em indivíduos assintomáticos. Caso de dengue fatal transmitido por doador foi relatado durante o surto de dengue de 1995 em Porto Rico (22). Estudos recentes realizados em doadores de banco de sangue no Brasil evidenciaram a transmissão sanguínea de dengue (23,24) (Recomendação B).

3.1.7. Febre Amarela: Com relação a febre amarela, é importante perguntar a data da última vacinação aos doadores provenientes de áreas endêmicas e, de preferência, confirmar esta informação pela carteira de vacinação. Como se trata de vacina de vírus vivos atenuados, seu uso próximo à data do transplante pode oferecer risco para o paciente e nesses casos é prudente

considerar o adiamento do transplante (3,4) (Recomendação D). Se o doador recebeu a vacina de febre amarela pela primeira vez, a viremia é mais longa e deve-se esperar pelo menos um mês para a doação. Se já recebeu a vacina anteriormente, a viremia é rara e curta e a doação pode ser feita após 10 dias da vacinação (25,26) (Recomendação B).

3.1.8. Hepatites: As sorologias de hepatite virais estão indicadas para todos os doadores (Recomendação A). No caso da sorologia de hepatite A, está indicada a pesquisa de anticorpos classe IgM em doadores com alteração das provas de função hepática. Se o IgM for positivo, o transplante deve ser adiado pelo risco de transmissão e aumento da morbidade e mortalidade (12) (Recomendação D).

Com relação à hepatite B, doadores HBsAg positivos, devem receber tratamento (após informação dos riscos e consentimento) com lamivudina (100 mg/dia) ou entecavir 1mg por dia por pelo menos 4 semanas ou até negatificação do HBsAg ou da carga viral (HBV-DNA). Alguns especialistas tem preferido recomendar entecavir para este propósito (12) (Recomendação D). No caso de doador anti-HBc positivo, deve ser feita a detecção de HBV-DNA por PCR o mais próximo possível da data da coleta da célula tronco. Se positivo, o doador deve ser tratado e se a PCR for negativa, o transplante pode ser realizado sem demais precauções (12) (Recomendação B).

Com relação à hepatite C, os doadores com sorologia anti-HCV negativa, mas com história sugestiva de risco (transusão de sangue antes de 1993, usuário de drogas, tatuagem, etc.), ou que tenham ALT inexplicavelmente aumentada, devem realizar a PCR para HCV (HCV-RNA) (27) (Recomendação B). Doadores anti-HCV positivos devem ser avaliados clinicamente para excluir doença crônica que pode aumentar o risco cirúrgico e contraindicar a doação de medula óssea (Recomendação B). Doadores HCV-RNA positivos invariavelmente transmitem a infecção para o receptor. Por outro lado, o risco é mínimo se a carga viral for negativa por ocasião da doação (28). Portanto, para diminuir a carga viral de HCV do doador e minimizar o risco de transmissão, pode ser tentado o tratamento do doador (após informação dos riscos e consentimento) com a associação padrão de antivirais (ribavirina e interferon) (29) (Recomendação B). Atualmente, com os “Antivirais

de Ação Direta” (DAAs) o tratamento do HCV apresenta taxas de cura superiores a 95% com medicamentos orais, com perfil muito bom de tolerabilidade e com esquemas de até 12 semanas de tratamento.

3.1.9. HIV: O uso de um doador soropositivo para HIV traz riscos significativos que provavelmente superam quaisquer benefícios do transplante para um receptor soronegativo, e não deve ser considerado (Recomendação B).

3.2. Avaliação do Receptor

A avaliação pré-transplante tem por objetivo identificar situações de risco para reativação ou para a ocorrência de infecções após o TCTH. Os exames laboratoriais pré-transplante incluem HIV, HCV, HBV e HLTV I e II, além de investigação sobre o estado sorológico de infecção por CMV, Herpes Simplex (HSV), varicela-zoster (VZV), EBV, Sífilis e Toxoplasmose (7–11,30) (Recomendação B). A seguir apresentamos as medidas que devem ser tomadas de acordo com os resultados da sorologia para algum dos agentes listados acima.

3.2.1. Infecções Virais

3.2.1.1. Citomegalovírus (CMV): Receptores de TCTH alogênico soronegativos para o CMV com doadores também soronegativos devem receber transfusões de sangue e derivados com filtro de leucócitos ou de doadores negativos para o CMV, para diminuir o risco de infecção primária pelo CMV pós-TCTH (31) (Recomendação A). No caso de uso de filtros, os produtos preparados devem conter menos de 1×10^6 leucócitos residuais por unidade (31) (Recomendação A). A mesma estratégia do TCTH alogênico deve ser estabelecida em receptores de TCTH autólogo soronegativos para o CMV que receberam tratamento prévio com fludarabina ou alemtuzumab (Recomendação B).

Receptores de TCTH alogênico não-aparentado ou aparentado com disparidade HLA que sejam soropositivos para o CMV, devem preferencialmente receber TCTH a partir de doadores também soropositivos (12,32) (Recomendação B). Nesses pacientes é recomendado investigar

história prévia de doença pelo CMV, uma vez que estes pacientes têm risco aumentado de doença precoce por CMV e óbito pós-TCTH (33) (Recomendação A). O CMV é eliminado de forma intermitente pela orofaringe e trato geniturinário, tanto em imunocompetentes quanto em imunocomprometidos. Não há dados que demonstrem que evitando estes fluidos corporais seja possível prevenir aquisição de CMV em receptores de transplante soronegativos (12) (Recomendação D).

3.2.1.2. Vírus de Epstein Bar (EBV): Semelhante ao CMV, os candidatos a TCTH devem ter IgG sérico para EBV dosado, a fim de determinar o risco de doença primária após o transplante (34). A infecção por EBV nos receptores de transplante tipicamente resulta de reativação de infecção endógena ou transmissão do EBV do enxerto (35). Nos receptores de transplante a síndrome clínica mais importante associada à replicação do EBV é a doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT), com altas taxas de mortalidade (36–39). Os fatores de risco para reativação do EBV e desenvolvimento de DLPT são idade (mais jovens têm maior risco), receptor soronegativo com doador soropositivo, transplantes não aparentados ou com disparidade de HLA, e uso de ATG ou depleção de células. Desta forma, recomenda-se:

a) pesquisa de anticorpos específicos para o EBV em receptores e doadores para avaliar o risco de infecção primária pós-transplante pelo EBV (34) (Recomendação B para adultos e A para crianças)

b) selecionar um doador soronegativo para um receptor soronegativo para o EBV, já que o vírus pode ser transmitido pelo enxerto (Recomendação B)

c) os doadores devem fazer sorologia antes do transplante, especialmente nos transplantes não-aparentados ou aparentados com disparidade de HLA, ou ainda quando se planeja um transplante com uso de ATG ou com depleção de células T (Recomendação A).

3.2.1.3. Vírus Herpes Simples (HSV): A realização de sorologia para HSV antes do TCTH depende da prevalência do vírus na população (38). No Brasil, a soroprevalência do HSV na população adulta é alta. Portanto, não se recomenda a triagem sorológica em receptores de

TCTH adultos (custo maior que o benefício de fazer a profilaxia universal) (Recomendação A). Já na população pediátrica (<15 anos) a sorologia está indicada, pois a soroprevalência do HSV é mais baixa (40) (Recomendação A). Deve-se investigar história pregressa de herpes genital de repetição para orientar extensão da profilaxia de HSV no período pós-pega (Recomendação B). Não é necessário fazer sorologia do doador (Recomendação A).

3.2.1.4. Vírus Varicela Zoster (VZV): Receptores de TCTH alogênico e autólogo têm risco de 20 a 50% de desenvolver herpes zoster, geralmente ocorrendo entre o terceiro e 12º mês pós-TCTH. O risco é maior nos transplantes não-aparentados, aparentados com disparidade HLA ou em pacientes recebendo tratamento para a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). No transplante autólogo, o atraso na pega do enxerto constitui um fator de risco relevante para reativação que pode sugerir o prolongamento da terapia profilática (41) (Recomendação D). Outro fator que pode ser relevante é a deficiência em linfócitos CD4 e CD8. As sequelas e complicações do zoster também são maiores nestes pacientes. História pregressa de varicela ou herpes zoster deve ser investigada em todos os receptores de TCTH. Havendo informação consistente, não há necessidade de realização de sorologia no pré-transplante uma vez que em geral há concordância entre história e presença de anticorpos anti-VZV (42). Na ausência de informação, a sorologia do receptor deve ser realizada (Recomendação A). No caso de sorologia positiva, a profilaxia com aciclovir está recomendada no primeiro ano de pós-transplante alogênico (38,43,44) (Recomendação A). Independente do *status* sorológico, todos os receptores de TCTH devem ser orientados para evitar exposição a pessoas com varicela ou herpes zoster (45) (Recomendação A). Profissionais de saúde, contatos familiares e visitantes saudáveis que não tenham história de varicela ou que sejam soronegativos para VZV devem receber a vacinação antes de entrarem em contato com um receptor. Idealmente os indivíduos susceptíveis, que sejam potenciais contactantes do receptor devem ser vacinados tão logo a decisão seja tomada sobre o transplante e o esquema deve ser completado 4 a 6 semanas antes da realização do transplante (12) (Recomendação D).

3.2.1.5. Herpesvirus humano 6 (HHV-6): Ainda não há consenso sobre a necessidade de realização de sorologia de HHV-6 pré-TCTH. Como os dados disponíveis sugerem que a infecção tem maior morbidade em receptores de TCTH de sangue de cordão, ou seja, com doador *naïve*, é possível que tal política venha a ser recomendada.

3.2.1.6. Vírus da Hepatite A (HAV): A dosagem sérica de IgG para Hepatite A em receptores é opcional, uma vez que a sua positividade na ausência de IgM indica exposição remota e não tem impacto na evolução do transplante. Entretanto, a dosagem de IgM está indicada na investigação daqueles pacientes com alteração de ALT na avaliação clínico-laboratorial pré-TCTH. Se o teste for positivo indica infecção aguda pelo HAV no receptor, e o transplante deve ser adiado pelo risco maior de síndrome de obstrução sinusoidal que segue a toxicidade hepática dos regimes mieloablativos (12) (Recomendação D).

3.2.1.7. Vírus da Hepatite B (HBV): O HBV pode causar hepatite grave após o TCTH. Entretanto, taxas de cirrose e carcinoma hepatocelular não parecem ser mais prevalentes nestes pacientes (46). São situações de risco para maior gravidade da hepatite B em receptores de TCTH: 1) Receptores de TCTH susceptíveis e expostos ao HBV via doador infectado, produtos sanguíneos infectados ou através de contato sexual; 2) Receptores de TCTH com hepatite B crônica e uso de imunossupressão prolongada; 3) Receptores de TCTH com evidência de resolução sorológica da infecção pelo HBV (anti-HBs e anti-HBc positivos anteriormente) e apresentando sororreversão (perda dos anticorpos e reaparecimento do HBsAg) em decorrência da imunossupressão prolongada; 4) Receptores de TCTH (geralmente em países com HBV endêmico) com hepatite B latente ou oculta (marcadores sorológicos negativos) que reativa devido a imunossupressão prolongada (47).

No Brasil, a infecção pelo vírus da hepatite B é endêmica e a soroprevalência varia de região para região. Portanto, a sorologia é mandatória para definir o *status* da infecção no receptor e deve incluir os marcadores HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc (46) (Recomendação A).

No caso de receptor soronegativo, um doador também soronegativo deve ser selecionado. Entretanto, não é contraindicado o uso de doador HBsAg positivo caso não exista outro doador compatível, uma vez que o risco de transmissão é menor que 30% (46) (Recomendação B).

Caso o doador seja HBsAg positivo, além do tratamento do doador, a vacinação de candidato susceptível ao HBV está recomendada, de preferência a tempo de administração de 3 doses da vacina. Se a vacinação pré-transplante for impraticável, ou o título de anti-HBs pós-vacinação for < 10UI/L, imunoglobulina para Hepatite B (HBIg) deve ser administrada imediatamente antes da infusão de células tronco na dose de 0,06ml/kg. Os receptores que falham a resposta à vacinação pré-transplante ou que permanecem não-infectados no pós-transplante (negativo para HBsAg, anti-HBc, anti-HBs, e HBV-DNA) devem ser revacinados após a recuperação imune (12) (Recomendação D). Alternativamente, pode ser indicada a lamivudina profilática para o receptor, desde o dia zero até pelo menos 6 meses após descontinuação da terapia imunossupressora. Este paciente deve ser monitorado mensalmente com dosagem de ALT e ou HBV-DNA, e se houver alteração pode ser necessário a troca do esquema terapêutico (12) (Recomendação D).

Se o receptor for anti-HBc positivo, deve ser selecionado (se possível) um doador que também tenha imunidade natural (anti-HBc e anti-HBs positivos), que possa ser transferida ao receptor (Recomendação B). Receptores com anti-HBc e anti-HBs positivos devem dosar a carga viral (HBV-DNA), e ser monitorizados até 6 meses após o transplante através dos níveis de transaminases, de marcadores sorológicos e/ou PCR quantitativo de HBV. No caso de positividade dos marcadores de replicação viral o paciente deve receber tratamento (Recomendação A).

3.2.1.8. Vírus da Hepatite C (HCV): Todos os candidatos a transplante devem passar por uma avaliação do risco de Hepatite C através de uma adequada história médica, exame físico e dosagem de anti-HCV e ALT sérica (Recomendação A). Embora a infecção pelo HCV não altere a morbidade ou a mortalidade dos receptores nos primeiros anos pós-TCTH, o tempo de

evolução para cirrose hepática é mais curto do que em pacientes não-transplantados (48,49). Assim, candidatos a TCTH anti-HCV positivos devem ser investigados quanto à possibilidade de doença hepática crônica para avaliar o risco do condicionamento (50). Biópsia hepática está indicada nestes candidatos nas seguintes situações: sobrecarga de ferro, história de ingestão aumentada de álcool, história de hepatite há mais de 10 anos, e evidência clínica de doença hepática crônica (Recomendação A). Se a biópsia revelar cirrose ou fibrose hepática, o condicionamento mieloablativo não deve incluir ciclofosfamida ou TBI \geq 12 GY, uma vez que estes regimes aumentam em quase 10 vezes o risco de síndrome de obstrução sinusoidal fatal nesta população (Recomendação B). PCR para HCV (HCV-RNA) está recomendado em receptores com sorologia negativa, mas com história sugestiva de risco (transfusão de sangue antes de 1993, usuário de drogas, tatuagem, etc., ou que tenham ALT inexplicavelmente aumentada (27) (Recomendação A).

3.2.1.9. HIV: Em pacientes com HIV e terapia HAART o câncer é hoje uma das principais causas de morte. Conseqüentemente, o TCTH pode ser considerado uma estratégia terapêutica para estes pacientes, e a infecção pelo HIV já não é mais uma contraindicação para o procedimento (12). Os doentes portadores de HIV e de uma doença tratada pelo TCTH não devem ser automaticamente excluídos desta terapia potencial. Estudos em transplante autólogo sugerem que esta é uma alternativa viável em pacientes com infecção controlada (51,52) (Recomendação C). Resultados após o transplante alogênico ainda são bastante limitados, apesar de que relatos de caso sugerem que na era da terapia HAART, este pode ser considerado(53,54) (Recomendação C). Por causa da complexidade significativa no tratamento de pacientes HIV-positivos, recomenda-se que qualquer paciente HIV-positivo considerado como potencial receptor de TCTH esteja matriculado em um ensaio clínico de pesquisa e seja acompanhado também por um infectologista (53) (Recomendação D).

3.2.1.10. Vírus Respiratórios: A medida básica para prevenir infecção é prevenir a exposição. Candidatos a TCTH não devem se expor a indivíduos com sintomas respiratórios. Se o paciente

estiver sintomático, é obrigatória a coleta de amostra para diagnóstico. Estudo recente evidenciou que em pacientes sintomáticos com VR diagnosticado antes do TCTH, a mortalidade foi significativamente maior dos que naqueles sem diagnóstico de VR. O mesmo não foi demonstrado em pacientes assintomáticos com diagnóstico de VR (55). Portanto, em pacientes sintomáticos com comprovação diagnóstica de VR (mesmo no caso de rinovírus), o TCTH deverá ser adiado sempre que possível (Recomendação A). O *screening* pré-TCTH de candidatos assintomáticos por imunofluorescência ou PCR permanece controverso (Recomendação B). Tal medida visa principalmente a identificação de RSV para evitar surtos na unidade de internação. Em estudo retrospectivo realizado no Hospital Amaral Carvalho incluindo 182 candidatos a TCTH assintomáticos, infecção por VR foi diagnosticada por PCR multiplex em 33 (18,1%) no *screening* pré-admissão. O rinovírus e o PIV 3 foram os agentes mais frequentemente detectados (21% e 15%, respectivamente). Influenza A foi identificado em 4 pacientes (12%) e o RSV em 1 paciente (3%). Os pacientes não receberam tratamento em função do caráter retrospectivo do estudo e foram admitidos para o TCTH. A avaliação dos desfechos não mostrou diferença na frequência de pneumonia entre os receptores com ou sem VR pré-admissão (20% x 23% respectivamente; $p=0,73$), nem na mortalidade (3% x 4,7% respectivamente; $p=0,67$) até o d+30. Entretanto, considerando cada vírus, a taxa de pneumonia para o RSV foi de 100% e para o INF A foi de 75% (56). Portanto, é possível que o diagnóstico específico de alguns VR tais como RSV e INF A pré-admissão seja importante para o manejo do caso (Recomendação B). Estudos prospectivos com intervenção terapêutica são necessários para se definir a necessidade de *screening* pré-transplante de assintomáticos. Está indicada a vacina inativada contra a influenza tanto para os candidatos a transplante quanto para os contatos (57) (Recomendação A). Além disso, a vacina sazonal para influenza é fortemente recomendada aos cuidadores e profissionais de saúde em contato com os receptores de transplante (12) (Recomendação D).

3.2.1.11. Poliomavirus: Até o momento, não há evidência de necessidade de realização de sorologia para poliomavirus JC e BK em candidatos a TCTH (Recomendação D).

3.2.2. Infecções Bacterianas

Com relação às infecções bacterianas, o conhecimento de infecções ou colonizações prévias por patógenos reconhecidos como multirresistentes é fundamental. Sendo assim, uma história clínica e revisão de dados microbiológicos é mandatório na fase de avaliação pré-transplante.

A busca de infecções ou histórico de colonização pelos seguintes patógenos: *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA); enterococo resistente à vancomicina (VRE); enterobactérias produtora de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) ou enterobactérias com produção de carbapenemase (ERC) e história prévia de infecção por *Clostridium difficile* devem ser avaliadas (58–60). Essas informações visam avaliar o espectro necessário das drogas utilizadas em caso de profilaxia e/ou da escolha da droga empírica. No caso de profilaxias, a definição do protocolo a ser empregado deve ser feita conjuntamente com a CCIH local. A importância desses patógenos nas medidas específicas de bloqueio de transmissão horizontal está descrita no tópico relacionado a medidas de controle de infecção associada a assistência à saúde (IRAS).

3.2.3. Infecções Fúngicas

Em relação as infecções fúngicas, histórico de infecções fúngicas invasivas (IFI) progressas, persistentes ou mesmo subdiagnosticadas são importantes fatores de risco para reativação durante a imunossupressão relacionada ao TCTH. O conhecimento prévio desse histórico é mandatório para a definição da melhor abordagem clínica, seja essa profilática ou terapêutica.

A investigação desse histórico requer revisão sistemática de dados clínicos, micológicos e radiológicos no decorrer de todo o tratamento da doença de base. Informações pré transplante, como tempo de tratamento antifúngico prévio, status da doença de base e regime de condicionamento a ser usado, podem identificar indivíduos de mais alto risco de reativação de IFI (61). Não há recomendação de rastreamento por imagem pré-TCTH daqueles que não apresentam histórico de risco para IFI. Indivíduos com histórico de IFI documentada ou suspeita deverão ser

reavaliados pré-TCTH para adequar terapêutica sequencial ou profilaxia secundária durante a fase de risco.

3.2.4. Doenças Tropicais

3.2.4.1. Tuberculose (TB): O principal fator de risco para desenvolver tuberculose após TCTH é estar em uma região com alta endemicidade para a doença (62,63). A TB latente (LTBI) ou ativa deve ser investigada em candidatos a TCTH uma vez que os casos de TB pós-TCTH em geral ocorrem pela reativação de LTBI, com raros casos de aquisição por contato com indivíduos bacilíferos (64) (Recomendação B). Esta avaliação deve incluir história anterior de TB ativa, exposição prévia e resultados anteriores de PPD, sintomas como tosse e dispnéia, bem como imagens sugestivas de TB prévia no RX ou TC de Tórax (65) (Recomendação D). Recomenda-se o diagnóstico laboratorial da LTBI que pode ser feito pelo teste tuberculínico (PPD) ou testes mais novos disponíveis no Brasil, como os baseados na detecção de interferon-gama (IGRA - Interferon Gama Release Assay) (4,12).

Se doença ativa for detectada, o tratamento adequando deve ser iniciado e o transplante deve ser adiado até que a infecção ativa esteja controlada. Porém se o PPD ou o IGRA for positivo sem TB ativa, está indicado o uso de isoniazida profilática (5–10 mg/kg/d por 6-9 meses ou mais); nesse caso, o transplante não precisa ser adiado (66) (Recomendação D).

Meta-análises tem demonstrado maior sensibilidade e maior especificidade dos IGRAs especialmente nos países onde o BCG é usado, uma vez que não dá reação cruzada com o *M.bovis*. Outras vantagens são a interpretação mais objetiva dos resultados e o fato do paciente não precisar retornar para a medida da endureção cutânea como no caso do PPD (67). Atualmente o PPD não está disponível no Brasil e não há previsão de regularização do fornecimento do teste. O Ministério da Saúde está implantando os IGRAs em laboratórios de referência para atender esta demanda.

3.2.4.2. Toxoplasmose: Na maioria dos casos, a toxoplasmose ocorre por reativação de infecção latente em receptores de TCTH, entretanto pode ser transmitida também pelo

enxerto, no caso de infecção aguda ou recente do doador, caracterizada por título alto de IgG e presença de IgM (13). Também no receptor, a infecção aguda ou recente pode representar um grande risco na fase precoce do transplante. Há relatos de casos de toxoplasmose disseminada e fatal em pacientes que contraíram a infecção proximamente à data do TCTH (68). Assim, na avaliação pré-transplante, recomenda-se a sorologia de toxoplasmose, com dosagem de anticorpos IgM e IgG de todos os candidatos a TCTH alogênico, a fim de verificar se têm infecção aguda ou recente ou se apresentam risco de reativação (69) (Recomendação C).

3.2.4.3. Estrongiloidíase: Documentação de estrongiloidíase em pacientes transplantados e imunocomprometidos no Brasil está ao redor de 13 a 20%, dependendo do método de pesquisa e do número de amostras de fezes analisadas (70,71). Entretanto, apesar da baixa prevalência, a ocorrência da síndrome de superinfecção por *S. stercoralis* em TCTH é rara, porém com mortalidade muito alta. Como a sensibilidade do exame parasitológico de fezes varia muito (3 amostras 50%, 7 amostras 100%), alguns autores sugerem fazer um tratamento em regiões de alta endemicidade com ivermectina (200 mcg/kg por 2 dias, repetindo após 2 semanas) (72,73) (Recomendação B). Outros recomendam apenas observar e tratar caso o paciente apresente sintomas sugestivos de estrongiloidíase (70). Para o tratamento, recomenda-se terapia combinada ivermectina (200 mcg/kg/dia) e tiabendazol (25mg/kg/d) por período prolongado (14 dias) ou até resolução dos sintomas e negatificação do parasitológico (Recomendação D).

3.2.4.4. Doença de Chagas: A sorologia de Chagas é mandatória para candidatos e doadores de TCTH (74) (Recomendação A). Dois resultados positivos em técnicas sorológicas diferentes são necessários para considerar que o indivíduo está infectado. A soropositividade não é uma contraindicação para o transplante; porém, recomenda-se o monitoramento periódico da reativação pelo método de Strout ou PCR nesses casos, seguido de terapia pre-emptiva caso se confirme a parasitemia. Atualmente, a profilaxia para o receptor não é recomendada

(15,18,75). O monitoramento é recomendado semanalmente durante 2 meses, a cada 2 semanas no terceiro mês, e depois mensalmente até pelo menos 6 meses após o transplante (18).

3.2.4.5. Malária: Receptores de TCTH provenientes de áreas endêmicas devem ser investigados através de esfregaço sanguíneo, testes rápidos ou PCR para doença ativa, antes do transplante. Se o receptor tem história pregressa de malária, deve-se buscar informação sobre a espécie envolvida no episódio, para se avaliar o risco de recrudescência e para melhor orientação do tratamento. Pacientes provenientes de regiões endêmicas devem ser monitorizados pós-TCTH com gota espessa e PCR semanal nos primeiros 3 meses do TCTH (14). Casos de malária pós-TCTH têm sido reportados em receptores, mesmo com esfregaço negativo do doador (14,76,77). Consequentemente, alguns especialistas recomendam o tratamento do doador antes da doação independentemente do resultado do esfregaço, seguido de monitoramento semanal do receptor com gota espessa e PCR, e tratamento preventivo do receptor caso se confirme malária (Recomendação C). Não há evidência suficiente para recomendação de profilaxia em pacientes que vivem em áreas endêmicas. No entanto deve-se manter uma vigilância especial neste grupo de pacientes e, se houver quadro clínico compatível, esta possibilidade diagnóstica deve ser lembrada (5,14). O tratamento empírico do receptor deve ser considerado caso se confirme malária no doador (4,14) (Recomendação C).

3.2.4.6. Leishmaniose: Receptores de TCTH devem ser indagados sobre procedência de áreas endêmicas ou hiperendêmicas de leishmaniose (Recomendação D). Nos candidatos a TCTH que já tiveram leishmaniose recomenda-se a pesquisa de *Leishmania* no sangue por PCR ou por microscopia em biópsia de medula óssea antes do transplante (Recomendação C). Em caso positivo, deverão ser tratados com Anfotericina B lipossomal. O esquema de tratamento não está bem definido em receptores de TCTH. Alguns autores obtiveram bons resultados com esquema de 3 a 5mg/kg por 15 a 30 dias consecutivos, seguidos de mais 3 a 5 doses semanais (78,79). Outros sugerem esquema de doses diárias (3-5mg/kg) por 10 dias, seguidas de 4 doses

semanais (80) (Recomendação C). Se negativo, os receptores deverão ser monitorizados por PCR quantitativo de *Leishmania* (Recomendação C). Não há dados para definir a periodicidade ou a duração da monitorização pós-TCTH. Entretanto, a maioria dos casos reportados ocorreu no primeiro ano pós-transplante (3,78–80). Assim, monitoramento a cada 2 meses durante um ano parece razoável (Recomendação D). Não há evidência de benefício de profilaxia secundária para evitar recidivas da VL. É possível que o tratamento inicial mais prolongado tenha um papel na prevenção das recidivas, em comparação com esquemas mais curtos, mas não há dados suficientes na literatura para esta recomendação.

4. MANEJO DE INFECÇÃO NA FASE DE NEUTROPENIA

4.1. Infecções virais

No período pré-pega, são relevantes as reativações das infecções pelo HSV, pelo HHV-6, e as infecções por vírus respiratórios, em especial o vírus respiratório sincicial (RSV).

4.1.1. HSV

Mais de 80% dos pacientes reativam a infecção caso nenhuma profilaxia seja feita (81). Portanto, a profilaxia com aciclovir é recomendada para todos os receptores de TCTH alogênico soropositivos para o HSV no período pós transplante imediato (pelo menos até D+30) (Recomendação A). A abordagem padrão é começar aciclovir endovenoso 250mg/ m² a cada 12 horas ou oral na dose de 5mg/Kg a cada 12 horas do início do condicionamento até a recuperação medular ou resolução da mucosite (o que for mais longo), ou por aproximadamente 30 dias após TCTH (Recomendação A).

Uso de ganciclovir para profilaxia CMV em receptores TCTH é suficiente para a prevenção de HSV por causa da atividade in vitro deste fármaco contra HSV-1 e HSV-2 (12) (Recomendação D). Embora valaciclovir não seja aprovado para utilização na prevenção de reativação de HSV em TCTH,

estudos comparativos têm mostrado que valaciclovir e aciclovir são igualmente eficazes na supressão do HSV após TCTH autólogo em pacientes que podem tolerar medicação oral (82) (Recomendação B). Devido a sua potencial toxicidade renal, o foscarnet não é recomendado rotineiramente para profilaxia (Recomendação D). No entanto, os pacientes que recebem foscarnet por outras razões (por exemplo, profilaxia para CMV) não requerem profilaxia adicional para HSV com aciclovir.

Profilaxia de HSV mais prolongada do que 30 dias após TCTH pode ser considerada para pessoas com recorrências frequentes de infecção oral ou genital por HSV (Recomendação B). Aciclovir ou valaciclovir podem ser utilizados durante a fase de neutropenia em receptores de TCTH autólogo soropositivos para HSV que estão propensos mucosite grave (Recomendação D).

No caso de falha da profilaxia e adoecimento pelo HSV, deve-se fazer o ajuste das doses de aciclovir, com intervalo menor entre as doses (Recomendação D). O diagnóstico de doença pelo VHS deve ser feito pela detecção do vírus em biópsia de tecidos, por isolamento viral ou imunohistoquímica com anticorpos monoclonais. A localização da doença pelo HSV é importante na indicação do antiviral, dose e tempo de tratamento, conforme tabela abaixo.

Tabela 1 – Tratamento das infecções pelo HSV pós-TCTH

Local	Tratamento	Alternativa
Doença mucocutânea ou esofágica	Aciclovir endovenoso (250 mg/m ² ou 5 mg/kg a cada 8 h) por 7 a 10 dias ou o aciclovir oral (5 x 200 mg/d a 5 x 400 mg/d) por 10 dias (A)	Valaciclovir ou famciclovir na dose de 5 x 200 mg/d por 10 dias (B)
Pneumonia, hepatite, meningite ou encefalite	Aciclovir endovenoso (500 mg/m ² ou 10 mg/kg a cada 8 horas) por 14 a 21 dias (A)	

Não havendo resposta, a resistência ao aciclovir deve ser considerada. Infecção por HSV resistentes ao aciclovir ocorre principalmente no contexto de baixas doses profiláticas, terapia intermitente ou doadores soronegativos (83). Cepas de HSV resistentes ao aciclovir devem ser

tratadas com o foscarnet endovenoso (40 mg/kg a cada 8 horas ou 60 mg/kg a cada 12 horas por 7 a 21 dias, ou até cicatrização das lesões) (Recomendação B). No caso de resistência ao foscarnet, o tratamento deve ser feito com o cidofovir (5mg/kg uma vez por semana por 2 semanas e a seguir, uma vez por semana a cada 2 semanas), sempre associado ao probenecid e com boa hidratação do paciente (Recomendação B). No caso de lesões cutâneas de HSV resistentes ao aciclovir, mas de fácil acesso, o tratamento pode ser feito topicamente com cidofovir gel (0,3% ou 1%) uma vez ao dia, ou com solução oftálmica de trifluridina (5%) a cada 8 horas (Recomendação B).

4.1.2. HHV-6

O herpesvirus humano 6 (HHV-6) é o agente causador do exantema súbito e geralmente todas as crianças se infectam até os três anos de idade. A reativação pós-TCTH ocorre entre 30 a 60% dos receptores, sendo mais frequente após transplante de sangue de cordão umbilical, com taxas de reativação de mais de 90% (84). Os quadros mais consistentemente associados ao HHV-6 são o retardo na enxertia de plaquetas e monócitos, rash cutâneo e encefalite. Outras manifestações frequentemente relatadas são pneumonia intersticial idiopática, febre e hepatite, porém com menor evidência de associação com o HHV-6 (85).

Viremia intermitente ocorre mesmo em hospedeiros imunocompetentes e a detecção de HHV-6 em amostras de sangue por PCR qualitativo tem pouco valor no diagnóstico de reativação (86) (Recomendação B). Portanto, o diagnóstico de reativação de infecção pelo HHV-6 deve ser feito por PCR quantitativo em amostras de sangue total, plasma ou soro (Recomendação A). O diagnóstico de encefalite é feito pela detecção de HHV-6 por PCR qualitativo ou quantitativo em líquido em presença de alterações neurológicas variadas e de imagens na ressonância magnética (Recomendação B). Suspeita-se que o HHV-6 pode ser o causador da falha de enxertia quando se detecta reativação por este agente no período de neutropenia (Recomendação B).

No momento não se recomenda vigilância de HHV-6 em receptores de TCTH. Entretanto, é possível que receptores de transplante não-aparentados, em especial os transplantes de sangue de cordão se beneficiem desta estratégia para introdução precoce de antiviral (Recomendação B). O

tratamento de doença pelo HHV-6 pode ser feito com o ganciclovir (5mg/kg 2x/d) ou o foscarnet (60mg/kg 3x/d) por pelo menos três semanas. Recomendação B.

4.1.3. Víroses Respiratórias

Os vírus respiratórios apresentam comportamento sazonal que varia de acordo com o vírus em questão e com a latitude. Alguns apresentam sazonalidade bem marcada em determinadas regiões, tais como o vírus respiratório sincicial (RSV) em regiões de clima temperado ou subtropical (87,88). Outros circulam com maior intensidade no inverno, embora possam ser detectados em qualquer época do ano, tais como influenza, rinovírus, parainfluenza, etc. Nas regiões tropicais, os vírus respiratórios circulam com maior intensidade no período das chuvas (89). No Brasil, é provável que as taxas de incidência dos VR nessa população estejam subestimadas, assim como as complicações decorrentes destas infecções, uma vez que muitos centros de transplante não dispõem do diagnóstico destas infecções. As infecções pelo RSV, parainfluenza, influenza A e B, adenovirus e metapneumovirus são relevantes no receptor de TCTH (90) (Recomendação A).

O uso de imunossupressores favorece a infecção persistente e excreção prolongada dos VR facilitando a transmissão (87). Recomenda-se o diagnóstico para que seja realizada a intervenção precoce com antivirais e a implantação de medidas de controle da transmissão no ambiente hospitalar. As técnicas diagnósticas mais recomendadas são a imunofluorescência direta ou indireta com anticorpos monoclonais e a PCR, PCR multiplex ou PCR em tempo real (Recomendação A).

Os vírus respiratórios passíveis de tratamento com antivirais são RSV (Recomendação A), parainfluenza (Recomendação B) e influenza (Recomendação A). Para os outros vírus respiratórios as informações são escassas (Recomendação B).

A ribavirina inalatória é a droga usada no tratamento das infecções pelo RSV e parainfluenza. No caso de RSV recomenda-se o tratamento com o objetivo de impedir a progressão para pneumonia (Recomendação A). Estão especialmente sob maior risco de pneumonia e óbito pelo RSV aqueles infectados pelo RSV antes da enxertia, com linfopenia ($\leq 100 / \text{mm}^3$ no momento da infecção), e em

uso de altas doses de drogas imunossupressoras (91). Além desses fatores de risco, estudo recente demonstrou também que os fumantes têm risco maior de pneumonia (92). Recente meta-análise de estudos utilizando a ribavirina (em qualquer formulação e associada ou não à imunoglobulina) evidenciou que os pacientes com RSV tratados com qualquer forma de ribavirina apresentaram menos progressão para pneumonia e menor mortalidade, quando comparados aos pacientes que não receberam tratamento (93). O melhor resultado observado é com a ribavirina inalatória (60mg/mL, 2g total, 3x/d por duas horas ou em nebulização contínua, overnight), mas qualquer formulação da ribavirina está recomendada (94) (Recomendação A).

A profilaxia das infecções pelo RSV com o palivizumab pode ser usada em população pediátrica de TCTH, mas seu uso é limitado principalmente pelo alto custo e volume de aplicação por via IM (doses por kg de peso) (Recomendação B).

O tratamento das infecções pelos vírus da influenza A pode ser feito com a amantadina (100mg 2x/d) ou oseltamivir (75mg 2x/d) por 5 a 10 dias. Em crianças a dose de oseltamivir deve ser ajustada de acordo com a idade, conforme a tabela abaixo.

Tabela 2- Doses de oseltamivir em crianças.

Idade		Dose
Faixa etária ≥ 1 ano	≤ 15 Kg	30 mg, 12/12h
	> 15 Kg a 23 Kg	45 mg, 12/12h
	> 23 kg a 40 Kg	60 mg, 12/12h
	> 40 Kg	75 mg, 12/12h
Faixa etária < 1 ano	< 3 meses	12 mg, 12/12h
	3 a 5 meses	20 mg, 12/12h
	6 a 11 meses	25 mg, 12/12h

O vírus da influenza B não é sensível à amantadina e parte das cepas de influenza A são resistentes, portanto o tratamento preferencial é o oseltamivir que cobre influenza A e B (95,96) (Recomendação A). Em caso de surto hospitalar de influenza, recomenda-se profilaxia com

oseltamivir (75mg por dia) para receptores de TCTH antes do segundo ano do transplante ou com DECH crônica recebendo doses altas de imunossupressores (Recomendação A)

Embora com ação *in vitro* contra o adenovirus, drogas como a ribavirina, cidofovir, ganciclovir e vidarabina não estão oficialmente aprovadas para uso no tratamento de adenovirus (97). Novas drogas vêm sendo testadas, algumas em ensaios clínicos já em andamento e é possível que aumente o arsenal de drogas para tratamento dos VR.

Por enquanto, as principais armas no controle das viroses respiratórias em receptores de TCTH são: vacinação anual contra influenza dos profissionais de saúde e contactuantes domiciliares do paciente, educação continuada e medidas estritas de controle da transmissão (isolamento de contato, cohorting de pacientes, lavagem de mãos, etc) (98) (Recomendação A).

4.1.4. Hepatite B

Em caso de doador HBsAg positivo (ver manejo do doador), o receptor deve receber imunoglobulina específica (HBIG) na dose de 0,06mg/Kg imediatamente antes da infusão do enxerto (Recomendação A). Se o doador for anti-HBc positivo, mas com HBsAg e HBV-DNA negativos, o receptor deve ser monitorizado mensalmente com ALT e, em caso de ascensão deve realizar pesquisa com HBsAg e HBV-DNA (Recomendação A).

Se o receptor for HBsAg positivo e/ou HBV-DNA positivo, o TCTH pode prosseguir, mas o paciente deve receber tratamento com lamivudina (100 mg/dia) (Recomendação A).

Para receptores anti-HBc positivos e anti-HBs positivos, o risco de reativação do HBV é considerado baixo durante a quimioterapia e condicionamento, mas aumenta após o tratamento prolongado com prednisona para DECH. Nesses casos, os níveis de anti-HBs devem ser monitorizados a cada 3 meses. Teste de HBV-DNA é mandatório no caso de redução dos níveis de anti-HBs (pode significar sororeversão) e no caso de aumento de ALT sérica. Se o HBV-DNA for positivo, os pacientes devem receber tratamento antiviral preventivo com lamivudina na dose de 100mg/d (Recomendação A). Alternativamente, alguns autores recomendam tratamento profilático em receptores anti-HBc positivos e anti-HBs positivos durante 1 a 6 meses após o TCTH (Recomendação C). A duração do

tratamento antiviral nesta situação não está clara, mas é uma prática comum continuar a terapia durante pelo menos 6 meses após descontinuação de drogas imunossupressoras (Recomendação B). De modo geral, a terapia antiviral deve ser continuada por pelo menos 6 meses após o transplante autólogo e durante 6 meses após a descontinuação da imunossupressão em pacientes submetidos a TCTH alogênicos.

Retorno da replicação do VHB e hepatite clínica com gravidade variável podem seguir a descontinuação do tratamento antiviral e deve ser monitorada através da medição regular de ALT e HBV DNA (por exemplo, a cada duas semanas) (99) (Recomendação B). Em pacientes com suspeita de resistência em função da persistência de HBV-DNA durante o tratamento com lamivudina, o tenofovir associado ou não ao entecavir pode ser uma alternativa (100) (Recomendação C).

Receptores anti-HBc positivos, mas negativos para HBsAg e anti-HBs, devem ser testados para HBV DNA. Se o DNA de HBV é indetectável, o paciente deve receber vacinação contra o HBV, conforme descrito, antes de prosseguir para o TCTH.

Se no sexto mês pós TCTH, o receptor de um doador soropositivo para Hepatite B, não apresentar marcadores de infecção, deve receber o esquema recomendado para vacinação (Recomendação B). A imunização ativa também está recomendada para receptores que perdem a resposta anti-HBs ao longo do seguimento, mas sem aparecimento de HBsAG ou HBV-DNA no soro (Recomendação B).

4.1.5. Hepatite C

Não há evidencia de maior morbidade da Hepatite C no período de neutropenia, o que não descarta a necessidade de acompanhamento do receptor. Mesmo que o doador anti-HCV positivo tenha recebido tratamento antes da coleta das células tronco-hematopoéticas, o receptor deve ser monitorizado por PCR para HCV mensalmente até o 6º mês pós-TCTH (Recomendação B).

4.2. Infecções Bacterianas

Nessa fase, os principais fatores associados a risco de infecções bacterianas são: neutropenia (velocidade de instalação e intensidade); presença de cateteres venosos e desenvolvimento de dano a mucosa (mucosite) e sua intensidade (101,102). A maioria das infecções bacterianas tem origem na translocação da microbiota endógena devido a mucosite. Em frequência menor estão as infecções da corrente sanguínea relacionadas ao acesso venoso central ou periférico (ICS-CVC). Medidas específicas na prevenção das ICS-CVC estão discutidas no tópico relacionado a IRAS.

4.2.1. Profilaxia antibacteriana

Medidas profiláticas são amplamente utilizadas neste primeiro mês após TCTH. Estas medidas têm como objetivo evitar ou diminuir a frequência de infecções bacterianas graves relacionadas a translocação (1). A utilização de antibióticos profiláticos durante o período de neutropenia tem longa história, com idas e vindas nas recomendações (103–106). A recomendação atual para adultos com expectativa de neutropenia >7 dias é oferecer fluoroquinolona (ciprofloxacina 500 mg oral 12/12 horas, ou levofloxacina 500 mg oral 1 vez ao dia) a partir do início do condicionamento ou da infusão de células tronco hematopoiéticas até a recuperação de granulócitos ou o desenvolvimento de febre e início de terapia antimicrobiana empírica (Recomendação A). Em revisão recente de estudos apenas contemplando dados em TCTH, profilaxia antibacteriana foi benéfica em reduzir episódios de neutropenia febril e bacteremias, porém não houve redução de mortalidade (107). Essa recomendação deverá ser seguida em centros onde a frequência de resistência às quinolonas entre as enterobactérias seja menor que 30% (108) (Recomendação B). Em centros com frequência maior que 30%, o benefício da profilaxia para os indivíduos que serão submetidos a TCTH é questionável. Neste contexto caso a profilaxia com quinolona seja instituída, deve-se fazer uma monitorização permanente dos perfis de resistência (106) (Recomendação B). Profilaxia com antibiótico anti-Gram-positivo (por exemplo, glicopeptídico) é fortemente desencorajada, devido à sua associação com emergência de resistência e de falha à terapia empírica (109) (Recomendação B). O uso de metronidazol ou de agentes betalactâmicos na profilaxia também é fortemente desencorajado (Recomendação B).

Em relação a pediatria uma avaliação global dos estudos de antibioticoprofilaxia em crianças com câncer demonstra que não existe uma recomendação específica sobre a utilização dessa prática (110). A ciprofloxacina é uma alternativa que pode ser utilizada em crianças de alto risco infeccioso como aquelas submetidas a TCTH durante um período prolongado de neutropenia, ou a levofloxacina em áreas onde existe um risco de infecção por microrganismos com resistência documentada a ciprofloxacina (Recomendação D).

4.2.2. Terapia empírica e tratamento de infecções documentadas

Durante a fase pré-enxertia, o paciente deve ser conduzido conforme rotina de manejo do neutropênico febril, incluindo parâmetros claramente estabelecidos para iniciar antibioticoterapia empírica durante o período de neutropenia.

4.2.2.1. Manejo da neutropenia febril no TCTH: No episódio de neutropenia febril o procedimento mandatário e emergencial é iniciar imediatamente antibiótico empírico de amplo espectro e a instalação de medidas para manter estabilidade clínica. Paralelamente, recomenda-se a coleta das hemoculturas, pois em cerca de 20 - 30% dos casos é possível a documentação do agente (111) (Recomendação A). A escolha da terapêutica antibacteriana inicial deve ser baseada na avaliação clínica, nos dados microbiológicos locais e de fatores relacionados ao paciente individualmente, como histórico de colonização ou infecção previa por bactéria multirresistente (MDR) (112) (Recomendação C). Existem duas abordagens definidas: a abordagem de escalonamento e de-escalonamento de antimicrobianos, a escolha de qual estratégia seguir dependerá dos dados avaliados no momento do início do quadro.

a) Escalonamento de antimicrobianos: Em situações em que não há instabilidade hemodinâmica, ou história de infecção ou colonização prévia por patógeno MDR, a escolha da abordagem de escalonamento é mais adequada. Nessa abordagem inicia-se com droga em monoterapia (112). As opções terapêuticas incluem os betalactâmicos: cefepima, ceftazidima, piperacilina-tazobactam e os carbapenêmicos (Recomendação A). Com base em estudos, a recomendação mais forte é a utilização de piperacilina-tazobactam ou cefepima como droga

empírica em monoterapia (113,114) (Recomendação A). Utilização de carbapenêmicos como terapêutica empírica inicial é desencorajada, principalmente devido a sua associação com colite pseudomembranosa. Esta classe de antimicrobianos deverá ser restrita a falha terapêutica ou a situações epidemiológicas específicas, como surtos de enterobactérias com produção de beta-lactamase de espectro expandido (ESBL) (114) Recomendação A. Não há nenhuma recomendação de modificação do esquema empírico em casos de utilização de profilaxia antimicrobiana prévia com quinolona (106). No entanto, dados recentes mostram emergência de resistência entre Gram-negativos, com atenção especial as produtoras de ESBL, em unidades com uso contínuo e também com uso intermitente de profilaxia com quinolonas (115). Recomenda-se vigilância contínua do padrão de susceptibilidade dos isolados clínicos das unidades de onco-hematologia (Recomendação B).

b) De-escalamento de antimicrobianos: Em casos de instabilidade hemodinâmica, sepse grave, histórico de infecção ou colonização por patógeno MDR, ou situação endêmica de surto de MDR na unidade, a opção recomendada consiste em iniciar terapia antimicrobiana ampla seguida de de-escalamento (112,116). Nessa estratégia, inicia-se empiricamente uma combinação de drogas baseada nos dados microbiológicos (colonização por ESBL, ERC, MRSA, VRE, entre outros) ou de acordo com os dados clínicos (instabilidade, sepse). Os seguintes esquemas são propostos: carbapenêmicos; β -lactâmico+aminoglicosídeo; β -lactâmico +/- aminoglicosídeo +/- tigeciclina; associação de polimixina B/E ao esquema empírico inicial; ou cobertura anti-estafilocócica associada. Após os resultados iniciais de culturas e definição clínica, deverá ser realizada a adequação do espectro. Sugerimos que essa estratégia seja utilizada em casos selecionados ou em situações epidemiológicas pontuais.

c) Bactéria MDR, culturas de vigilância e neutropenia febril: Não existe estudo controlado que mostre o benefício do uso da cultura de vigilância para o direcionamento da cobertura empírica durante a neutropenia febril. Entretanto, em pacientes colonizados com bactérias MDR com alto risco para o desenvolvimento de infecção de corrente sanguínea, alguns autores

recomendam o uso de terapia empírica baseado na colonização do paciente (117,118). Os principais fatores de risco para infecção de corrente sanguínea por bactérias MDR são uso prévio de antibiótico de largo espectro, colonização por bactéria MDR, mucosite e DECH que aumentam o risco de translocação do TGI. Estudos em pacientes colonizados com VRE demonstraram que uso de dirigido de antibiótico com ação contra VRE (no caso a linezolida) durante a neutropenia febril diminuiu a taxa de infecção de corrente sanguínea por VRE, entretanto, sem ter impacto na mortalidade (Recomendação C) (119). Os estudos não demonstraram retardo na enxertia da medula ou plaquetopenia mais grave no grupo que recebeu a linezolida comparado ao grupo que recebeu glicopeptideo, mostrando que o uso desse antibiótico é seguro nessa população de paciente (119). É importante ressaltar que o uso dirigido de drogas com ação anti-VRE pode levar ao aparecimento de resistência a essas drogas, como descrito para linezolida em centros com consumo alto desse antibiótico e ou em pacientes com uso superior a sete dias (Recomendação D). Portanto, o uso empírico da linezolida deve ser controlado e indicado apenas em situações de alto risco.

Dados de infecções por bactérias gram-negativas MDR nos pacientes TCTH são escassos. Entretanto um estudo mostrou que o uso de polimixina B foi seguro no tratamento da neutropenia febril (117,118,120) (Recomendação C). Estudo em pacientes de terapia intensiva preconiza o uso empírico de polimixina B ou E nos pacientes com sepse em centros com 30% ou mais casos de infecção por gram-negativos MDR. Apesar do baixo grau de evidência, o uso de polimixina na neutropenia febril pode ser considerado, por causa da alta mortalidade das ICS por bactérias MDR durante a neutropenia. A mortalidade de ICS por *P. aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos, por exemplo, varia de 30 a 60% e em casos de novo episódio de ICS a mortalidade fica de acima de 80%. Durante surto de bactérias MDR, alguns autores (117,118,120) recomendam o uso dirigido do antibiótico baseado na cultura de vigilância durante a neutropenia febril e o descalonamento após os resultados das culturas (Recomendação C). Em pacientes colonizados por enterobactérias resistentes a carbapenens

(E), a associação de uma droga ativa contra este agente (aminoglicosídeo, tigeciclina, polimixina B ou colistina) ao esquema empírico do neutropênico febril deverá ser individualizada caso a caso, não havendo no momento recomendação baseada em evidência (116) (Recomendação D). No entanto, toda a decisão sobre a escolha da droga empírica a ser utilizada deverá ser guiada pelos dados microbiológicos locais de cada centro. A figura 1 sugere um fluxograma para tratamento da neutropenia febril em receptores de TCTH colonizado por bactéria MDR.

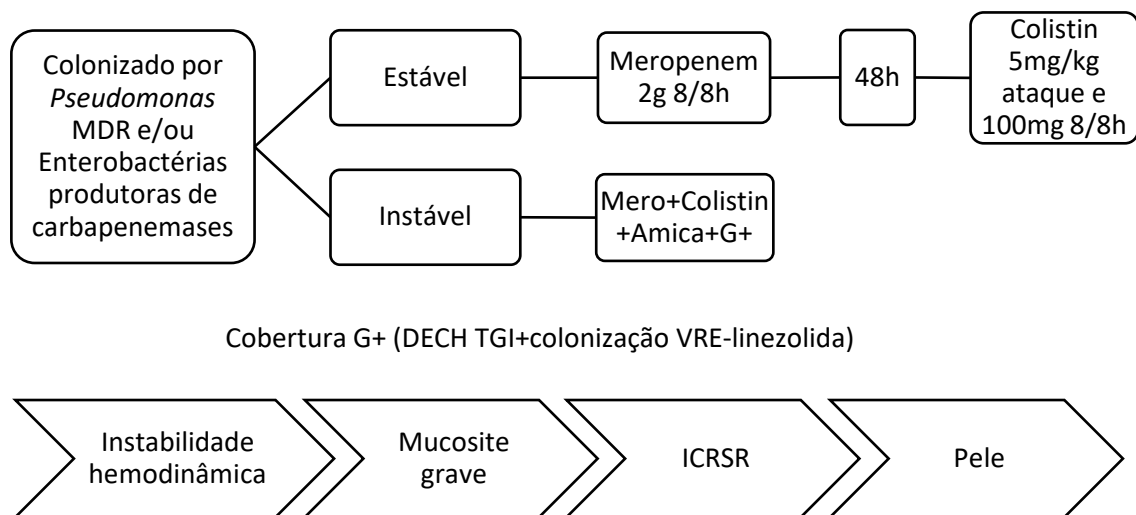


Figura 1. Algoritmo de tratamento da neutropenia febril em receptores colonizados por MDR

Cobertura anti-estafilocócica como a vancomicina, teicoplanina ou linezolida não está indicada no esquema empírico inicial (121–124) (Recomendação A), pelo risco de selecionar cepas de enterococos resistentes e por não demonstrar nenhum benefício em relação à mortalidade e ao tempo para resolução da febre (123–125) (Recomendação A). A associação de glicopeptídeo (vancomicina ou teicoplanina) ou de linezolida está indicada nas seguintes situações: a) em pacientes com sepse grave; b) quando há isolamento de cocos Gram-positivos resistentes, particularmente estafilococos meticilino-resistentes; ou c) se há suspeita de infecção por estes germes, como no caso de infecções relacionadas a cateter venoso central (Recomendação A). A linezolida, droga disponível

em apresentação oral e endovenosa, foi comparada à vancomicina em um ensaio clínico em pacientes neutropênicos febris com infecção documentada ou suspeita por bactéria Gram positiva, incluindo bacteremias (126). A linezolida resultados semelhantes em relação aos desfechos microbiológicos, porém com resolução da febre mais rapidamente que o braço controle. Também se associou a menor toxicidade renal. No entanto, um efeito adverso frequente é a queda do número de granulócitos e de plaquetas durante o uso, porém com recuperação dos níveis hematimétricos após sua suspensão. Este estudo demonstrou segurança no uso desta droga em neutropênicos.

A modificação do esquema empírico inicial está indicada em situações caracterizadas por falha clínica ou microbiológica, ou por toxicidade ao esquema inicial (Recomendação B).

A falha clínica pode ser observada em situações de mucosite gastrointestinal grave e quando há suspeita de tiflíte. Nestes casos, a introdução de metronidazol associado ao esquema empírico é fortemente recomendada. O aparecimento de diferentes sinais clínicos ou de instabilidade hemodinâmica também é indicação de falha clínica e recomenda-se o aumento de espectro antimicrobiano e busca de diagnóstico microbiológico. Febre persistente como sintoma isolado em paciente estável e sem documentação clínica ou microbiológica não é indicação de troca empírica e sim de intensificação de busca diagnóstica. Nessas situações, indica-se minucioso exame físico, com especial atenção a pele, coletar novos sets de hemocultura e rastreamento por imagem.

O ajuste do antimicrobiano em situações de documentação de infecção e constatação de falha microbiológica deverá ser feito de acordo com o antibiograma do agente isolado. O espectro mínimo da droga ou da combinação de drogas deverá ser de cobertura para enterobactérias e para *Pseudomonas* spp, e deverá ser mantido até a recuperação neutrofílica. Novas drogas estão disponíveis para o tratamento das infecções documentadas (como linezolida, daptomicina, tigeciclina, entre outros), porém em sua maioria em associação com o esquema empírico inicial, pois não oferecem o perfil mínimo de cobertura para o neutropênico febril. A daptomicina e tigeciclina ainda não estão liberadas na população pediátrica. É importante ressaltar que diversos estudos já demonstraram que pacientes com bacteremia ou com infecção documentada demoram cerca de 5

dias para resolver a febre, portanto, não é indicada troca de antimicrobiano apenas por persistência de febre, se o espectro antimicrobiano estiver adequado e o estado geral mantido (127,128). Diminuição do espectro antimicrobiano só deverá ocorrer após resolução da neutropenia.

Em um cenário de escassez de novas drogas contra bactérias MDR a terapia combinada no tratamento de infecções por esses agentes vem sendo cada vez mais sugerida. Em situações com documentação microbiológica de infecção por enterobactéria resistente a carbapenens (ERC), a associação de drogas antimicrobianas (entre elas: meropenem em alta dose, duplo carbapenema, colistina ou polimixina B, tigeciclina e aminoglicosídeos), alguns estudos demonstraram uma menor mortalidade em relação a monoterapia (129,130). Porém, incluíram outros pacientes além de neutropênicos e receptores de TCTH, são retrospectivos e não avaliaram o sinergismo *in vitro* (Recomendação B). Duas meta-análises recentes apresentam resultados discordantes em relação ao benefício dessa conduta que aumenta os custos e efeitos adversos (131,132). O sinergismo *in vitro* precisa ser padronizado e estudos prospectivos realizados para comprovar o custo benefício da terapia combinada. Recomenda-se a orientação de um infectologista na condução dessas situações.

O uso de imunoglobulina parece ser promissor, estudo em modelos animais e *in vitro* mostraram o benefício dessa estratégia que não teria impacto na pressão seletiva que levaria ao aparecimento de bactérias MDR e ou pan-resistentes (133).

A duração do tratamento antimicrobiano deverá ser guiada pela documentação de infecção (pelos critérios da Immunocompromised Host Society) e pela recuperação neutrofílica (neutrófilos > 500 células/mm³) (134,135). Em pacientes sem documentação de infecção (Febre de origem indeterminada- FOI) e com recuperação neutrofílica a antibioticoterapia deverá ser suspensa (Recomendação D). Em casos de documentação de infecção, o tempo de tratamento dependerá do tipo de infecção, porém não é recomendada suspensão de antimicrobiano antes da recuperação da neutropenia (Recomendação D). Paciente com perspectiva de neutropenia prolongada, afebril, sem nenhuma documentação de infecção e estável a utilização de antimicrobiano poderá ser suspensa após 5 a 7 dias. Neste caso anterior, também é recomendado por especialistas a troca do

antimicrobiano empírico por antibiótico profilático (Recomendação D). Não é recomendada a suspensão da droga em pacientes com instabilidade hemodinâmica, mucosite ou outro fator de risco para infecção (127) (Recomendação D).

Vale ressaltar que a documentação de infecção é prioritária para a avaliação do episódio de neutropenia febril e para seu adequado manejo; portanto, coleta de hemocultura no início e na persistência de febre e a realização de exames de imagem são essenciais para adequada condução terapêutica nesta situação.

Devido a emergência de cepas resistentes e das poucas opções terapêuticas disponíveis, estão sendo estudadas medidas para melhorar a performance de drogas antimicrobianas baseadas na sua farmacocinética e farmacodinâmica (PK/PD). Aumento de dose, diminuição do intervalo entre doses ou de prolongamento do tempo de infusão são as medidas teoricamente possíveis para a melhor a performance dos betalactâmicos. Poucos dados estão disponíveis para pacientes neutropênicos (136). Estudos retrospectivos e poucos prospectivos na população de neutropênicos febris estão disponíveis. (137–142). Nesses estudos preliminares, uso de infusão prolongada (em 3 – 4 horas) de imipenem, meropenem ou piperacilina-tazobactam resultaram em concentração sérica acima do MIC por um tempo maior, no entanto não há dados clínicos específicos que comprovem maior eficácia até esse momento. Indicação de infusão prolongada deve levar em conta a estabilidade dos produtos. Recomenda-se fortemente que a dose antimicrobiana seja calculada a cada paciente a partir do valor do clearance de creatinina (143) (vide Tabela 3).

Tabela 3: Dose, intervalo, e tempo de infusão de betalactâmicos baseada na depuração estimada de creatinina

Droga	Clearance de creatinina (mL/min)	Dose	Intervalo entre doses	Tempo de infusão
Piperacilina-tazobactam	>20	4,5g	8/8 horas	4 horas
	<20	4,5g	12/ 12 horas	4 horas

Meropenem	>50	1 a 2g	8/8 horas	3 horas
	25 a 49	1 a 2g	12/ 12 horas	3 horas
	10 a 24	500mg a 1g	12/ 12 horas	3 horas
	<10	500mg a 1g	24/ 24horas	3 horas
Cefepima	>50	2g	8/8 horas	4 horas
	30-49	2g	12/ 12 horas	4 horas
	15 – 29	1g	12/ 12 horas	4 horas
	<15	1g	24/ 24 horas	4 horas
Imipenem	>70	500mg – 1g	6/ 6 horas	3 horas
	41-70	500 – 1g	8/8 horas	3 horas
	21-40	250-500mg	6/ 6 horas	3 horas
	<20	250-500mg	12/ 12 horas	3 horas

Observação: consultar tabelas específicas para ajuste de doses em indivíduos em diálise contínua ou intermitente.

4.3. Infecções Fúngicas

Nesta fase do transplante as IFI mais frequentes são as por *Aspergillus* sp. e por *Candida* (144). As medidas de prevenção e controle destas infecções são principalmente relacionadas ao controle do ambiente, e ao uso de agentes antifúngicos em profilaxia, terapia empírica ou tratamento de infecção documentada. De modo geral, o controle da candidíase invasiva é feito através da profilaxia com o fluconazol (145,146) (Recomendação A). A aspergilose invasiva (AI) é a infecção por fungos filamentosos mais comum em pacientes com neoplasias hematológicas e naqueles submetidos a transplante alogênico. A abordagem da aspergilose invasiva baseia-se na investigação de fatores de risco e terapia pre-emptive baseada em marcadores precoces de adoecimento tais como tomografias de tórax (aspergilose pulmonar) e pesquisa de antígenos de *Aspergillus* sp em soro através da detecção de galactomanana (GM) (147) (Recomendação B).

Atualmente, outros antifúngicos com espectro também contra fungos filamentosos estão disponíveis para profilaxia de fungos filamentosos, porém os estudos foram realizados em pacientes

onco-hematológicos e, portanto, não há recomendação nesta fase do TCTH. Da mesma forma, outros biomarcadores tais como beta-D-glucana (BDG) e PCR têm sido usados na vigilância das infecções fúngicas, porém ainda não estão validados para uso clínico.

4.3.1. Controle do Ambiente

É recomendado filtro HEPA com taxa de filtração do ar superior a 12 trocas por hora para pacientes submetidos a TCTH alogênico, devido ao risco aumentado de infecções por fungos filamentosos veiculados pelo ar (Recomendação B). Para pacientes submetidos a TCTH autólogo o ambiente protegido deverá ser considerado em situações muito especiais, quando houver expectativa de neutropenia prolongada. O sistema de ventilação deve ser avaliado continuamente para garantir filtragem, fluxo de ar e diferencial de pressão adequados nos quartos. No entanto, na ausência de surtos de infecções fúngicas não há necessidade de culturas de rotina do ambiente.

4.3.2. Profilaxia Antifúngica

Profilaxia antifúngica têm como objetivo evitar ou diminuir a frequência de IFI. Durante o período pré-pega do enxerto os pacientes têm risco de desenvolver infecções fúngicas invasivas por *Candida* e por fungos filamentosos, especialmente aspergilose invasiva e fusariose invasiva (144). O risco é determinado por diversos fatores, entre eles: doença de base, história prévia de IFI, tempo de neutropenia previsto, desenvolvimento de DECH e sua gravidade, dose de corticoesteróide usado e ainda fatores relacionados ao ambiente que possam contribuir com a carga fúngica dispersa no ar (disponibilidade de leito com filtro HEPA, reformas e obras na instituição, incidência de IFI do serviço).

Usando esses parâmetros, os indivíduos podem ser classificados em risco muito baixo, baixo ou alto de IFI. Pacientes em risco baixo, como os autólogos que cursem com pouco mucosite, não tem indicação de profilaxia antifúngica. O uso de fluconazol para profilaxia de candidíase invasiva é opcional no TCTH autólogo (Recomendação C), podendo ser usado apenas em situações de maior risco, como mucosite gastrointestinal intensa, manipulação in vitro do enxerto, ou uso de análogo da purina (fludarabina ou 2-CDA) nos seis meses pré-TCTH. Nos pacientes de risco baixo, recomenda-se

apenas profilaxia anti-Candida, com fluconazol. O uso de fluconazol é recomendado nos receptores de TCTH alogênico que apresentem expectativa de neutropenia menor que 14 dias, estejam em ambiente filtrado e não apresentem outro critério de risco (145). A dose recomendada para adultos é 400 mg/dia. O início da profilaxia deverá ser concomitante ao condicionamento, podendo ser estendida até o D+75 pós TCTH (146) (Recomendação A).

Na população pediátrica identificamos dois ensaios clínicos controlados randomizados (148,149). Em ambos os estudos, a profilaxia com fluconazol 400mg/dia reduziu significativamente o número de DFI uma vez que reduziu o número de infecções por *Candida spp*. Embora crianças menores que 12 anos tenham sido excluídas desses estudos, a recomendação pode ser estendida a crianças acima de 1 mês de idade uma vez que existe um amplo conhecimento sobre a segurança e a eficácia dessa droga nessa faixa etária. A dose ideal da droga em pediatria não está tão clara quanto na população adulta. A recomendação equivalente a dose utilizada nos adultos de 400mg/dia varia de 8-12mg/kg/dia para crianças com < 40kg; acima desse peso utilizar a dose de adulto (150–153). Para crianças onde o fluconazol é contraindicado, administrar equinocandina como alternativa terapêutica (Recomendação B).

Uma alternativa ao fluconazol é a micafungina. A droga tem atividade in vitro contra *Candida spp* e *Aspergillus spp* e se mostrou comparável ao fluconazol em um estudo randomizado em TCTH alogênico, na dose de 50 mg por dia IV. A frequência de aspergilose invasiva foi menor no grupo que recebeu micafungina, embora não estatisticamente significativa (152). Uma preocupação potencial do uso de micafungina na profilaxia em TCTH alogênico é que o seu uso em dose baixa (metade da dose terapêutica para candidemia) pode resultar na ocorrência de candidemia por espécies resistentes às equinocandinas, além de que essa classe de antifúngicos apresenta baixa concentração no trato gastrointestinal o que pode precipitar emergência de cepas resistentes.

Estudos clínicos com micafungina conduzidos exclusivamente em crianças são limitados, e recomendações sobre a dose de micafungina baseada em evidências são difíceis de fazer. Entretanto considerando a dose recomendada na população adulta, a equivalência em pediatria recomendada

baseada em um ensaio clínico incluindo crianças é 1mg/kg/dia sendo no máximo 50mg/dia (154). Crianças com baixo peso requerem doses mais altas por quilograma de peso mas não existe ainda evidência para que uma recomendação específica seja feita (152).

Com o uso universal de fluconazol em TCTH alogênico, os fungos filamentosos (especialmente *Aspergillus* e *Fusarium*) são os principais agentes causadores de IFI. Assim, o uso de azólicos de espectro estendido como o voriconazol, o posaconazol se tornam alternativas interessantes para profilaxia. O voriconazol, disponível em formulação oral e endovenosa, foi comparado a fluconazol em um estudo randomizado (155). Além da profilaxia, os pacientes eram monitorizados duas vezes por semana com dosagens de galactomanana sérica. Não houve diferença na frequência de IFI nos dois grupos. Assim, embora teoricamente esse antifúngico possa prevenir aspergilose invasiva, não há evidências de sua superioridade em relação ao uso de fluconazol associado a monitorização com galactomanana sérica, e nenhuma recomendação formal pode ser feita. Estudos recentes demonstram que há uma grande variação nas concentrações séricas atingidas do voriconazol com o uso da dose recomendada, principalmente na população pediátrica (156). Baixas concentrações séricas foram associadas com escape de infecções e por isso atualmente é recomendado a monitorização do seu nível sérico e ajuste caso necessário.

A dose utilizada na profilaxia em pacientes pediátricos é a mesma para terapêutica e está sumarizada na tabela 4. Ainda em relação ao voriconazol, especial atenção deve ser dada a interação medicamentosa com diversas drogas amplamente utilizadas no contexto do TCTH, como a ciclosporina por exemplo, e relacionadas a toxicidade (157,158). Deve-se avaliar o risco benefício ao utilizar a formulação endovenosa em pacientes com disfunção renal.

O posaconazol está disponível atualmente no Brasil, porém apenas na sua formulação oral. Essa droga, por ter espectro mais amplo que o voriconazol e pela sua ampla distribuição e concentração tecidual é o antifúngico com melhor perfil para profilaxia. Não há estudo randomizado do uso dessa droga na fase precoce/neutropênica do TCTH alogênico, porém a partir de dados sólidos que comprovam benefícios atingidos com o uso dessa droga como profilaxia em indivíduos

em tratamento de leucemia mielóide aguda com longos períodos de neutropenia, sua utilização na fase precoce tem sido sugerida (159) (Recomendação C). O posaconazol também apresenta um perfil de interação melhor que o do voriconazol. A absorção da solução oral dependerá da sua administração concomitante a alimentos gordurosos, sendo de difícil utilização em pacientes em jejum ou intolerantes. Não há recomendação de dosagem de nível sérico, porém o estado de equilíbrio (steady-state serum concentration) da droga ocorre apenas após 7 dias do seu início (160). O posaconazol está liberado para pacientes acima de 18 anos. Embora seja possível que crianças menores que 13 anos se beneficiem da profilaxia com posaconazol, a experiência do uso da droga é limitada e falta recomendações específicas com relação a dose nessa população.

O isavuconazol ainda não está disponível no mercado brasileiro e não há estudo até o momento do uso dessa droga como profilaxia no TCTH.

Com relação à profilaxia secundária, embora não haja estudo clínico randomizado propondo intervenções específicas para indivíduos com história de IFI prévia e que irão ser submetidos a um TCTH alogênico, estudos retrospectivos e alguns prospectivos mostram que a profilaxia secundária diminui o risco de reativação da IFI e deve ser indicada (Recomendação A). Em estudo prospectivo recente, a droga profilática escolhida foi a mesma utilizada na terapia primária da IFI. Essa escolha mostrou-se eficaz no controle da reativação em um coorte de 136 indivíduos com aspergilose invasiva prévia (Recomendação B). Nesse mesmo estudo, indivíduos com IFI e critérios de atividade no momento do TCTH tiveram maior número de reativações que aqueles com doença estável (161). Em situações consideradas de alto risco de reativação, o transplante poderá ser adiado temporariamente e/ou a escolha droga para profilaxia secundária deverá ser avaliada com cautela. O uso de protocolos que gerem menor tempo de neutropenia também tem sido sugerido (162–164) (Recomendação C).

4.3.3. Terapia Empírica e Pre-emptiva

Devido à alta mortalidade associada as IFI, a terapêutica empírica era indicada para paciente neutropênico que persistisse com febre (128). No entanto, essa estratégia vem sendo revista, e a

terapia pre-emptiva ou guiada por diagnóstico está cada vez mais sendo utilizada. Na terapia empírica, a presença de febre não responsiva a antibióticos é o gatilho para o início da terapia antifúngica. Já na estratégia pre-emptiva ou guiada por diagnóstico, outros marcadores de infecção são utilizados, como vigilância com marcadores fúngicos antigênicos ou moleculares (beta 1,3 glucana, galactomanana ou PCR para fungo), vigilância de alterações radiológicas (tomografias de tórax e seios da face) e dados clínicos (165). Esta estratégia de tratamento já demonstrou diminuir a utilização de antifúngicos sem impactar em mortalidade relacionada a infecção fúngica (147,166).

4.3.3.1. Terapia antifúngica empírica: A terapêutica antifúngica empírica (se escolhida) deve ser iniciada nos pacientes submetidos a TCTH que permanecem neutropênicos por mais de 4 dias em uso de antibioticoterapia de amplo espectro e deve ser continuada até a resolução da neutropenia na ausência da documentação da DFI (Recomendação B). As opções de antifúngico incluem: caspofungina ou anfotericina lipossomal, ambos aprovados para pediatria sem restrição de idade (Recomendação A). Abordagem semelhante deve ser feita ao paciente que volta a fazer febre após período afebril e ainda está neutropênico. Embora não exista nenhum dado disponível na literatura para pacientes que fazem uso de profilaxia anti-fungo filamentoso, a troca de classe de antifúngico para outro com cobertura para fungo filamentoso na presença de febre é razoável (153,167) (Recomendação D).

A terapia antifúngica empírica é uma prática comum utilizada em crianças neutropênicas que mantêm febre em uso de antibioticoterapia de amplo espectro. Três ensaios clínicos randomizados prospectivos comparando três agentes antifúngicos diferentes para terapêutica empírica em crianças com leucemia ou submetidas a TCTH mostrou que a caspofungina foi melhor tolerada que a anfotericina B lipossomal e esta foi menos nefrotóxica que a anfotericina B deoxicolato. A anfotericina B complexo lipídico apesar de ter sido menos nefrotóxica que a anfotericina B deoxicolato esteve associada a um maior número de eventos adversos (168–170). A eficácia e a segurança da caspofungina reportada por ensaios clínicos pediátricos randomizados estão alinhadas com a população adulta (169) (Recomendação A).

4.3.3.2. Terapia pre-emptiva: A uso da terapia antifúngica pre-emptiva que utiliza parâmetros clínicos, métodos laboratoriais não baseados em cultura e radiográficos para iniciar o antifúngico nos pacientes neutropênicos está bem estabelecida na população adulta e tem sido utilizada para minimizar a exposição desnecessária a antifúngicos. Portanto, em instituições que tenham estrutura com capacidade de diagnóstico adequado (tomografia de alta resolução e teste de galactomanana sérica seriada), a sugestão é monitorização com galactomanana 2 a 3x/semana (recomendação B) e monitorização com tomografia computadorizada de tórax e seios da face para aqueles com febre persistente ou recorrente, independente de terem sintomas respiratórios (147) (Recomendação B). Até o momento, o uso de outro biomarcador como rastreamento de doença fúngica invasiva que não a galactomana não está validado para uso clínico (Recomendação C).

Nenhum estudo utilizando essa abordagem em pediatria foi reportado. Essa estratégia é portanto uma opção que pode ser utilizada em pediatria (sem grau de recomendação) com o pré-requisito de rápida disponibilidade da realização de CT de tórax e de resultados de galactomanana (153). Estratégias de abordagem terapêutica em pediatria estão sumarizadas na tabela 2.

Atualmente as recomendações para o início de terapia antifúngica em neutropênicos deverão ser guiadas pela suspeita clínica de candidíase invasiva ou de infecção fúngica por fungo filamentosos:

a) Candidíase invasiva: Se houver suspeita de candidíase invasiva, definida como presença de febre persistente ou recorrente a despeito de antibióticos em pacientes com neutropenia + mucosite, introduzir antifúngico se não estiverem recebendo antifúngico profilático (Recomendação A). Nesta situação as opções terapêuticas são: uma equinocandina (Recomendação A) ou uma preparação lipídica de anfotericina B (Recomendação A) (171–173). O uso de anfotericina B em deoxicolato deve ser desconsiderado, especialmente se o paciente está recebendo drogas nefrotóxicas concomitantes, tem doença de base com alto risco de insuficiência renal ou tem disfunção renal prévia.

b) Fungo filamentosos: Febre persistente ou recorrente a despeito de antibióticos em pacientes com neutropenia prolongada SE não estão recebendo voriconazol ou posaconazol profilático e

apresentarem neutropenia superior a 10 dias, é recomendado iniciar terapia antifúngica empírica com espectro para fungo filamentosos (Recomendação A). Em pacientes com menos de 10 dias de neutropenia, não está recomendado, a menos que tenha algum sinal clínico sugestivo (Recomendação B). Nesta indicação de terapia empírica, estão disponíveis as seguintes opções terapêuticas: equinocandina (Recomendação A), preparação lipídica de anfotericina B (Recomendação A), e anfotericina B desoxicolato (172,173). Pacientes com drogas nefrotóxicas concomitantes, doença de base com alto risco de insuficiência renal ou com disfunção renal prévia não devem receber anfotericina B em desoxicolato.

4.3.4. Tratamento de infecções documentadas

Em situações com documentação de infecção fúngica, as recomendações são as seguintes:

4.3.4.1. Aspergilose Invasiva: Para aspergilose invasiva, a primeira opção é o voriconazol IV ou VO (6 mg/kg 12/12 h no primeiro dia e após 4 mg/kg 12/12 h) (174) (Recomendação A). Em pacientes graves, usar IV no início (recomendação B). Alternativa ao voriconazol é L-AMB (3 mg/kg/d) (Recomendação B). Avaliar início de terapia combinada com voriconazol e anidulafungina em casos especiais (175) (Recomendação A). Recomenda-se dosagem de nível sérico para ajuste de doses (8) (157). Deve-se estar atento às interações medicamentosas.

Na população pediátrica, o voriconazol está liberado para crianças acima de 2 anos de idade e as doses naquelas abaixo de 12 anos ou com peso inferior a 40kg são: voriconazol 9mg/kg/dose 12/12h (droga de escolha) seguido de 8mg/kg/dose de 12/12h nos dias subsequentes. A anfotericina lipossomal na dose de 3mg/kg/dia também é considerada droga de primeira linha em crianças. Como alternativa, anfotericina B em complexo lipídico: 5mg/kg/dia ou caspofungina (70mg/m² no D1 e depois 50mg/m²). Em caso de não resposta, avaliar necessidade de terapia combinada (drogas pediátricas estão sumarizadas na tabela 4).

Tabela 4: Doses recomendadas na pediatria adaptado ECIL 4 (Groll AH, 2014):

Antifúngico	Dose recomendada	Observações
--------------------	-------------------------	--------------------

Fluconazol	8 -10mg/kg/dia Máx: 400mg/dia, IV ou VO	Ativo apenas contra leveduras, utilizado como profilaxia em instituições onde a incidência de DFI por fungo filamentosos é baixa ou existe possibilidade de diagnóstico precoce destas infecções
Itraconazol	5mg/kg/dia VO 12/12h Crianças >2 anos Recomendado fazer nível sérico	Não aprovado em crianças menores que 18 anos. Recomendado nível sérico (concentração no vale > 0,5mg/L)
Voriconazol	2 a 12 anos ou 12 a 14 anos com peso < 40Kg: 8mg/kg/dose de 12/12h (fazer 9mg/kg/dose no D1) >15 anos ou 12-14 anos >40Kg: 4mg/kg/dose de 12/12h (fazer 6mg/K/dose no D1)	Nível sérico é recomendado (Concentração no vale: 1 a 5 mg/L)
Posaconazol	Profilaxia: 600mg/dia de 8/8 h Tratamento: 800mg/dia de 6/6h	Aprovado em crianças acima de 13 anos de idade. Nível sérico da droga é recomendado (concentração no vale >0,5mg/L)
Micafungina	Profilaxia: 1mg/kg/dia – em crianças com peso acima de 50Kg 50mg/dose IV 1x/dia Tratamento candidemia: 2-4mg/kg IV 1x/dia (criança acima de 50 kg: 100 a 200mg)	
Caspofungina	70mg/m ² IV Uma vez ao dia (D1) e 50mg/m ² IV uma vez ao dia nos dias subsequentes	
Anfotericina B lipossomal	3-5mg/kg/dia IV uma vez ao dia	
Anfotericina B complexo lipídico	5mg/dia/dia IV uma vez ao dia	

4.3.4.2. Candidíase Invasiva: Em caso de candidíase invasiva, tratar com equinocandina (caspofungina, micafungina ou anidulafungina) se o paciente recebeu profilaxia prévia com fluconazol (maior risco de *C. glabrata* ou *C. krusei*) ou se o paciente está instável (128,176)

(Recomendação A). Outras opções são: AMB (Recomendação A), ou voriconazol (para pacientes sem fluconazol prévio) (Recomendação A). Fluconazol terapêutico poderá ser dado a pacientes estáveis e sem exposição prévia a azólicos (Recomendação A). Uso de fluconazol ou voriconazol como terapia sequencial também está indicado após a confirmação de espécie sensível a essas drogas. Na população pediátrica, as recomendações são extrapoladas dos estudos em adultos, porém vale ressaltar algumas considerações: a dosagem de micafungina ainda não está bem estabelecida na pediatria, estudos sugerem uma farmacocinética linear, com inversa correlação da dose com a idade: doses de 3 a 4mg /kg/dia para crianças de 2 a 8 anos de idade e de 2-3 mg/kg para aqueles entre 9 e 17 anos de idade (177). Estudos em crianças menores de 15 Kg sugerem um volume de distribuição maior e uma maior depuração da droga necessitando de doses de 5 a 7 mg/kg/dia. Em recém-nascidos pré termo a dose recomendada é de 15mg/kg/dia.

4.3.4.3. Fusariose: Para a fusariose não há consenso sobre a droga de escolha. Entretanto, como dados in vitro sugerem que *Fusarium solani*, a espécie mais frequente, tem susceptibilidade reduzida aos azólicos, e mais prudente iniciar o tratamento com uma preparação lipídica de anfotericina B (3-5 mg/kg) (Recomendação B). Outra opção é voriconazol IV ou VO (6 mg/kg 12/12 h D1 → 4 mg/kg 12/12 h) (Recomendação B). Considerar terapia combinada se paciente não responde a terapia (178–180) (Recomendação B). Dados do uso de posaconazol em outras formulações e de isavuconazol ainda não foram publicados e essas formulações ainda não estão disponíveis no país. Para a população pediátrica, as recomendações seguem as do adulto, sendo drogas de escolha voriconazol ou L-Amb. Nesta população, as doses de voriconazol são maiores conforme descrito no item relacionado ao tratamento de aspergilose invasiva, e é recomendada a monitorização do nível sérico (Recomendação A).

4.3.4.4. Mucormicose: Na mucormicose a única opção terapêutica no momento é uma preparação lipídica de anfotericina B (3-5 mg/kg, dependendo da preparação) (Recomendação A). Posaconazol VO é uma opção na terapia de resgate (181). Na população pediátrica, existe uma revisão sistemática da literatura publicada em 2007, onde foram revistos 157 casos de mucormicose

em pacientes pediátricos (0-18 anos de idade)(182). O tratamento com anfotericina B associado a abordagem cirúrgica teve impacto na sobrevida dos pacientes (182,183). A dose de L-Amb recomendada é 3-5mg/kg/dia e de Posaconazol a dose varia conforme o peso: crianças com peso < 34Kg: 4,5– 6 mg/kg/dia de 6/6h ou 9-12 mg/kg/dia de 12/12h dependendo da tolerância. Crianças com peso > 34Kg utilizar dose de adulto: 200mg de 6/6h ou 400mg a cada 12h dependendo da tolerância - Dose máxima: 800mg/dia. A farmacocinética do posaconazol em crianças menores que 18 anos, não foi bem estudada ainda. Estudo pequeno incluindo 12 pacientes pediátricos acima de 8 anos de idade, sugere uma semelhança aos adultos (184).

5. MANEJO DE INFECÇÃO APÓS ENXERTIA E ATÉ D+100

5.1. Infecções Virais

5.1.1. CMV

O CMV é o principal personagem nesta fase do período pós-transplante. Durante muitos anos foi a maior causa de morbidade e mortalidade em pacientes após TCTH. O advento do ganciclovir para profilaxia e das estratégias de vigilância e terapia preemptiva reduziu profundamente a doença grave por CMV. O maior risco para adoecimento encontra-se em situações nas quais o receptor e o doador são sorodiscordantes (especialmente R+/D-) (185,186). A este grupo, segue-se aquele de doador e receptor positivos, e o menor risco está nos pares duplamente negativos para o CMV. Neste caso, o risco é minimizado ainda mais se for seguida a recomendação de uso de leucócitos filtrados e hemoderivados irradiados e filtrados para todas as transfusões (31).

Receptores de transplantes alogênicos estão sob maior risco de reativação e adoecimento. Viremia por CMV ocorre em TCTH autólogo em incidência menor que nos alogênicos e proporção ainda mais reduzida de adoecimento (187). Fatores de risco para doença por CMV após o transplante

autólogo incluem a manipulação do enxerto para seleção de CD34, doses elevadas de corticosteróides e o uso de irradiação corporal total (TBI) 2-clorodeoxiadenosina ou fludarabina como parte do regime de condicionamento. A maior parte dos pacientes submetidos ao TCTH autólogo não tem indicação de profilaxia mas alguns podem se beneficiar da estratégia da terapia preemptiva e terapia precoce no caso de viremia detectável.

As duas possíveis estratégias para reduzir a incidência de doença por CMV pós-TCTH são a profilaxia ou a terapia preemptiva, esta guiada por marcadores de infecção ativa, tais como a antigenemia pp-65 ou o PCR quantitativo.

É importante lembrar que a maioria dos casos de doença digestiva pelo CMV (CMV-GI) não cursam com viremia, sendo que esta antecede o diagnóstico de CMV-GI em apenas 15% a 21% dos casos (188,189). Portanto, a intervenção pre-emptiva guiada por antigenemia ou PCR pode falhar. Portanto, nesse período recomenda-se endoscopia com biópsia em pacientes com sintomas digestivos que não melhoraram após tratamento de DECH suspeitada, para exclusão do diagnóstico de CMV gastrointestinal (Recomendação B).

5.1.1.1. Profilaxia: Caso se opte pela profilaxia, esta deve ser feita preferencialmente com o ganciclovir endovenoso (5mg/kg/dose) duas vezes por dia por 5 a 7 dias (indução) e depois uma vez por dia até o d+100 (Recomendação A). O uso de profilaxia não exclui a necessidade de vigilância viral especialmente se outros antivirais que não o ganciclovir endovenoso forem utilizados.

Se o aciclovir ou valaciclovir for usado como profilaxia, o paciente deve ser monitorizado e receber terapia preemptiva, se houver a evidência de replicação do CMV (Recomendação A).

Em pacientes com doença CMV documentada antes transplante, o procedimento deve ser adiado até que a doença seja tratada de forma adequada (Recomendação B), e uso de profilaxia secundária deve ser considerada (Recomendação B). Tais pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados durante o TCTH, incluindo a fase de pré-pega pelo risco de doença precoce, antes do d+30 (33) (Recomendação B).

Não é recomendada IVIG específica para CMV profilaticamente para os receptores de TCTH.

5.1.1.2. Terapia Pre-emptiva: A vigilância do CMV requer técnicas sensíveis e específicas capazes de diagnosticar rapidamente o início da replicação viral permitindo a introdução precoce de ganciclovir endovenoso (Recomendação A). As técnicas recomendadas para a vigilância do CMV são a detecção de pp65 (antigenemia), detecção de CMV-DNA por PCR ou PCR em tempo real ou detecção de CMV-RNA (190,191). Centros de TCTH realizando transplantes alogênicos devem ter estrutura para realizar ao menos um destes testes (Recomendação A).

A vigilância viral deve ser feita desde o condicionamento até o d+100, seguida de introdução de antiviral (ganciclovir endovenoso) frente detecção de viremia por qualquer técnica acima mencionada (Recomendação A). Estudos recentes sugerem que o monitoramento da reconstituição imune CMV-específica avaliada pela detecção de interferon-gamma pode orientar a necessidade de vigilância viral pós-TCTH (192,193). Entretanto, ainda não existe uma recomendação específica a este respeito (Recomendação B).

O tratamento pre-emptivo com ganciclovir (GCV) deve ser administrado na dose de 5mg/kg/dose 2 vezes por dia no mínimo por duas semanas(187). Se o CMV ainda for detectável após duas semanas, pode ser mantido o tratamento até a negatificação do teste ou até o d+100 (194) (Recomendação A). Caso se opte pelo esquema pre-emptivo intermitente (tratamento de cada episódio de detecção de CMV), a vigilância viral deve ser mantida até o dia +100 porque as recidivas de viremia são freqüentes (194) (Recomendação A).

Receptores de TCTH autólogo, recentemente expostos a irradiação corporal total (TBI), fludarabina ou 2-clorodeoxiadenosina, também devem fazer vigilância de CMV com antigenemia. Neste grupo, tratamento preemptivo com GCV deve ser introduzido se antigenemia ≥ 5 células positivas. No caso de seleção de células CD34+, introduzir GCV com qualquer nível de antigenemia (195) (Recomendação B).

As principais complicações do tratamento com o GCV são a neutropenia e o aparecimento de resistência. Pacientes recebendo GCV devem ter contagem de leucócitos pelo menos duas

vezes por semana. No caso de aparecimento de neutropenia ($<1,000/\text{mm}^3$), o tratamento pode ser suspenso por dois dias até que o número de neutrófilos atinja $1,000/\text{mm}^3$ por dois dias consecutivos, quando então o GCV pode ser reintroduzido. O uso de G-CSF pode ajudar no manejo da neutropenia induzida pelo GCV (Recomendação A). Durante a neutropenia induzida pelo GCV os pacientes não requerem profilaxia antibacteriana ou antifúngica (Recomendação B).

A resistência do CMV ao ganciclovir é rara em TCTH, especialmente em pacientes que nunca tenham sido previamente tratados com agentes antivirais. Maior frequência de resistência tem sido observada mais recentemente no cenário dos transplantes haploidênticos (196). Suspeita-se de resistência frente à viremia persistente ou ascendente em paciente recebendo GCV.

Nesses casos, a primeira medida é diminuir a imunossupressão e encaminhar amostra de sangue para pesquisa de mutação no gene UL97. Se o paciente está estável pode-se aumentar a dose de GCV até $20\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ enquanto se aguarda o resultado do ensaio de resistência; caso contrário, foscarnet deve ser introduzido (Recomendação B) (197).

Drogas alternativas ao GCV são o foscarnet e o valganciclovir. Pacientes intolerantes ao GCV devem receber foscarnet (Recomendação A). Valganciclovir, uma pró-droga do ganciclovir, tem sido cada vez mais usado na terapia preemptiva (198). Dados preliminares de estudo randomizado, controlado mostrou resultados comparáveis àqueles de pacientes tratados com GCV endovenoso. Ajuste de dose para insuficiência renal é necessário em ambas as drogas para evitar toxicidade hematológica.

Um estudo com receptores de TCTH depletado de células T comparando terapia preemptiva com valganciclovir VO ou ganciclovir IV levou a reduções semelhantes de viremia por CMV.

Em 75,7% dos episódios tratados com ganciclovir e 80% dos cursos de tratamento com valganciclovir, houve redução da carga viral de CMV. Não houve efeitos adversos graves e doença por CMV em ambos os grupos, e o percentual de pacientes que

receberam transfusão de hemácias foi maior no grupo do ganciclovir (41% versus 20%, $p = 0,116$) (199) (Recomendação B).

Drogas utilizadas na profilaxia e tratamento preemptivo para controle do CMV estão indicadas na tabela 5.

Tabela 5 – Antivirais para profilaxia ou terapia pre-emptiva de CMV

Estratégia	Antiviral recomendado	Alternativas
Profilaxia	GCV - EV (5mg/kg/dose) 2 vezes por dia, por 5 a 7 dias (indução), depois 5mg/kg/dia até d+100 (Recomendação A)	Aciclovir EV (500 mg/m ² a cada 8 horas) por 7 a 10 dias ou aciclovir oral, 800 mg 4x/d (≥ 40 kg) ou 600 mg 4x/d (< 40 kg) (Recomendação A) Valaciclovir oral de 2g 3 a 4 vezes por dia (≥ 40 kg) até o d+100 (Recomendação A) Foscarnet 60mg/kg endovenoso 2 vezes por dia por 7 dias, seguido de 90-120 mg/kg uma vez por dia até d+100 (Recomendação A)
Pre-emptiva	<u>Indução:</u> Ganciclovir (GCV) endovenoso 5mg/kg/dose 2x/dia por 14 dias ou 5mg/kg/dose 2 x/dia, por 7 dias (Recomendação A) <u>Manutenção:</u> GCV 2x/d por 2 semanas se indução de 14 dias ou por 3 semanas se indução de 7dias. (Recomendação A)	Foscarnet, EV (Recomendação A) <u>Indução:</u> 60 mg/kg 2x/dia <u>Manutenção:</u> 90 mg/kg/dia Valganciclovir (oral) (> 40 kg) (Recomendação B) <u>Indução:</u> 900mg 2x/dia <u>Manutenção:</u> 900mg/dia Cidofovir, EV (Recomendação B) <u>Indução:</u> 5 mg/kg por semana, 2 doses <u>Manutenção:</u> 5 mg/kg semanas alternadas. (Hidratação e probenecid como indicado)

5.1.2. EBV

Nos pacientes submetidos a TCTH, a imunossupressão pode levar a uma proliferação monoclonal ou policlonal de células B infectadas pelo EBV, que pode resultar em várias síndromes clínicas desde quadros benignos de mononucleose infecciosa até formas tumorais como a doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT) com alta letalidade. Outras doenças associadas ao EBV pós-TCTH são encefalite, mielite, hepatite e pneumonia. Como os quadros clínicos podem ser muito

variáveis, deve ser mantido um elevado grau de suspeita e cuidadosa vigilância clínica para que se possa fazer um diagnóstico das doenças relacionadas ao EBV, em especial a DLPT.

Os principais fatores de risco são: população pediátrica, receptor soronegativo com doador soropositivo, transplantes não aparentados ou com disparidade de HLA, transplantes haploidênticos e uso de ATG, depleção de células T e DECH (34,200). A maior incidência da doença ocorre entre o primeiro ao quinto mês após o transplante e varia de 0,5 a 22% em diferentes estudos, sendo diretamente proporcional ao número de fatores de risco (200).

Como a viremia pelo EBV em geral precede o desenvolvimento da DLPT, a monitorização da carga viral do EBV deve ser feita por PCR quantitativo em pacientes com 2 ou mais fatores de risco (34,39,200) (Recomendação B). Pacientes que mantêm CD4 e CD8 baixos no segundo mês do TCTH tem risco maior de reativação de EBV, portanto a vigilância semanal por 3 meses é recomendada (201) (Recomendação B). A prorrogação da vigilância após o terceiro mês do TCTH deve ser considerada caso a caso, de acordo com situação de risco (Recomendação C).

Não há cut-off definido para terapia pre-emptiva com rituximab uma vez que PCR comercial com padrão de quantificação da OMS ainda não foi amplamente difundido. Assim, cada centro deve definir seu próprio cut-off de acordo com ensaio usado (Recomendação B).

Em caso de aumento da carga viral de mais de 1 log, recomenda-se reduzir a imunossupressão (202) (Recomendação B). Caso não haja resposta, a introdução de rituximab (uma dose de 375 mg/m²) pode prevenir a progressão para DLPT (201,203) (Recomendação B). Infusão de linfócitos do doador pode ser usada em associação com rituximab ou ser uma alternativa ao mesmo. (Recomendação B).

Não está recomendado o uso de profilaxia ou tratamento com aciclovir uma vez que não existe resposta a esta intervenção (Recomendação B).

5.1.3. VZV

Cerca de 50% dos receptores de TCTH soropositivos para o VZV desenvolvem herpes zoster (HZ) geralmente a partir do terceiro mês pós-transplante. O risco de disseminação ou visceralização

da infecção aumenta dependendo do estado imunológico do paciente. Na suspeita deve-se introduzir medicação endovenosa. Em geral, a resposta ao tratamento com aciclovir é boa e o risco de um segundo episódio de HZ é baixo.

Profilaxia com aciclovir por 12 meses é eficaz na redução do risco de doença pelo VZV tanto em TCTH autólogos (Recomendação C) como alogênicos (43) (Recomendação B). A profilaxia com aciclovir além de 1 ano pode ser recomendada em receptores alogênicos com DECH crônica e imunossupressão sistêmica (Recomendação B). Neste caso, a duração ideal da profilaxia não é bem definida e o aciclovir deve ser continuado até todos os medicamentos imunossupressores sistêmicos serem interrompidos e a contagem de CD4 tornar-se superior a 200 células/mL (Recomendação C).

O valaciclovir é uma pró-droga de aciclovir, e pode ser utilizado como uma alternativa ao aciclovir se houver possibilidade de uso da via oral. O valaciclovir pode proporcionar maior absorção e maiores níveis da droga em pacientes gravemente imunossuprimidos (Recomendação B).

Resistência ao aciclovir raramente tem sido documentada em receptores de TCTH, contudo diante de suspeita clínica ou de resistência virológica ao aciclovir deve-se usar o foscarnet para o tratamento preventivo ou doença (Recomendação B).

Qualquer candidato ou receptor de TCTH que apresentar exantema semelhante a VZV, pelo vírus selvagem ou vacinal deve receber aciclovir EV de preferência até 72h após todas as lesões se apresentarem em crosta (Recomendação B). O tratamento pode ser completado com valaciclovir, se o paciente tolerar medicação oral. Estes pacientes devem permanecer em precaução de contato e aerossóis até o até que todas as lesões estejam em crosta (Recomendação A). Os antivirais e doses preconizados estão descritos na tabela 6.

Tabela 6 – Antivirais recomendados para profilaxia e tratamento de VZV

Indicação	Drogas	Alternativas
------------------	---------------	---------------------

Profilaxia	Aciclovir (ACV) Adultos e adolescentes (≥ 40 kg): 800 mg VO 2x/dia por um ano Recomendação A Crianças (< 40 kg): 60-80 mg/kg VO divididas em 2-3 doses diárias	Valaciclovir Adultos e adolescentes (≥ 40 kg): 500 mg VO 2x/dia por um ano Recomendação B Crianças (< 40 kg): 250 mg VO 2x/dia
Profilaxia pós exposição	Imunoglobulina hiperimune específica (VZlg) na dose de 0,2 a 1 mL/kg até 96h pós-exposição	Profilaxia pós-exposição com ACV ou valaciclovir caso não tenha sido feita VZlg. Pode ser feita até 22 dias pós- exposição. Recomendação B
Tratamento	Aciclovir 500 mg/m ² 8/8h até 2 dias após todas as lesões estejam crostificadas. Recomendação A	Valaciclovir oral* 1000mg 8/8h por 7 dias ou até 2 dias após todas as lesões estejam crostificadas. Recomendação A Aciclovir oral* 800mg 5x/dia por 7 a 10 dias. Recomendação B

(*) em quadros controlados e estáveis de VZV.

5.1.4. Poliomavirus (BKV e JCV)

Os poliomavirus JC (JCV) e BK (BKV) são ubíquos e a infecção em geral se dá nos primeiros anos de vida. Estima-se que 50% a 90% da população mundial tenha sido exposta antes dos 10 anos de idade (204). Assim, a reativação da infecção é a principal causa do adoecimento pós-TCTH. A manifestação mais freqüente é a cistite hemorrágica pelo BKV que ocorre geralmente entre a 3ª e 6ª semanas pós-transplante. Outras manifestações clínicas que ocorrem mais raramente são: nefropatia por BKV ou JCV e a leucoencefalopatia multifocal progressiva, geralmente mediada pela reativação do JCV, mas que também tem sido descrita para o BKV(205).

Estudos avaliando um cut-off de carga viral de BKV para desenvolvimento de cistite hemorrágica encontraram os seguintes valores: acima de 10^7 cópias/mL em urina ou acima de 10^4 cópias em plasma (206). Entretanto, não há dados suficientes na literatura que justifiquem a vigilância de JCV ou BKV pós-TCTH para introdução de terapia antiviral pre-emptiva para evitar a cistite hemorrágica. (Recomendação B).

Fluoroquinolonas podem inibir a replicação de BKV in vitro (cultura) e há relatos de redução da carga viral de BKV em receptores de TCTH fazendo uso de profilaxia com ciprofloxacina(207)

Entretanto, tal redução não se reflete na diminuição de cistite hemorrágica. Como não há estudo prospectivo controlado que demonstre o benefício da profilaxia, não se recomenda o uso da cirpofloxacina para este fim (Recomendação B). Cidofovir tem sido usado nas doses de 1mg/kg três vezes por semana (sem probenecid) ou 5mk/kg por semana (com probenecid). O brincidofovir, uma versão lipídica do cidofovir (HDP-CDV) a ser lançada em breve possivelmente como profilaxia ou terapia pre-emptiva, é uma perspectiva interessante, uma vez que tem ação sobre vários outros vírus que afetam o transplantado (CMV e adenovirus) e não apresenta toxicidade renal (208) (Recomendação C).

5.2. Infecções bacterianas

Na fase pós enxertia até o d+100, o risco de infecção é principalmente devido à lenta recuperação da imunidade humoral e celular, e não há mais neutropenia ou mucosite. Nessa fase as infecções bacterianas mais frequentes são as causadas por bactérias encapsuladas (pneumococo e hemofilos) (1,2) . Os indivíduos submetidos tanto a transplante autólogo como alogênico apresentam baixa frequência de infecção bacteriana nessa fase.

Em paciente que persistem com cateter venoso de longa duração instalado, as infecções relacionadas ao manejo devem ser rastreadas rotineiramente pela avaliação de sinais clínicos local e de história de febre ou de bacteremia. Especial atenção deve ser dada a manipulação desse cateter no período de acompanhamento ambulatorial. Rotinas bem estabelecidas desses cuidados devem ser estabelecidas junto a equipe de controle de infecção hospitalar.

Não há nenhuma recomendação específica de medida profilática antibacteriana nesse período. Como não há mais neutropenia, o rastreamento de eventos infecciosos bacterianos deverá ser guiado pela apresentação clínica. Não há indicação de terapia empírica guiada apenas pela febre, porém como esses indivíduos ainda apresentam déficit imune relacionada a imunidade específica, a investigação diagnóstica deverá ser realizada prontamente assim como a definição da terapêutica adequada. Não há indicação de coleta de hemocultura ou outras culturas (por exemplo via cateter venoso) se o indivíduo não apresentar quadro sugestivo de infecção. Essa prática pode induzir o uso

de antimicrobianos desnecessariamente. A escolha da terapêutica deverá ser guiada pela síndrome infecciosa apresentada. Não há indicação de ampliar espectro antimicrobiano além do necessário para o tratamento da síndrome infecciosa documentada.

5.3. Infecções fúngicas

A fase pós enxertia, o risco de infecção é principalmente devido à lenta recuperação da imunidade humoral e celular. Pacientes submetidos a TCTH autólogo apresentam reconstituição imune mais rápida, enquanto que receptores de TCTH alogênico tem recuperação mais lenta, especialmente se apresentem DECH portanto, as recomendações são guiadas pelo tipo de transplante, pela presença de DECH, e se o paciente está recebendo alguma droga imunossupressora.

Além da *Candida* e do *Aspergillus*, outro fungo de importância clínica nesta fase do TCTH é o *Pneumocystis jiroveci* que ocorre principalmente após a enxertia da medula.

5.3.1. Profilaxias e terapia pre-emptiva

5.3.1.1. Candidíase invasiva: Com relação à candidíase invasiva, pacientes submetidos a TCTH com DECH grave do trato gastrointestinal têm indicação de profilaxia estendida para candidíase na fase II e III pós transplante. Nesta situação, as opções de droga profilática são: fluconazol 400 mg/d associado a monitorização sequencial com galactomanana (Recomendação A); posaconazol (Recomendação A) ou voriconazol (155,209) (Recomendação B).

5.3.1.2. Fungos filamentosos: Pacientes com alto risco de desenvolvimento de DECH grave (doadores não aparentados, transplante não compatível, haploidênticos) são considerados de alto risco para desenvolvimento de infecção fúngica invasiva na fase pós-pega, e portanto, profilaxia com drogas com ação contra fungos filamentosos deve ser avaliada (209). Em caso de documentação de DECH grave, recomenda-se profilaxia com posaconazol (200 mg VO 3x/d) (Recomendação A), ou voriconazol (Recomendação B). Fora dessas situações, a terapia pre-emptiva guiada por galactomanana é a prática mais frequente (Recomendação B). Especial atenção ser dada à

necessidade de administração do posaconazol com alimentos gordurosos, à interação medicamentosa, toxicidade e disponibilidade de avaliação de nível sérico (Recomendação B).

5.3.1.3. Pneumocystis jiroveci: Pneumocistose ocorre em cerca de 5 - 25% dos pacientes submetidos a TCTH, porém como o uso de profilaxia com sulfamatoxazol-trimetoprim está difundido, essa incidência atualmente é de cerca de 2,5%, com escapes ocorrendo apenas em situações de interrupção, uso irregular da profilaxia ou uso de drogas alternativas (dapsona ou pentamidina) como profilaxia, por não terem a mesma efetividade da sulfa (210).

Dados pré uso de profilaxia indicavam pico de incidência ao redor de 5 a 7 semanas após a infusão de células, porém como o uso de profilaxia esta infecção se tornou um evento tardio, em pacientes severamente imunossuprimidos ou que tenham sofrido descontinuação de profilaxia prematuramente (211). O principal fator de risco é a baixa de resposta imune celular mediada por linfócitos T (212). Por essa associação, pacientes submetidos a TCTH que tenham sido expostos a drogas com alta toxicidade as células T e linfopenia acentuada e prolongada apresentam risco mais elevado de reativação da pneumocistose (212–214). Pacientes de maior risco são: 1) indivíduos intensamente tratados previamente ao TCTH (pacientes com linfoma após várias linhas de tratamento; 2) pacientes tratados ou em tratamento com altas doses de corticosteroides; 3) pacientes tratados com anticorpos monoclonais e/ou analogos de purina, causando linfopenia; 4) DECH crônica mais intensos. Por outro lado, pacientes não pertencentes a esses grupos têm menor evidencia de beneficio de uso da profilaxia.

O quadro clinico mais frequente é pneumonia grave, com grande desconforto respiratório, infiltrado intersticial bilateral e presença de áreas em vidro fosco pela tomografia computadorizada de tórax. A investigação diagnóstica visa a identificação do patógeno, por exame direto de material respiratório ou por técnica de imunofluorencia (215) (Recomendação A). Utilização de métodos mais sensíveis, pela técnica de PCR, já foram validados. A limitação desse tipo de teste é a altíssima sensibilidade e a não diferenciação entre colonização e infecção (216,217). A interpretação dos

resultados do PCR na orientação da terapêutica provavelmente terá maior valor se usado pelo seu alto valor preditivo negativo, ou seja, excluindo a pneumocistose como causa da infecção.

Quadros confirmados ou suspeitos devem ser tratados com SMX-TMP (na dose 15- 20mg/kg de trimetoprim) por 21 dias (Recomendação A), e posteriormente mantidos em profilaxia secundária com a mesma droga (212). Associação de corticoesteroides, estratégia validada em portadores de HIV e pneumocistose com hipoxemia grave com benefício em mortalidade e tempo de internação, porém ainda carece de confirmação no cenário do TCTH (218) (Recomendação B).

A profilaxia primária para todo paciente em risco é Recomendação A devido a grande efetividade em prevenir reativação. O tempo em profilaxia usualmente orientado é de 6 meses. Situações em que o risco se mantém após esse período têm indicação de extensão de profilaxia. A dose ideal não é estabelecida, porém recomenda-se 80mg de trimetoprim ao dia, ou 160mg ao dia, ou ainda 160mg 3x por semana (219). Dose de 80mg a cada 12 horas em apenas 2 dias da semana foi demonstrada como igualmente eficaz em um estudo pequeno (220).

Casos intolerantes a medicação, uso de dapsona (100mg/dia) ou pentamidina aerolisada (aplicação mensal) são alternativas, porém com menor efetividade (221,222) (Recomendação A).

5.3.2. Tratamento de infecções documentadas

A recomendação terapêutica para infecções documentadas é a mesma descrita no tópico manejo das infecções fúngicas na neutropenia.

6. MANEJO DE INFECÇÕES NA DECH CRÔNICA

6.1. Infecções virais

Com o aumento da imunossupressão para tratamento da DECH crônica, reaparecem os fatores de risco para a reativação da infecção pelo CMV e a vigilância de CMV com antigenemia ou PCR deve ser reintroduzida (194,223) (Recomendação A). Além de DECH crônica, outros fatores de risco para

reativação tardia de CMV em receptores de TCTH alogênico são: linfócitos CD4<50/mm³, doador soronegativo em receptor soropositivo, depleção de células T no enxerto, transplante de sangue de cordão ou transplantes haploidênticos (194,223,224).

6.2. Infecções bacterianas

Após o d+100, a lenta recuperação da imunidade específica (humoral e celular) mantém o risco infeccioso bacteriano. Esta fase marca também o momento quando deve se iniciar o programa de revacinação dos pacientes.

Pacientes submetidos a TCTH autólogo apresentam reconstituição imune mais rápida e terão baixa incidência de infecções bacterianas. Nesse grupo, não há recomendação de nenhuma medida específica quanto a profilaxia, exceto vacinação tempos específicos (vide tópico vacinas). Por outro lado, receptores de TCTH alogênico tem recuperação mais lenta, e as infecções bacterianas podem ser extremamente frequentes nesses pacientes (225). Portanto, as recomendações serão guiadas pelo tipo de transplante, pela presença de DECH, e se o paciente está recebendo alguma droga imunossupressora. Alguns desses pacientes mantêm cateteres venosos instalados e os cuidados devem ser mantidos (vide tópico anterior).

Em pacientes submetidos a TCTH alogênico, a intensidade da imunossupressão e a recorrência de quadros bacterianos norteiam o uso de profilaxia antibacteriana. A dosagem do nível sérico de imunoglobulinas é uma avaliação possível e fácil de ser feita, sendo a dosagem de IgG um parâmetro utilizado clinicamente para avaliar o risco de infecção bacteriana e a necessidade de reposição. Para pacientes com hipogamaglobulinemia documentada (IgG sérico < 400 mg/dl) é recomendado IVIG 500mg/kg/mês. Esta é uma intervenção de alto custo, porém associada a diminuir do número de episódios infecciosos. Não é recomendado utilização de IVIG em transplante autólogo ou em alogênico sem documentação de hipogamaglobulinemia (226–228) (Recomendação B).

Uso de antimicrobianos profiláticos está recomendado apenas em pacientes com DECH, para prevenção de *S. pneumoniae*. Nesta situação o recomendado é utilização de penicilina oral 250 –

500mg oral duas vezes ao dia, e como alternativa macrolídeos, quinolonas ou cefalosporinas de segunda geração (229–231) (Recomendação B). A profilaxia deverá ser utilizada até a interrupção das drogas imunossupressoras para o tratamento da DECH (Recomendação B). Outras medidas relacionadas a prevenção de infecções bacterianas em indivíduos submetidos a TCTH alogênico são abordadas no tópico vacinação.

Em situações especiais, neutropenia e/ou danos à mucosa podem se desenvolver, como em casos de DECH extensa, reativação de CMV e uso de ganciclovir, e ainda em casos de recorrência da doença de base. Nessas situações, o risco de infecções por enterobactérias volta a ocorrer e o manejo desse paciente será baseado nos protocolos de neutropenia febril expostos no tópico da fase 1 (225)(232).

Indivíduos com infecção de repetição devem ser avaliados caso a caso quanto à indicação de esquemas profiláticos, por especialistas de cada área. Especial atenção deve ser dada a identificação de possíveis fatores mecânicos ou locais para recorrência, como em situações como sinusites de repetição e/ou infecções pulmonares de repetição.

6.3. Infecções fúngicas

Na fase tardia do TCTH, existe recomendação de profilaxia de infecções por fungos filamentosos para os pacientes com DECH crônica (209) (Recomendação A). No estudo que indica esta recomendação, a duração da profilaxia foi previamente definida por cerca de 100 dias, porém o tempo necessário de profilaxia não está definido e deve ser avaliado caso a caso.

O tratamento das infecções fúngicas documentadas segue a mesma orientação da fase II (pós-enxertia até d+100).

7. INFRAESTRUTURA PARA CONTROLE E MANEJO DE INFECÇÕES NO TCTH

7.1. Laboratórios Diagnósticos de Apoio

O laboratório é fundamental na investigação das síndromes infecciosas e tratamento preventivo dos agentes infecciosos nos receptores de TCTH. Na última década houve um importante avanço na área diagnóstica devido a padronização de métodos quantitativos de reação em cadeia da polimerase (PCR) para vários agentes, kits comerciais de PCR multiplex utilizados no diagnóstico de vírus respiratórios e genes de resistência bacteriana e a espectrofotometria em massa (MALDI-TOF) que identificam bactérias e fungos diretamente da amostra clínica (233).

A abordagem do receptor de TCTH com sinais e sintomas de infecção deve levar em conta a fase pós-transplante que o mesmo se encontra e a síndrome infecciosa principal. É muito importante ressaltar que o diagnóstico invasivo com biópsias e lavado bronco-alveolar, muitas vezes evitado em função de plaquetopenia, é fundamental na melhor condução do caso e considerado padrão na assistência ao receptor de TCTH. Invariavelmente os benefícios superam em muito os riscos desses procedimentos.

As principais síndromes infecciosas que comprometem os receptores de TCTH e suas possíveis etiologias estão esquematizadas na tabela abaixo.

Tabela 7 – Possíveis etiologias em síndromes infecciosas frequentes em receptores de TCTH

Sistema	Síndromes	Principais etiologias	Métodos diagnósticos
SNC	Meningoencefalite	Vírus: HSV-1, HSV-2, CMV, HHV-6, EBV, VZV, BKV e JCV Protozoários: <i>T.cruzi</i>	PCR pan-Herpes (LCR e sangue) e PCRs específicos (LCR e sangue)
	Meningite	<i>M.tuberculosis</i> <i>Listeria sp</i>	qPCR <i>M.tuberculosis</i> (LCR) Cultura (LCR)

Encefalite (lesões parenquimatosas de massa ou abscessos)		Fungos: <i>Aspergillus spp</i> , Feo-hifomicose	Exame direto e cultura Galactomanana no LCR e soro Anátomo patológico com colorações: HE, PAS e GMS (Grocott's methenamine silver) e Fontana-Mansson
		Protozoários: <i>Toxoplasma gondii</i>	RMI ou TC crânio + PCR <i>T. gondii</i> no LCR e sangue
		Virais: EBV, Poliomavírus (BKV e JCV)	qPCR EBV no LCR e sangue qPCR BK no LCR e sangue qPCR JC no LCR e sangue
		Bactéria: <i>Nocardia sp</i>	Cultura de biópsia ou de drenagem cirúrgica
Infecções de Vias Aéreas Superiores	Coriza, congestão nasal	Vírus respiratórios: RSV, INF A e B, PIV	Lavado ou aspirado nasal para IF ou PCR (RSV, INF A e B, PIV) Swab combinado para PCR
	Sinusite	Fungos: <i>Aspergillus sp</i> , <i>Fusarium spp</i> , <i>Mucorales</i> Vírus respiratórios: RSV, H1N1	Exame direto e cultura; anátomo patológico (seios da face) com colorações: HE, PAS e GMS Imagem + PCR secreção ou drenagem cirúrgica
Infecções de Vias aéreas Inferiores	Consolidação	Bactérias: Bactérias piogênicas, <i>Micobacterium tuberculosis</i> Vírus: HSV, INF A e B	-Gram e cultura quantitativa de secreção, traqueal ou LBA -Pesquisa e cultura para fungos -Pesquisa e cultura para <i>Micobacterium tuberculosis</i> + PCR para <i>Micobacterium tuberculosis</i> , escarro 3 amostras e LBA.
	Nódulo (s) com ou sem sinal do halo	Fungos: <i>Aspergillus sp</i> , <i>Fusarium spp</i> , <i>Mucorales</i> Bactéria: <i>Nocardia sp</i> Vírus: RSV	- Anátomo patológico com colorações: HE, PAS e GMS (Grocott's methenamine silver) e Ziehl-Neelsen. -Galactomanana no LBA e soro
	Infiltrado intersticial ou interstícioalveolar	Fungos: <i>Aspergillus sp</i> , <i>P.jiroveci</i> Vírus: CMV, HHV-6, RSV, INF A e B, PIV Protozoários: <i>T.gondii</i>	

Para segurança dos pacientes, os centros de TCTH devem oferecer diagnóstico das infecções mais prevalentes e causadoras de maior morbidade e mortalidade. Um elenco mínimo de testes é

desejável de acordo com o grau de complexidade dos transplantes realizados naquele centro e todos os esforços devem ser feitos para a implantação desses testes.

7.1.1. Diagnóstico de infecções virais

Em geral, os centros de transplantes dispõem de infraestrutura para diagnóstico de CMV. Dependendo da complexidade dos transplantes que o centro realiza (por exemplo, transplantes não aparentados e haploidênticos), é desejável infraestrutura diagnóstica também para o EBV, vírus respiratórios, poliomavirus BKV e JCV, e HHV-6.

7.1.1.1. Citomegalovírus (CMV): Os métodos diagnóstico de infecção pelo CMV são a antigenemia pp65 (sensibilidade 89%, especificidade 100%) ou a reação em cadeia pela polimerase (PCR), sensibilidade de 95 a 100%, para a detecção precoce da replicação viral do CMV, havendo tendência de substituição da antigenemia pelos métodos moleculares, particularmente no monitoramento pós-transplante da replicação viral do CMV.

a) Antigenemia. A antigenemia pp65 é um método de detecção rápida do CMV em neutrófilos do sangue periférico. São utilizados anticorpos monoclonais para a proteína pp65 do CMV, que é um marcador precoce e específico da infecção ativa. É um método altamente específico para o CMV. Em geral tem valor preditivo para a gravidade da doença, já que o número de células detectadas tem relação com a gravidade da doença, embora infecções graves possam existir com número baixo, ou mesmo ausentes de células positivas. O número de células positivas tem sido usado para se iniciar o tratamento preemptivo. Aceita-se o valor de uma a duas células para transplante de células tronco hematopoiéticas. A antigenemia também é utilizada para avaliação da resposta ao tratamento anti-viral e se considera o seu desaparecimento da circulação sanguínea como marcador de resposta ao tratamento (234) (Recomendação A).

As vantagens da antigenemia são a possibilidade de ser feita logo após a coleta sanguínea e ter um tempo relativamente curto de processamento (cerca de 6 horas) possibilitando um diagnóstico precoce da infecção; além de não necessitar equipamentos caros. As principais desvantagens são a necessidade de realizar a pesquisa logo após coleta das amostras, a

subjetividade do método que depende da expertise de quem a realiza; é um método não uniformemente padronizado, o que pode comprometer a sua reprodutibilidade; só pode ser aplicada quando há um número adequado de células circulantes, o que limita seu uso em pacientes neutropênicos graves (<100 células/ mm^3), particularmente em receptores de TCTH antes da enxertia.

b) PCR quantitativo. O PCR quantitativo é outra técnica quantitativa para detecção da viremia pelo CMV. O DNA do CMV é detectado mais precoce e geralmente em quantidades maiores em sangue total em relação ao plasma. Por esta razão, apenas um tipo de amostra deve ser utilizado ao monitorar os pacientes. Existe discrepância de valores do teste quantitativo de carga viral entre os laboratórios, devido à falta de um padrão internacional de referência e a variações no ensaio. Isso dificulta a definição de pontos de corte amplamente aplicáveis para a tomada de decisão clínica, especialmente para estratégias de tratamento preemptivo.

A evolução da carga viral ao longo do tempo pode ser mais importante na predição da doença do que qualquer valor de carga viral absoluta. O limite de detecção varia entre os diferentes testes de carga viral; um limite inferior de detecção de mais de 1.000 cópias/mL (utilizando sangue total ou plasma) pode ser insuficiente para detectar a doença, uma vez que alguns pacientes muito graves podem apresentar valores muito baixos de carga viral.

Recentemente a OMS definiu um padrão de quantificação de CMV para os ensaios de PCR. Os kits comerciais começam a ficar disponíveis em nosso país e é aconselhável que os laboratórios de apoio aos transplantes migrem para estas novas tecnologias. São exemplos dessas novas tecnologias o ensaio COBAS® Ampliprep/COBAS® CMV (Roche), que é totalmente automatizado, e o ensaio *artus* –CMV® (Qiagen). A inclusão do padrão OMS de quantificação os torna mais reprodutíveis, diminuindo a variação inter e intra laboratórios. Nesses ensaios os resultados são expressos em UI/mL e o tempo de processamento é de 6 a 8 horas.

c) Comparação de antigenemia com PCR quantitativo. Tanto a antigenemia quanto o teste da carga viral do DNA do CMV possuem utilidade clínica, porém, há uma correlação moderada

entre os níveis de antígenos do CMV e os valores de carga viral. A sensibilidade da antigenemia na detecção da reativação do CMV em pacientes submetidos a TCTH diminui no período pré-enxertia em função da neutropenia grave.

Nos últimos anos, vários estudos foram publicados utilizando a PCR quantitativa no diagnóstico da infecção pelo CMV (234,235). Vale ressaltar que as conclusões desses estudos podem não se aplicar para os mesmos ensaios comerciais realizados em outros laboratórios, e muito menos para ensaios in-house, dada a grande variação interlaboratorial. No ensaio realizado pelo grupo de Seattle, os autores observaram que a discrepância entre a antigenemia e PCR geralmente ocorria quando a viremia era baixa, com média de 0,5 célula positiva por campo na antigenemia e menos de 1.000 cópias de DNA por ml de plasma pela PCR (235). Outros autores não conseguiram reproduzir a mesma observação.

Medidas de intervenção pre-emptivas baseadas em valores médios podem oferecer risco ao paciente quando a variação é muito grande, como no caso desses ensaios sem o padrão de quantificação. Nitsche *et al*, 2003, compararam PCR quantitativa e antigenemia em 1.122 amostras de 77 pacientes. Discordância entre os resultados pelos dois métodos ocorreu em 12% das amostras. Vinte e dois (29%) pacientes foram positivos para PCR e negativos para antigenemia e 2 (2.6%) foram negativos para PCR e positivos para antigenemia. Nos resultados discordantes, a variação no número de células da antigenemia foi de 1 a 30 células positivas e na carga viral foi 2.011 a 439.500 cópias/mL, enfatizando o risco de se extrapolar valores médios para introdução de terapia pre-emptiva (236).

A biópsia de tecido comprometido, ou a análise de células do lavado bronco-alveolar, são essenciais para a confirmação diagnóstica, tanto pela presença de inclusões virais como através da pesquisa de antígenos do CMV com técnicas de imunohistoquímica ou hibridização do DNA, em conjunto ao infiltrado inflamatório associado às lesões virais.

7.1.1.2. Vírus de Epstein-Barr (EBV): A mais grave manifestação clínica do EBV pós-TCTH é a DLPT. Entretanto outros quadros clínicos se associam ao EBV, tais como encefalite, mielite,

hepatite e pneumonia. O diagnóstico de doença pelo EBV é definido como provável (diagnóstico clínico em presença de viremia) ou comprovado (diagnóstico clínico e anátomo-patológico com ou sem viremia) (237).

Como em geral a viremia antecede o adoecimento, a vigilância de EBV está indicada em pacientes de alto risco: população pediátrica, receptores susceptíveis, transplantes não aparentados ou com disparidade de HLA, transplantes haploidênticos e uso de ATG, depleção de células T e DECH (34,200). Em pacientes com dois ou mais fatores de risco recomenda-se a avaliação semanal da carga viral do EBV por PCR quantitativo em sangue periférico por 3 meses após o TCTH (34,39,200) (Recomendação B).

Em publicação recente avaliando a carga viral do EBV em diferentes compartimentos sanguíneos para a definição de diagnóstico de PTLD, os autores observaram que carga viral $\geq 20,000$ cópias/mL em sangue total e no plasma ≥ 1000 cópias/mL tinham maiores sensibilidade e especificidade (sangue total: sensibilidade 100%, especificidade 87%; plasma: sensibilidade 88%, especificidade 98%) (238).

Recentemente foi definido um padrão de quantificação para o EBV, à semelhança do proposto para o CMV. Entretanto, ensaios comerciais incluindo o novo padrão de quantificação ainda não estão disponíveis. Portanto, no presente momento não há cut-off definido para terapia pre-emptiva com rituximab e cada centro deve definir seu próprio cut-off de acordo com ensaio usado (Recomendação B).

7.1.1.3. Poliomavirus BKV e JCV: A principal manifestação clínica das reativações dos polimavirus pós-TCTH é a cistite hemorrágica pelo BKV, com incidência variável dependendo do tipo de TCTH (204,239). Outros quadros clínicos incluem a estenose de ureter, a nefropatia por BKV vírus, doença em trato digestivo e mais raramente encefalite e leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML) causadas pelos vírus BK e JC (240,241).

O diagnóstico do BKV pode ser feito em urina pela citologia (pesquisa de células Decoy), imunohistoquímica, PCR quantitativo e microscopia, e no sangue por PCR quantitativo.

Em geral o aumento da carga viral do BKV em sangue ou plasma precede a cistite hemorrágica em até uma semana. Entretanto, os resultados de estudos com monitoramento da viremia e virúria do BKV e tratamento preemptivo em receptores de TCTH ainda são controversos (240,242,243). Ainda assim, alguns autores recomendam o acompanhamento semanal por meio da PCR quantitativo de carga viral no sangue e urina de pacientes submetidos a transplante alogênicos, haploindênticos, de cordão e naqueles que desenvolvem DECH (240,242–244) (Recomendação B).

Com relação ao JCV, um estudo retrospectivo recente, avaliou a associação entre carga viral do JCV e o desenvolvimento de PML em 164 pacientes submetidos a TCTH alogênico. PCR quantitativa do JCV foi realizada em amostras de sangue total desde a data de transplante. Vinte pacientes (12%) desenvolveram viremia transitória e 20 (12%) reativação persistente do JCV. Dois dos pacientes com reativação persistente (10%) mostraram aumento gradual da carga viral de JCV antecedendo o desenvolvimento PML (243). No momento não há recomendação de vigilância de JCV pós-TCTH.

7.1.1.4. HHV-6 e HHV-7: Pacientes submetidos a TCTH alogênicos não-aparentados, em especial transplante de cordão umbilical (84,245), estão sob maior risco de reativação do HHV-6 e HHV-7. Nessas modalidades de transplantes, existe a preocupação de evitar essas ocorrências pela possível associação com o retardo da enxertia e com a DECH.

O espectro de complicações associadas ao HHV-6 não tem sido completamente compreendido, mas sabe-se que sua reativação ocorre num período precoce, entre 10 e 60 dias pós transplante (245,246). A viremia ocorre em aproximadamente 40% a 60% dos pacientes e as principais síndromes clínicas associadas HHV-6 pós-TCTH são: febre, rash, hepatite, pneumonite intersticial idiopática e retardo de pega dos monócitos e plaquetas(247,248).

A mais importante e grave manifestação clínica é a encefalite pelo HHV-6 que ocorre em 1-2% dos transplantes, apresentando-se com quadros diversos tais como perda de memória, convulsões, hiponatremia, moderada pleocitose e imagens de encefalite límbica na

ressonância nuclear magnética do SNC, embora outras áreas possam também estar envolvidas (249).

Até o momento não existem estudos randomizados que comprovem a necessidade de monitoramento ou profilaxia com intuito de prevenir as manifestações clínicas associada ao HHV-6. Entretanto, estudos recentes demonstraram associação entre desenvolvimento de encefalite por HHV-6 em pacientes com elevada viremia no plasma (carga viral HHV-6 $\geq 10^4$ cópias/mL) (247,250). Por conseguinte, o tratamento pre-emptivo do HHV-6 poderia prevenir complicações neurológicas por este vírus (Recomendação B). Vale lembrar que indivíduos imunocompetentes podem apresentar viremia intermitentes sem sintomatologia. Além disso, o HHV-6 é o único dos herpesvirus capaz de se integrar ao genoma do hospedeiro (integração cromossômica - CiHHV-6), gerando resultados falso-positivos com carga viral altíssima no PCR (251,252). Portanto, PCRs qualitativos de HHV-6 não se prestam ao monitoramento de receptores de TCTH (Recomendação A).

A síndrome clínica associada HHV-7 no pós transplante ainda permanece por ser estabelecida, sendo que alguns estudos sugerem presença de encefalite e rejeição da medula como possíveis síndromes(253,254). Até o presente momento não existem estudos que justifiquem a recomendação de monitorização ou tratamento da infecção pelo HHV-7 (Recomendação D).

7.1.1.5. Vírus Respiratórios (VR): Os vírus respiratórios são importante causa de morbimortalidade em TCTH (255). Estes pacientes possuem um risco aumentado de progressão do quadro respiratório alto para pneumonia podendo progredir para falência respiratória e óbito.

A pesquisa de VR está indicada em candidatos a TCTH sintomáticos e pacientes com quadros respiratórios para implantação de medidas de controle da transmissão e de tratamento, caso indicado (Recomendação A). Os vírus de maior importância no transplante de células tronco hematopoiética são: vírus respiratório sincicial (RSV), influenza (INF), parainfluenza (PIV) e metapneumovirus (hMPV). Entretanto casos graves e fatais de pneumonia por rinovírus (HRV)

também foram descritos. Os demais vírus respiratórios (enterovírus, picornavírus, coronavírus, e bocavírus) parecem ter menor impacto nesses pacientes, e sua detecção deverá ser considerada de acordo com o contexto epidemiológico (256,257) (Recomendação B).

As amostras biológicas utilizadas no diagnóstico incluem aspirado nasal, lavado nasal, lavado e swab da nasofaringe, aspirado traqueal e lavado broncoalveolar. Para avaliação do trato respiratório superior dois swabs da orofaringe são preferidos em comparação ao aspirado e lavado da nasofaringe; enquanto que para a avaliação do trato respiratório inferior o lavado broncoalveolar é preferível comparado ao aspirado traqueal (258) (Recomendação B). Entretanto, alguns autores observaram que o swab perde sensibilidade na detecção do RSV em comparação com o lavado nasal (259). Tal fato deve ser levado em conta dada a maior necessidade de identificação de RSV nestes pacientes.

Os testes laboratoriais utilizados no diagnóstico dos vírus respiratórios são:

a) PCR ou PCR multiplex: são frequentemente preferidos pela rapidez (resultado em 24h), elevada sensibilidade, especificidade e possibilita tanto a quantificação da carga viral, quanto a caracterização molecular de surtos hospitalares.

b) Detecção direta de antígenos: Inclui a imunofluorescência direta ou indireta com anticorpos monoclonais, teste imunoenzimático (ELISA) e testes rápidos (imunocromatografia). Os métodos de detecção direta de antígeno possuem uma boa especificidade clínica, são mais rápidos que o PCR (cerca de 4 horas), porém são menos sensíveis quando comparados aos métodos moleculares.

c) Isolamento viral em cultura de células: possui uma elevada especificidade, demora de 2-5 dias, requer experiência clínica e comparada é menos sensível que os anteriores (260–262).

d) PCR multiplex: Atualmente estão disponíveis várias plataformas comerciais de diagnóstico de síndromes respiratórias (inclui outras etiologias) ou de vírus respiratórios. São capazes de detectar de 12 a 33 diferentes patógenos ao mesmo tempo. Em recente estudo, a combinação de 4 diferentes kits comerciais permitiu a identificação de 41 patógenos respiratórios, com boa

sensibilidade (63,3% a 87,3%) e especificidade (87,3% a 96,5%) (263). Outros autores comparando 6 kits de multiplex PCR para VR observaram uma sensibilidade de 56.25% a 91.67% para detecção dos vírus. Além de processarem uma grande variedade de patógenos em uma única vez, os testes levaram de 50 minutos à 2:15h para serem processados, favorecendo o diagnóstico rápido, tratamento e implantação das medidas de controle da transmissão (264).

7.1.2. Diagnóstico de infecções fúngicas

De modo geral, as plataformas automatizadas de hemoculturas têm excelente sensibilidade e especificidade na detecção de *Candida spp.* No caso da aspergilose invasiva, a abordagem diagnóstica inicia-se a partir de um elevado grau de suspeita levando-se em conta as condições de base dos pacientes, os fatores de riscos e a epidemiologia local, uma vez que se trata de um fungo ubíquo na natureza que pode estar presente na água e ar das unidades hospitalares (265,266). A partir daí a investigação deverá ser iniciada o mais precoce possível tanto com os métodos diagnósticos convencionais, como cultura, histopatologia e métodos de imagem, apesar das suas limitações seja pela baixa sensibilidade e ou especificidade ou ainda pela impossibilidade de serem realizados como são os casos das biópsias, mas também associando a pesquisa seriada de biomarcadores (GM e a BDG) no soro. A detecção de GM no lavado broncoalveolar também tem sido usada no diagnóstico da aspergilose pulmonar invasiva (267–269). No caso de *Pneumocystis jirovecii*, ferramentas diagnósticas que consigam discriminar pacientes infectados daqueles apenas colonizados são fundamentais para um diagnóstico específico, uma vez que se trata de fungo ubíquo no meio ambiente.

7.1.2.1. Galactomanana (GM): A classificação dos pacientes com AI é definida de acordo com os critérios estabelecidos pelo EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group). Tal classificação inclui os pacientes com aspergilose provada, provável e possível, baseado na combinação de sinais e sintomas clínicos, cultura, histopatologia e detecção de componentes do fungo como a galactomanana (GM),

polissacarídeo presente na parede celular de fungos do gênero *Aspergillus*, circulantes no soro devido ao crescimento das hifas nos tecidos do hospedeiro. A GM pode ser detectada por ensaio imunoenzimático (EIA) disponível comercialmente (Platelia *Aspergillus*, BioRad, França). A definição do EORTC/MSG incluiu a GM no critério para aspergilose provável em sua revisão publicada em 2008 (270).

a) GM no soro. A sensibilidade, especificidade e valores preditivo positivo e negativo da GM no soro depende do *cut-off* utilizado. Utilizando um limiar de reatividade de 1.5 foram de 78.6%, 93.9%, 55.0%, e 97.9%, respectivamente. No entanto, empregando um limiar de reatividade de 0.5, a sensibilidade poderia aumentar para 100% segundo estudo de Lai *et al*, 2007 (271). Em recente metanálise de 30 estudos avaliando o limiar de reatividade de 0,5 a sensibilidade encontrada foi de 100% e especificidade de 77% (272).

A utilidade da GM tem sido estudada não somente no diagnóstico da AI, mas também para introdução de terapia pre-emptiva e como preditor de desfecho clínico. Recomenda-se a utilização da dosagem sérica da GM no soro para o diagnóstico de aspergilose invasiva nos pacientes de alto risco como leucemias agudas e àqueles submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas (Recomendação A). A GM também é usada no monitoramento da AI. Recomenda-se a dosagem sérica da GM duas vezes por semanas; duas medidas positivas acima de 0,5 ou uma acima de 0,7 são consideradas positivas para o diagnóstico de AI, associadas à imagem tomográfica compatível e os fatores de risco já citados. Pacientes com galactomana positiva sem achados radiológicos compatíveis deveriam ser considerados de acordo com o contexto clínico e levando-se em consideração possível infecção precoce ou resultado falso positivo (273). Após instituição do tratamento baseado na GM positiva os pacientes deverão ser monitorados duas vezes por semana para avaliar resposta ao tratamento (Recomendação B).

Alguns estudos avaliando a utilidade da dosagem seriada da GM no prognóstico dos pacientes, demonstraram uma curva ascendente de GM nos casos que evoluíram para o óbito e

descendente naqueles que evoluíram favoravelmente(274,275). Pacientes com detecção de GM persistentemente negativa tiveram maior sobrevida (275).

b) GM no lavado broncoalveolar (LBA). Considerando um limiar de reatividade $\geq 0,5$, Husain *et al*, 2007 encontraram 60% de sensibilidade e 95% de especificidade em amostras de LBA de pacientes com aspergilose invasiva confirmada. Elevando o *cut-off* para ≥ 1 , a sensibilidade e especificidade foram de 60% e 98%, respectivamente (276). Recente metanálise de 30 estudos avaliando a performance da GM no LBA, demonstrou sensibilidade de 87% e 86%, e especificidade de 89% e 95% para *cut-off* de 0,5 e 1,0, respectivamente. A detecção de GM em LBA mostrou maior sensibilidade que o PCR e GM em soro utilizando-se o *cut-off* de 1,0 (272). Vale ressaltar que destes 30 estudos, a maioria foi em pacientes hematológicos e apenas um estudo incluiu receptores adultos de TCTH. De acordo com o contexto clínico e fatores de risco, pacientes com imagens tomográficas sugestivas de AI e galactomanana no LBA com valores acima de 1,0 são considerados positivos para aspergilose pulmonar (Recomendação A).

7.1.2.2. Beta-D-glucana (BDG): A 1,3 β D-glucana (BDG) é o maior componente da parede de diversos fungos como *Aspergillus*, *Candida*, *Pneumocystis*, *Fusarium* e *Trichosporon spp* (277,278). Os kits comercialmente disponíveis utilizam reagentes provenientes de diferentes espécies de carangueijo, tais como o *Limulus polyphemus* (América do Norte) e o *Tachypleus tridentatus* (Japão), com diferentes limiares de detecção. A BDG tem sido avaliada em estudos caso-controle de pacientes com IFI provadas e prováveis, apresentando uma sensibilidade de 50% a 90% e especificidade de 70% a 100% (279,280). Outros estudos demonstraram sensibilidade variando de 55% a 100%, especificidade de 87% a 93%, VPP de 40% a 84% e VPN de 75% a 100% (281–283).

Na última revisão do EORTC-MSG 2008, a BDG foi incluída (Recomendação B) juntamente com a GM (Recomendação A) na definição de infecção fúngica invasiva provável. Entretanto, ainda não existe recomendação formal no que se refere a diferença entre os kits disponíveis, ao

tempo de início e número de coletas adequados e qual limiar de reatividade deverá ser utilizado dependendo do diagnóstico gênero específico que se deseja identificar (284).

A BDG parece ter um papel promissor no diagnóstico de pneumocistose. Estudo retrospectivo recente em pacientes com pneumocistose comprovada mostrou que os níveis séricos de BDG foram significativamente maiores (173.1 ± 18.8 pg/mL; $p < 0,002$) do que nos pacientes negativos, colonizados ou com pneumositose provável (285). Outros autores sugerem a combinação de BDG >100 pg/ml no soro e PCR com ponto de corte de 1.6×10^3 ou 2×10^4 cópias/mL, para diferenciar entre pacientes colonizados ou infectados, respectivamente (286).

7.1.2.3. PCR quantitativa específica: PCR quantitativa têm sido estudada, mas ainda não está definido um valor de corte que discrimine entre colonização e real necessidade de terapia. O estudo recente de Robert-Gangneux *et al.*, sugere que esta ferramenta parece ser mais sensível em pacientes imunodeprimidos não-HIV e a sensibilidade nos pacientes com teste direto negativo para *Pneumocystis jiroveci* foi de 75% (287). Especula-se sua utilidade combinada a outros métodos tais como a BDG, como descrito acima (286).

7.1.3. Diagnóstico de infecções bacterianas

É importante destacar o diagnóstico das infecções por bactérias multirresistentes (MDR) que representam importante causa de morbidade e mortalidade em receptores de TCTH, particularmente durante o período da neutropenia. O Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) e o *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) recomendam que a sensibilidade dessas bactérias seja confirmada pela determinação da concentração inibitória mínima por método de microdiluição em caldo e ou diluição ágar (Recomendação A). Se esses métodos não estão disponíveis, o E-test, que é um método comercial, pode ser usado. A distribuição das bactérias MDR pode ser muito variável em diferentes centros de TCTH e a epidemiologia local deve definir o grupo de bactérias que serão consideradas MDR, para então se estabelecer a indicação de cultura de vigilância e precaução de contato (288).

7.1.3.1. Coleta de Amostras para Cultura de Vigilância de Bactérias MDR: Dados da literatura mostram que o sítio de colonização varia de acordo com o agente e tipo de paciente, e que a coleta de mais de um sítio aumenta a positividade da cultura de vigilância. As enterobactérias e o VRE são recuperados facilmente das culturas de vigilância de TGI (swab retal e ou coprocultura), por outro lado, *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. são mais recuperados de culturas do trato respiratório (117,288). Deve ser levado em consideração que a coleta do swab retal deve ser evitado em pacientes neutropenicos graves, com neutrófilos <100 células/mm³.

Após a coleta da cultura de vigilância a amostra deve ser semeada imediatamente em meio seletivo específico para a bactéria em questão ou meio comercial cromogênico. Por exemplo, bactérias resistentes aos carbapenêmicos devem ser semeadas em meio com imipenem e ou meropenem (4mg/L), VRE em e meio de cultura com vancomicina (6 mg/L). Métodos fenotípicos como ácido borônico e ou EDTA podem ser usados na triagem dos genes de resistência aos carbapenêmicos segundo norma técnica da ANVISA, CLSI e EUCAST, entretanto a confirmação da presença do gene de resistência deve ser feita por meio da detecção do gene por amplificação em cadeia da polimerase (PCR). A tabela abaixo resume estas informações.

Tabela 8 - Cultura de vigilância de bactéria MDR em receptores de TCTH

Agente	Sítio coleta	Meio seletivo	Recomendação
VRE	Swab retal, coprocultura	Vancomicina 6ug/ml	B
Enterobactéria resistente aos carbapenêmicos	Swab inguinal e retal e/ou coprocultura	Imipenem e ou meropenem 4ug/ml	B
Pseudomonas resistente aos carbapenêmicos	Swab inguinal e retal e ou coprocultura	Imipenem e ou meropenem 4ug/ml	B

MRSA	Swab nasal e ou orofaringe	B
------	----------------------------	---

7.1.3.2. Métodos rápidos de identificação do agente e do mecanismo de resistência

a) PCR multiplex: A detecção precoce de colonização por bactérias MDR usando métodos comerciais de PCR multiplex já vem sendo usada como rotina em hospitais na Europa e Estados Unidos. Essa metodologia tem a vantagem de ser mais sensível e rápida, e consegue identificar múltiplos genes de resistência em 1 hora. Entretanto, têm a desvantagem de não identificar o agente etiológico e sim o gene de resistência, portanto a cultura clássica ainda deverá ser realizada para fins epidemiológicos e tratamento clínico que visam à identificação da bactéria MDR e o perfil de sensibilidade. Outra desvantagem é que os genes alvos são baseados naqueles que circulam nos Estados Unidos e na Europa e não inclui genes como SPM que é a carbapenemase mais descrita nos isolados de *P. aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos nos hospitais brasileiros (289).

b) Maldi-tof: Permite a identificação da bactéria e da resistência por espectrofotometria de massa (maldi-tof) a partir do isolado da cultura ou diretamente de amostras clínicas. Tem a vantagem de antecipar a identificação em comparação com os métodos clássicos de cultura, e alguns mecanismos de resistência, tais como produção de carbapenemase, podem ser identificados simultaneamente à identificação do gênero e espécie da bactéria (290,291).

c) PCR convencional: Alguns autores conseguiram padronizar PCR de culturas em crescimento e diretamente de amostras clínicas em pacientes com infecção de corrente sanguínea e sepse (292,293). Estudo brasileiro não controlado padronizou o uso da técnica para identificação de bactérias no sangue de receptores de TCTH (292).

7.1.3.3. Colite por *Clostridium difficile*: Colite por *C. difficile* é uma das principais causas de diarreia nos pacientes HCTH. O diagnóstico de colite por *C. difficile* baseia-se em critérios clínicos e laboratoriais: 1) combinação de quadro clínico compatível (diarreia definida como 3 ou mais episódios de fezes líquidas), com evidência microbiológica de toxina produzida pelo *C.*

difficile ou *C. difficile* produtor de toxinas nas fezes, na ausência de outras causas; ou 2) achados em colonoscopia ou biópsia de colite pseudomembranosa. Exames laboratoriais isolados não conseguem distinguir entre colonização assintomática e infecção clínica. O exame padrão-ouro para diagnóstico é a detecção de *C. difficile* toxigênico nas fezes associado a quadro histopatológico colônico de pseudomembranas em paciente com sintomas clínicos. O exame de escolha para detecção de *C. difficile* toxigênico nas fezes é a cultura. No entanto esse é um método pouco utilizado por seu alto custo, pela dificuldade técnica e pela demora do seu resultado (em média 48h).

A pesquisa das toxinas A e B nas fezes por meio de métodos imunoenzimáticos são rápidos, baratos, de fácil execução, sendo amplamente adotados na prática clínica. Apesar de terem alta sensibilidade (> 95%), tem baixa especificidade (67-83%), não sendo mais recomendados como testes isolados para diagnóstico de infecção por *C. difficile*. Testes de biologia molecular baseados na PCR que detectam os genes reguladores da produção de toxina A/B (genes *tcdA/tcdB*), são rápidos, possuem elevada especificidade (>95%) e sensibilidade (>90%). No entanto, esses testes também identificam *C. difficile* produtores de toxinas em pacientes assintomáticos, sendo seu uso isolado para diagnóstico da doença muito criticado. Dessa forma, muitos guias recomendam abordagens diagnósticas com múltiplos testes, sob a forma de algoritmos, na investigação dos casos suspeitos (294,295) (Recomendação A).

7.2. CCIH

As atividades da CCIH na prevenção e controle das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) são principalmente relacionadas ao controle do ambiente, e o uso de agentes antimicrobianos em profilaxia, terapia empírica ou tratamento de uma infecção documentada. Medidas rotineiras de controle de infecções também devem ser realizadas nos pacientes submetidos à TCTH, tais como técnica asséptica no cuidado dos catéteres venosos centrais, cuidados com cateteres urinários,

feridas, traqueostomias e ventiladores (296). No Anexo 1 estão listadas as principais recomendações quanto ao controle e prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde nos pacientes submetidos a TCTH. Há poucos estudos randomizados avaliando a eficácia de medidas de prevenção de infecções em receptores de TCTH (296) e portanto, algumas recomendações são baseadas em pacientes hospitalizados em geral, além do senso comum no manejo dos pacientes imunodeprimidos (297). Destacam-se as questões relativas à necessidade de ambiente com ar filtrado, a vigilância epidemiológica das infecções da corrente sanguínea, as medidas de controle de bactérias multirresistentes (MDR), legionelose, *Clostridium difficile* e viroses respiratórias.

7.2.1. Filtro HEPA

É recomendado filtro HEPA com taxa de filtração do ar superior a 12 trocas por hora para pacientes submetidos a TCTH alogênico, devido ao risco aumentado de infecções por fungos filamentosos veiculados pelo ar (Recomendação B). Para pacientes submetidos a TCTH autólogo o ambiente protegido deverá ser considerado em situações muito especiais, quando houver expectativa de neutropenia prolongada.

O sistema de ventilação deve ser avaliado continuamente para garantir filtragem, fluxo de ar e diferencial de pressão adequados nos quartos. No entanto, na ausência de surtos de infecções fúngicas não há necessidade de culturas de rotina do ambiente.

7.2.2. Vigilância Epidemiológica das Infecções da Corrente Sanguínea (ICS)

As definições de ICS, e particularmente, de ICS-associada ao cateter venoso central são padronizadas e aplicáveis a diversos cenários clínicos. No entanto, no contexto do TCTH e do paciente pós quimioterapia citotóxica, é necessário uma avaliação cuidadosa do papel do CVC como fonte de ICS primária, uma vez que a mucosite e a neutropenia são comumente fonte de bacteremia (298,299).

As ICS-associadas ao CVC podem ser prevenidas com medidas educacionais como a capacitação dos profissionais de saúde, aderência às recomendações de inserção e manuseio dos cateteres. Diretrizes específicas para a prevenção dessas infecções devem ser consultadas e

aplicadas no cenário do TCTH. Nessas diretrizes, métodos de vigilância, como a mensuração de taxas de infecção por tipo de cateter venoso, realização de vigilância de procedimento ("BUNDLE") de instalação e de manutenção, assim como orientação sobre dispositivos estão disponíveis. A aplicação dessas medidas visa traçar um diagnóstico e definir estratégias de diminuição do número de casos (300).

Para uma avaliação mais precisa do papel da ICS-associada ao cateter e das ICS secundárias à mucosite, recomenda-se que a vigilância epidemiológica de ICS no paciente neutropênico leve em consideração a recente classificação de ICS laboratorialmente confirmada por injúria da barreira da mucosa (MBI-LCBI) (299,301,302). Essa melhor discriminação auxilia na compreensão das medidas mais efetivas para prevenção, assim como na avaliação dos resultados das intervenções (Recomendação B).

7.2.3. Controle de Bactérias Multirresistentes

Bactérias multidroga resistentes (MDR) são definidas como bactérias resistentes a três ou mais classes de antibióticos e ou antibióticos de amplo espectro. Bactérias pan-resistentes são definidas como aquelas resistentes a todas as classes de antibióticos disponíveis para o uso clínico.

Para o controle de infecções por bactérias multirresistentes é importante a prevenção da transmissão cruzada de microorganismos e o uso apropriada de antimicrobianos. As principais medidas que devem ser enfatizadas são: higiene das mãos, limpeza do ambiente, culturas de vigilância, precauções de contato, e uso racional de antimicrobianos (303,304).

De modo geral, as principais bactérias MDR que colonizam e infectam os receptores de TCTH são as enterobactérias produtoras de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL), tais como *Pseudomonas aeruginosa* e em particular a *Klebsiella pneumonia* resistentes aos carbapenêmicos (KPC), a *Streptotrophomonas maltophilia*, que é intrinsecamente resistente aos beta-lactâmicos, e os enterococos resistentes à vancomicina (VRE) em especial o *E. faecium*, espécie que predominou na última década (292,305–307).

A incidência de bactérias MDR varia de acordo com o serviço e país (117,292,308). *Acinetobacter* spp. resistentes e MRSA ainda não são frequentes nessa população de pacientes, mais devem ser lembrados em hospitais com alta incidência de infecção por esses agentes(309). Baseado na epidemiologia local, cada hospital deve eleger o grupo de bactérias que serão consideradas MDR, para então definir a indicação de cultura de vigilância e precaução de contato (288).

Vários centros observaram mudança no perfil de bactérias que causam infecção em receptores de TCTH, com o predomínio na última década de bactérias gram-negativas que substituíram os gram-positivos. O Brasil está seguindo essa tendência, com predomínio de *P. aeruginosa* e Enterobacterias, e surtos por gram-negativos MDR com alta mortalidade (308,310). Mais recentemente infecção por bactérias pan-resistentes com alta mortalidade vem sendo descritas nessa população em todo o mundo, incluindo *P. aeruginosa* só sensível as polimixinas (E ou B) e Enterobactérias produtoras de carbapenemase incluindo *Klebsiella pneumoniae Carbapenemase* (KPC) e *New Delhi metallo-beta-lactamase* (NDM)(308). Os principais fatores de risco associados com colonização e infecção por bactérias MDR nos receptores de TCTH são uso prévio de antibiótico de amplo espectro, uso de dispositivos invasivos, mucosite e DECH; estes últimos são importantes fatores de risco para translocação.

7.2.3.1. Higiene das Mãos: A higienização das mãos, antes e depois de qualquer contato com o paciente ou com equipamentos ou ambiente potencialmente contaminados, é a principal medida de prevenção para evitar a infecção cruzada por bactérias multirresistentes (Recomendação A) (311,312).

7.2.3.2. Culturas de Vigilância: O emprego de culturas de vigilância deve ser avaliado cuidadosamente quanto aos seus reais benefícios. Potenciais benefícios das culturas de vigilância seriam: a instituição de medidas de precaução para transmissão de bactérias multirresistentes em pacientes com documentação de colonização e a escolha da antibioticoterapia empírica na neutropenia febril levando em consideração a susceptibilidade da bactéria identificada na cultura de vigilância (116,313).

No entanto, a correlação entre colonização por bactérias MDR e infecção varia de acordo com o agente isolado, com a prevalência de MDR e com a população avaliada. Por exemplo, no caso de colonização do trato gastrointestinal por *Enterococcus* resistente a vancomicina existem evidências de aumento de ICS por esses agentes, inclusive nos pacientes submetidos a TCTH (59,314,315). Já no caso de colonização por bacilos gram negativos (BGN) MDR, os estudos são escassos e controversos quanto a correlação entre colonização e infecção. As diferentes taxas de prevalência de infecções por BGN-MDR encontradas nas populações estudadas são consideradas como o principal fator dessa divergência (304,313). A literatura mostra que o sítio de colonização varia de acordo com o agente e tipo de paciente, e que a coleta de mais de um sítio aumenta a positividade da cultura de vigilância. As Enterobactérias e o VRE são recuperados facilmente das culturas de vigilância de TGI (swab retal e ou coprocultura). Por outro lado, *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp são mais recuperados de culturas do trato respiratório (117,288). Deve ser levado em consideração que a coleta do swab retal deve ser evitado em pacientes neutropenicos graves com neutrófilos <100 células/mm³.

Atualmente, no contexto da crescente resistência bacteriana, os *guidelines* internacionais recomendam a realização de cultura de vigilância como uma estratégia para identificação precoce e controle das bactérias MDR, especialmente em unidades com altas taxas de infecção por bacilos Gram-negativos produtores de carbapenemases (p.e. KPC) ou *Enterococcus* spp resistentes a vancomicina, seguindo protocolo da CCIH local (53,116,313) (Recomendação B).

A periodicidade da coleta de cultura de vigilância deve ser definida por cada centro. Em geral, recomenda-se que seja realizada semanalmente e/ou em caso de exposição a um contactante colonizado e ou infectado por bactéria MDR (Recomendação B).

7.2.3.3. Precauções de Contato: O quarto individual deve ser a regra para os receptores de TCTH alogênico, mesmo para aqueles que não estão colonizados e ou infectados por bactéria MDR, pois diminui a chance de transmissão cruzada (288).

Embora não esteja estabelecida a sua eficácia (304,316), a precaução de contato (quarto e equipamentos individuais e uso de paramentação com avental e luvas durante o contato com o paciente) é recomendada para todo paciente colonizado e ou infectado por bactéria MDR até a alta do paciente, e para os acompanhantes dos pacientes até o resultado da cultura de vigilância.

Sabe-se que pacientes TCTH podem permanecer colonizados por bactérias MDR por até dois anos no caso de VRE, e de 6 meses a 3 anos no caso de bactéria gram-negativa MDR. Esses dados variam de acordo com a bactéria e os fatores de risco do paciente. Portanto, um sistema de identificação precoce de pacientes colonizados e ou infectados por bactérias MDR é fundamental para o controle e a prevenção da disseminação da resistência, assim como a identificação no prontuário do paciente em caso de reinternação e transferência do paciente para outro serviço. O paciente deve saber e ou ter um relatório com todas as informações sobre colonização e ou infecção por bactérias MDR para que as medidas recomendadas possam ser instituídas precocemente(288).

7.2.3.4.Descolonização de Bactérias MDR: Descolonização do trato gastrointestinal de bactérias MDR é descrita na literatura, entretanto, o custo benefício dessa medida depende da bactéria em questão e da população estudada, se em pacientes hospitalizados em uso de antibiótico e ou em pacientes após alta hospitalar ou em acompanhamento ambulatorial.

A maioria dos estudos tem uma casuística pequena e avalia população geral de pacientes. Poucos estudos foram controlados, ou incluíram receptores de TCTH ou pacientes com doenças onco-hematológicas. Estudos observacionais utilizando diferentes antibióticos orais como doxiciclina, bacitracina, linezolida e daptomicina com um número de pequenos de pacientes colonizados com VRE demonstraram descolonização do trato gastrointestinal (Recomendação C). Entretanto, um estudo controlado com ramoplanina oral *versus* placebo com seguimento por 14 dias (317) e um estudo com bacitracina oral *versus* placebo com seguimento até 3 semanas (318) não mostraram diferença quando comparados os grupos

(Recomendação B). Portanto, não é recomendada a descolonização do trato gastrointestinal com essas drogas e são necessários mais estudos prospectivos controlados para respaldar essa conduta na população de receptores de TCTH.

O impacto do uso de descolonização do trato gastrointestinal na colonização por bactérias EBSL é controverso. Estudo controlado que foram alocados 1: 1 para o grupo placebo e grupo intervenção que recebeu colistina e neomicina por 10 dias mais nitrofurantoina por 5 dias, nos pacientes com bacteriúria assintomática por bactéria EBSL positiva, não mostrou diferença no desfecho primário que era colonização. Nos primeiros 6 dias houve uma redução significativa de colonização por ESBL no grupo intervenção ($p < 0.001$). Entretanto esse efeito desapareceu após 7 dias ($p = 0.92$) (319) (Recomendação B). Outros estudos sugerem um possível benefício do uso oral de aminoglicosídeo e ou colistina na descolonização do TGI por *K. pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos. Após um surto de KPC em unidade de TCTH, a gentamicina oral foi usada até a erradicação que variou de 2 a 70 dias. Os autores demonstraram que a erradicação da colonização ocorreu em 66% dos pacientes, porém 5 pacientes permaneceram colonizados por 5 meses (320) (Recomendação C). Outro estudo incluindo receptores de TCTH e pacientes onco-hematológicos avaliou o uso de descolonização do TGI com gentamicina, colistina ou ambas, após alta de pacientes colonizados com KPC. A erradicação espontânea da KPC foi observada em 7% dos 102 pacientes resistentes às duas drogas ou que não assinaram o consentimento. As taxas de erradicação foram de 42% nos 26 pacientes que receberam gentamicina, 50% nos 16 que receberam colistina e de 37.5% nos 8 pacientes que receberam ambas as drogas, significativamente maior do que na erradicação espontânea ($p < 0,001$), mas sem diferença entre as drogas (321) (Recomendação B).

Apesar dos resultados promissores do uso de descolonização do trato gastrointestinal de bactérias gram-negativas MDR essa medida é questionada pelo fato de usar drogas que são o último arsenal terapêutico contra os gram-negativos MDR como as polimixinas e ou drogas que são usadas como terapia combinada como o aminoglicosídeo. Resistência pode ocorrer

rapidamente, como descrito em um hospital na Alemanha que demonstrou o desenvolvimento de resistência a colistina em 20% e a gentamicina em 45% dos isolados após o uso de descolonização de 14 pacientes que receberam solução oral de colistina e gentamicina e aplicação na cavidade oral de colistina/gentamicina gel para controle de um surto por KPC (322) (Recomendação B).

7.2.4. Legionelose

Dados brasileiros sobre a frequência de pneumonia por *Legionella* spp em receptores de TCTH são escassos. As medidas gerais de prevenção são focadas no controle da água do hospital, e incluem adequações no sistema de armazenamento da água, aquecimento e limpeza dos reservatórios (296). Culturas periódicas da água podem ser realizadas nos centros de transplante, porém não há normatização quanto à frequência que estas culturas devam ser realizadas (323). A vigilância deve ser feita a partir de dados epidemiológicos; caso se confirme um caso de legionelose hospitalar o sistema de água deve ser avaliado. Caso a água esteja contaminada, deve-se evitar qualquer contato de pacientes em risco, e promover a limpeza do reservatório de água (323).

7.2.5. Clostridium difficile

Precaução de contato (quarto individual e paramentação durante o cuidado do paciente com avental e luvas) está indicada para os casos suspeitos até confirmação por meio de teste laboratorial, e nos confirmados até a resolução da diarreia (324,325) (Recomendação A).

Além das precauções de contato instituídas durante a infecção, a higiene das mãos, a limpeza ambiental com produtos a base de cloro e a redução do uso dos antimicrobianos podem auxiliar no controle da disseminação do *Clostridium difficile* na unidade (326,327). Na presença de um surto por *Clostridium difficile* a higiene das mãos preferencialmente com água e sabão deve ser encorajada, levando em consideração a técnica correta para esta prática (Recomendação B) (53).

7.2.6. Virose respiratórias

As medidas de controle de infecção são muito importantes para prevenir a transmissão de viroses respiratórias (VR) no ambiente hospitalar. A orientação aos familiares quanto às medidas de prevenção e a gravidade destas infecções, antes mesmo da realização do transplante, também traz impacto positivo na prevenção das VR (328). A correta higiene das mãos é fundamental para evitar a transmissão das VR. Profissionais de saúde, familiares e contactuantes de pacientes submetidos a TCTH devem receber anualmente a vacina inativada trivalente para influenza (Recomendação A). (53)

As seguintes medidas são recomendadas: a) busca ativa de visitantes (entre familiares e profissionais de saúde) com sintomas de IVAS (infecções de vias aéreas superiores) (Recomendação C); b) profissionais de saúde sintomáticos devem ser afastados do contato com o paciente até resolução dos sintomas (Recomendação A); c) todo paciente internado com suspeita de VR deve permanecer em precauções de contato e gotículas até a identificação definitiva do agente (Recomendação B).

8. DOENÇAS TROPICAIS

Grande parte do território brasileiro está em área tropical e subtropical e, portanto, infecções prevalentes nessas regiões podem acometer também o receptor de TCTH no Brasil. A maioria dessas doenças tem grande impacto em saúde pública, tais como malária, tuberculose, dengue, doença de Chagas, leishmaniose, febre amarela, hanseníase, e as parasitoses intestinais (esquistossomose, strongiloidiase, cisticercose, etc).

Muitas dessas doenças se enquadram na categoria de “Doenças Negligenciadas”, pois uma vez erradicadas nos países desenvolvidos, foram esquecidas ou deixadas em segundo plano, e atualmente persistem apenas em regiões pobres da África, Ásia e América Latina. Políticas públicas nacionais e internacionais tratam de controlar essas endemias, com sucesso bastante variável e

incerto, a despeito do tratamento ter um custo baixíssimo em muitas delas. Outras, tais como a malária e a tuberculose, tem recebido apoio financeiro maior, tanto para tratamento como para pesquisa.

8.1. Tuberculose

A tuberculose é a segunda causa de óbito por doença infecciosa no mundo, seguindo a AIDS que é a primeira causa. Na América Latina a TB é muito prevalente, assim como em todos os continentes que têm alta incidência de infectados pelo HIV (Asia, Africa). Como a taxa de cura de TB é menor nesses indivíduos, a transmissão de TB é facilitada em locais de alta prevalência de HIV (329). No Brasil, em 2012 os estados do Amazonas e do Rio de Janeiro tinham as mais altas incidências de TB (>60 por 100 mil habitantes), de acordo com dados da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS).

As políticas públicas de controle da TB no mundo se baseiam na identificação da tuberculose latente (LTBI), que pode ser comprovada laboratorialmente pelo teste de PPD ou pelos novos ensaios de detecção de interferon-gama (IGRAs). De acordo com a OMS, estes testes estão indicados em populações de risco em locais com incidência de TB abaixo de 100/100 mil habitantes (330).

Em receptores de TCTH, a incidência de TB é de 10 a 40 vezes maior que na população em geral. Estudo prospectivo realizado na Fundação Amaral Carvalho em Jahu entre 2010 e 2012 mostrou incidência cumulativa de 3% de TB, quase 100 vezes maior que a incidência média do país (36,1/100 mil) em 2012 (331).

Em geral, os casos de TB pós-TCTH ocorrem pela reativação de LTBI, com raros casos de aquisição por contato com indivíduos bacilíferos (64). Portanto, a detecção de LTBI é atualmente recomendada na avaliação pré-TCTH (4,12). Em nosso meio, a comparação do PPD com ensaio de detecção de interferon gama (QTF-CMV gold) em receptores de TCTH evidenciou concordância moderada entre os testes (331). O tratamento da LTBI deve ser feito com isoniazida por 6 a 9 meses

na dose de 10 mg/kg/d (dose máxima de 400mg) a partir do dia zero (332) (Recomendação B). A quimioprofilaxia de TB com isoniazida é bem tolerada em receptores de TCTH (331).

Além da endemicidade local, outros fatores de risco para TB pós-TCTH são: transplantes não aparentados ou parcialmente compatíveis, DECH aguda e crônica, regime de condicionamento incluindo radiação corporal total, e intensidade da imunossupressão (66,331,333).

A forma pulmonar da TB ocorre em cerca de 85% dos casos, e alto índice de suspeição deve ser mantido em pacientes com quadros pulmonares protraídos, especialmente no cenário de DECH crônica e bronquiolite obliterante. Casos de TB extrapulmonar também têm sido descritos, tais como TB ganglionar, pleural, renal, SNC, medula óssea e miliar (5,334).

O diagnóstico da TB baseia-se em achados clínicos e confirmação laboratorial por baciloscopia e cultura, e PCR em tempo real. No caso de TB pulmonar, deve ser socilitada no mínimo três amostras de escarro para pesquisa da baciloscopia e cultura para micobactéria dos pacientes com sintomas respiratórias e ou imagem radiológica sugestiva de tuberculose. Estudo prospectivo realizado na Fundação Amaral Carvalho usando ensaio comercial de PCR em tempo real para *Mycobacterium tuberculosis* mostrou 100% e 74% de correlação com os resultados da cultura e baciloscopia, respectivamente, com a vantagem de resultado de PCR em 24h em comparação com a cultura (mais de 30 dias) (331). Novas plataformas automatizadas de amplificação de ácidos nucleicos, como o Xpert MTB/RIF (Cepheid, CA, EUA), poderá melhorar o diagnóstico rápido da TB em pacientes transplantados. Atualmente, este é o teste recomendado pela OMS como o teste de diagnóstico inicial para adultos e crianças com suspeita de TB associada ao HIV, em substituição à microscopia e cultura convencional (329).

O tratamento atual da TB no Brasil é feito com quatro drogas (isoniazida, rifampicina, pirimetamina e etambutol), em função do índice de resistência à isoniazida no país ter passado de 4,4% para 6% em 10 anos (335). O tempo de tratamento deve ser de pelo menos 6 meses; e mais prolongado em casos de TB miliar, ósteo-articular e meningite por TB. Em receptores de TCTH, a

definição do tempo de tratamento vai depender da resposta do paciente ao tratamento e controles de cura.

8.2. Doença de Chagas

A doença de Chagas é causada pelo *Trypanosoma cruzi*, transmitido através da picada de triatomíneos (barbeiro) infectados pelo parasita. A penetração ocorre pela pele, conjuntiva ou outra membrana mucosa. A transmissão pode também ocorrer da mãe para a criança, através de transplante de órgãos, transfusão de sangue, acidente de laboratório, e mais recentemente, alguns surtos foram relatados devido à ingestão de alimentos ou de bebidas contaminados (336). Nas duas últimas décadas, os países mais afetados pela zoonose desenvolveram programas bem-sucedidos para reduzir a transmissão vetorial e pelo sangue.

Receptores de TCTH de países não-endêmicos para a doença de Chagas são mais propensos a adquirir infecção pelo *T. cruzi* através de transfusão de sangue ou por um enxerto infectado, enquanto receptores infectados de regiões endêmicas estão em risco de reativação da infecção latente em decorrência da imunossupressão. No Brasil, onde testes de rastreio obrigatórios foram implementados desde 1991, o risco residual de infecção é calculado em cerca de 1: 200.000 unidades (17).

Estudos de vigilância conduzidos na Argentina em receptores soropositivos mostram uma taxa de reativação de Chagas 17% e 40% em receptores de TCTH autólogos e alogênicos, respectivamente (337). No Brasil, não há estudo prospectivo similar. Em estudo retrospectivo realizado na Fundação Amaral Carvalho onde 953 prontuários foram revisados, a tuberculose e a infecção por *T. cruzi* foram as infecções mais frequentes dentre as doenças tropicais negligenciadas (3).

Portanto, no manejo da doença de Chagas em TCTH recomenda-se o tratamento do doador soropositivo antes da coleta das células tronco-hematopoiéticas e a vigilância por PCR no receptor soropositivo ou no receptor soronegativo com doador soropositivo (4,18,337) (Recomendação B). O monitoramento deve ser semanal durante 2 meses, a cada 2 semanas no terceiro mês, e depois

mensalmente até pelo menos 6 meses após o transplante (18). Em caso de parasitemia no receptor recomenda-se a terapia pre-emptiva com benzonidazol 5-7 mg/kg/dia divididos em duas doses, por 30 a 60 dias.

8.3. Toxoplasmose

A incidência de doença pelo *T. gondii* em receptores de TCTH varia entre 1% a 6%, de acordo com a soroprevalência local (338). No Brasil a prevalência da sorologia entre doadores e receptores de TCTH varia de acordo a região de procedência, sendo bastante alta na região sul, mais de 70% (339). A manifestação clínica mais frequente parece ser a forma cerebral; entretanto formas pulmonares e disseminadas também tem sido descritas (68,340). A alta mortalidade (60-90%) descrita nos relatos de casos deve refletir o retardo no diagnóstico por não suspeição da etiologia, especialmente em regiões de prevalência moderada.

Em receptores de TCTH a toxoplasmose é em geral decorrente de reativação de infecção latente. A reativação de *T. gondii* ocorre em 2 a 16% dos pacientes previamente soropositivos, geralmente nos primeiros 3 meses do transplante (69,338,341,342). Entretanto, pacientes com DECH crônica permanecem sob risco de reativação enquanto receberem drogas imunossupressoras.

Pacientes que reativam *T. gondii* após TCTH podem positivar anticorpos da classe IgM. Portanto, alguns centros recomendam o seguimento sorológico (anticorpos IgG e IgM) e avaliação da reativação de toxoplasmose por meio de PCR qualitativo ou quantitativo (343,344). Estudo prospectivo demonstrou que a incidência cumulativa de reativação de *T. gondii* em soropositivos foi de 16%, e a incidência de doença foi de 38% naqueles que reativaram a infecção (340). Portanto, é possível que em regiões de alta soroprevalência, a vigilância da reativação de toxoplasmose com PCR quantitativo seja útil para definir o risco de adoecimento, embora o cut-off para introdução de terapia pre-emptiva de toxoplasmose ainda não esteja definido.

Segundo alguns autores, a toxoplasmose pode ser classificada de acordo com resultado de PCR e sintomas clínicos e radiológicos: a) reativação de infecção: pacientes assintomático com PCR

positivo; b) toxoplasmose possível: pacientes com sintomas e imagem compatíveis com toxoplasmose sem confirmação laboratorial; c) toxoplasmose provável em paciente com clínica, imagem e PCR positivos e d) toxoplasmose comprovada, pacientes com confirmação histologia ou citológica de taquizoítas, cultura positiva ou achado de necropsia (338,340) (Recomendação B).

Em se optando por terapia pre-emptiva, com base em PCR positivo, a recomendação é usar sulfametoxazol/trimetoprim (SMX/TMP) na dose de 50mg/kg/d de sulfametoxazol, por 1 a 2 semanas, ou até que o paciente apresente 2 PCRs negativos, seguido de profilaxia secundária até o D+100. Em caso de documentação de doença, tratar com SMX/TMP por pelo menos 3 semanas ou até a resolução dos sintomas. Na profilaxia secundária a dose de SMX-TMP sugerida é 400/80mg 1 x/dia até o término da imunossupressão. É importante ressaltar que a profilaxia de *Pneumocystis jiroveci* com SMX/TMP de modo geral inibe a reativação do *T. gondii*. Aumento na frequência de casos de toxoplasmose pode ocorrer em pacientes que fazem uso de pentamidina inalatória na profilaxia da pneumocistose, caso nenhuma profilaxia para toxoplasmose seja adicionada (345).

8.4. Malária

A malária é uma doença sistêmica aguda causada por infecção por *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, ou *Plasmodium ovale*, que são as espécies da malária humana. O *Plasmodium falciparum* tende a ser mais virulento que a demais espécies. No Brasil, a malária é causada principalmente pelo *P.vivax* e em menor frequência pelo *P.falciparum*.

Espécies de *Plasmodium* são transmitidos aos seres humanos por fêmeas de mosquitos do gênero *Anopheles*. O ciclo de vida do parasita tem duas fases; uma fase de replicação assexuada em seres humanos e uma fase de replicação sexuada no mosquito. No corpo humano, os parasitas multiplicam-se no fígado, e em seguida, infectam eritrócitos. Os sintomas e características patológicas da malária são causadas pela fase eritrocítica assexuada dos parasitas que invadem e se replicam em eritrócitos por dois a três dias, com posterior ruptura dessas células e invasão de novos

eritrócitos. No caso de infecção por *P. vivax* e *P. ovale* uma parte fica dormente em hepatócitos (hipnozoítas) que são as formas responsáveis pelas recidivas tardias (346).

Em receptores de TCTH, a malária pode ser transmitida por transfusão de sangue, pelo enxerto, ou pela exposição natural a mosquitos infectados pelo *Plasmodium*. Em malária associada a transfusão os sintomas geralmente aparecem precocemente (de um a três dias), e após 7 dias no caso de transmissão através de um órgão infectado.

Malária transmitida por transfusão é grave e frequentemente fatal. O screening de malária por sorologia em bancos de sangue varia em todo o mundo. No Brasil, a restrição à doação varia de acordo com a área de procedência do doador. A Amazônia é considerada área endêmica, enquanto o resto do país é considerada não-endêmica. Em áreas não-endêmicas, o teste não é necessário, nem executado. Os doadores são impedidos de doar por 6 meses se eles foram para áreas endêmicas ou 3 anos se tiveram ou viveram em área endêmica de malária.

Em áreas endêmicas, os doadores são classificados em baixo, médio ou alto risco de acordo com o índice de parasitemia (IPA), que é fornecido de acordo com cada município e distrito. Os doadores de áreas de alto risco são rejeitados, enquanto que de baixo e médio risco são submetidos a teste rápido (antigênico) ou gota espessa pré-doação. Doadores positivos são excluídos da doação por 1 ano e encaminhados para tratamento (347).

Os critérios de restrição de doadores usados em banco de sangue podem ser aplicados com segurança em doadores de TCTH. Entretanto, doadores com história de progressão de malária podem ser aceitos, mesmo antes do período de exclusão, caso seja o único doador disponível para aquele paciente. Nestas situações, e para maior segurança do receptor, o doador deve receber tratamento de malária a despeito do resultado da pesquisa de *Plasmodium* em gota espessa e/ou PCR. Há relatos de transmissão de malária de doadores sem parasitemia detectada (14) (Recomendação C).

Malária persistente é o maior desafio na triagem pré-transplante. Doadores ou candidatos a transplante, que nasceram ou viveram em uma área endêmica, geralmente têm exposição frequente aos parasitas da malária e níveis elevados de infecção, que leva a um equilíbrio dinâmico entre a

infecção e a resposta imune. Tais indivíduos são categorizados como "semi-imune", uma vez que são assintomáticos, têm anticorpos em títulos elevados e a maioria tem uma infecção resolvida. No entanto, um pequeno número pode estar infectado de forma persistente com baixo nível de parasitemia.

Em caso de receptores de transplante semi-ímmunes, a imunossupressão pós-transplante rompe o equilíbrio entre a infecção persistente e a resposta imune e um ataque de parasitemia pode ocorrer. A persistência é estimada em um ano para o *P. falciparum*, três a cinco anos para *P. vivax* e *ovale* e até 40 anos para o *P. malariae* (14).

Com relação aos sintomas e achados clínicos, é importante ressaltar que o padrão cíclico e os paroxismos típicos da malária nem sempre estão presentes em receptores de transplante e um alto índice de suspeição deve ser mantido em pacientes considerados de risco. Febre, anemia e alterações neurológicas são achados frequentes de malária em receptores de transplante. As taxas de mortalidade podem variar de 10% a 40%. Especial atenção deve ser dada a doentes esplenectomizados que podem desenvolver doença mais grave porque o baço é responsável pela remoção das células parasitadas da circulação.

A malária por *P. falciparum* é tratada com terapia combinada à base de artemisinina (artemeter 20 mg) associada à lumefantrina (120 mg), piperaquina (160 mg) ou à mefloquina (1250 mg). A mefloquina ainda é usado em áreas de *P. falciparum* suscetíveis. *P. vivax* e *P. ovale* são tratados com cloroquina (25mg / kg por 3 dias), que ainda é usado em alguns países da Região das Américas, e primaquina (0,5 mg / kg / dia durante ≥ 7 dias), atualmente o único medicamento disponível para tratar a fase hepática (hipnozoítas) da infecção por *P. vivax* (348). A Primaquina não é necessária na malária transmitida pelo sangue ou pelo enxerto, já que as formas hipnozoíticas hepáticas não estão estabelecidos nesses casos. A mefloquina, doxiciclina, cloroquina e primaquina podem aumentar os níveis séricos de inibidores da calcineurina. Deficiência de G6PD deve ser investigada antes do uso da primaquina para evitar hemólise.

8.5. Leishmaniose

Em pacientes transplantados, a leishmaniose visceral (VL) é a apresentação clínica mais frequente representando mais de 85% dos casos de leishmaniose. Nas Américas a VL é geralmente causada pela *L. chagasi*, enquanto que no Velho Mundo os agentes etiológicos são a *L. donovani* e a *L. infantum* (349). O protozoário é transmitido ao ser humano pela picada de mosquitos do gênero *Phlebotomus* (Velho Mundo) ou *Lutzomya* (Novo Mundo). Porém, transmissão por transfusões de sangue e por compartilhamento de seringas entre usuários de drogas também já foram relatadas (20,350). Há poucos casos descritos de leishmaniose visceral em receptores de TCTH (3,78,79,351,352)

A leishmaniose em receptores de TCTH pode ocorrer devido a 1) reativação de uma infecção latente durante a imunossupressão em receptor previamente infectado; 2) A infecção *de novo* em receptores de transplante que vivem ou viajam para áreas de endemicidade (353); 3) leishmaniose associada a transfusão, uma vez que a sorologia de rotina para doadores de sangue ou de órgãos não é realizada mesmo em áreas de alta endemicidade (20); 4) por meio de um enxerto infectado, uma vez que mesmo em áreas endêmicas a infecção assintomática é mais frequente do que a doença sintomática (21).

Com relação aos achados clínicos, os sinais e sintomas de VL são febre prolongada, perda de peso, hepatoesplenomegalia e pancitopenia. Em casos suspeitos, o diagnóstico de VL pode ser realizado por meio de microscopia de aspirados de medula óssea, cultura, sorologia e / ou PCR (21,354,355).

Microscopia de aspirados de medula óssea e PCR são os métodos mais eficazes, com sensibilidade superior a 80% (354). Cultura e sorologia de *Leishmania* atualmente são métodos considerados pouco eficientes (cultura com sensibilidade baixa em assintomáticos e sujeita a contaminação; sorologia pode apresentar uma reação cruzada com outros protozoários). Atualmente, PCR é considerado o teste mais eficaz para o diagnóstico e acompanhamento de VL, uma vez que é menos invasiva que aspirados de medula óssea, e é superior à sorologia para detectar

casos de infecção (355). Além disso, a PCR tem sido relatada como sendo útil no seguimento da eficácia do tratamento (356). Assim, PCR e/ou microscopia são considerados como métodos de escolha para o diagnóstico e seguimento dos receptores de transplante com VL (21) (Recomendação C).

Triagem pré-transplante não é recomendada de rotina porque o valor da triagem sorológica ou molecular de doadores e receptores assintomáticos permanece obscuro. Entretanto, o doador ou o candidato a TCTH é sabidamente infectado por *Leishmania*, recomenda-se monitoramento rigoroso do receptor no período pós-transplante. Não há dados para se definir a periodicidade ou a duração da monitorização pós-TCTH. Entretanto, a maioria dos casos reportados ocorreu no primeiro ano pós-transplante (3,78–80). Assim, monitoramento a cada 2 meses durante um ano parece razoável (Recomendação D). As recidivas após um episódio de VL em receptores de TCTH é menos frequente que em pacientes infectados pelo HIV, e ocorrem em torno de 25% dos casos. O uso de profilaxia secundária para evitar recaídas não mostrou benefício significativo ($p = 0,19$) em estudo caso-controle retrospectivo em transplante de órgãos sólidos (357). Em TCTH não há dados para se recomendar profilaxia secundária para evitar recidivas da VL.

Anfotericina B lipossomal é a droga de escolha para o tratamento de VL. Outras drogas, tais como N-metil-glucamina (glucantime) e miltefosina tem sido usados com menor frequência. Os efeitos colaterais são os principais obstáculos para a utilização de antimônio pentavalente. Miltefosine é um medicamento oral aprovado para o tratamento da LV e da leishmaniose cutânea por mais de uma década em alguns países como a Índia. Poucas informações estão disponíveis em relação ao uso e eficácia de miltefosine na população de transplante. O esquema de tratamento não está bem definido em receptores de TCTH. Alguns autores obtiveram bons resultados com esquema de 3 a 5mg/kg por 15 a 30 dias consecutivos, seguidos de mais 3 a 5 doses semanais (78,79). Outros sugerem esquema de doses diárias (3-5mg/kg) por 10 dias, seguidas de 4 doses semanais (80) (Recomendação C).

9. CALENDÁRIO DE REVACINAÇÃO PÓS-TCTH

Receptores de TCTH alogênicos e autólogos perdem a imunidade a infecções adquiridas ao longo da vida e às vacinas recebidas antes do transplante(358–361). Portanto, um programa de revacinação pós-transplante é obrigatório não só para proteger o paciente, como também do ponto de vista epidemiológico, evitando a ocorrência de nichos de pacientes susceptíveis, o que pode favorecer a ocorrência de surtos. Assim, estão incluídas vacinas contra agentes que podem ser mais graves nesses pacientes (influenza, pneumococo, sarampo, etc) como também vacinas que são oferecidas à população de modo geral e cuja proteção deve, portanto, ser assegurada ao receptor de TCTH (poliomielite, tétano, difteria, etc).

Nas últimas décadas, vários programas de revacinação foram propostos e vêm sendo atualizados em consensos locais e internacionais a medida que novos estudos são publicados(361). Estes estudos permitiram ajustar o número de doses necessárias, avaliar a resposta à vacina em pacientes com DECH crônica e também o melhor momento para o início do programa (4º mês do transplante).

De modo geral, as vacinas recomendadas no primeiro ano do TCTH são vacinas de agentes inativados, conjugados proteicos ou material genético recombinante de determinados agentes, sendo, portanto, muito seguras para o paciente, mesmo naqueles com DECH crônica. Não se justifica o atraso no programa em função de DECH crônica, a não ser que o paciente esteja instável e/ou tratando de complicações infecciosas. Nesses casos pode se aguardar a melhora do paciente (Recomendação B). A partir do segundo ano do transplante estão indicadas as vacinas de vírus vivos apenas para os pacientes sem DECH crônica e que não fazem mais uso de imunossuppressores.

A resposta à vacinação vai depender do grau de imunossupressão do paciente e da vacina utilizada, e de modo geral é menor que a resposta de imunocompetentes. Assim, nesses pacientes é importante garantir a “imunidade de rebanho” (herd immunity), ou seja, a proteção de familiares e

contactuantes domiciliares do paciente, bem como dos profissionais de saúde. Para esses contactuantes estão indicadas as vacinas de influenza anualmente, e a vacina de varicela (naqueles sem história pregressa de varicela) (12) (Recomendação A).

No Brasil, os pacientes imunocomprometidos tem acesso a um generoso programa gratuito de vacinas que se estende também a doadores de transplante e familiares que vivem com o paciente. Este programa é gerenciado pelo Ministério da Saúde através dos Centros de Referência em Imunobiológicos Especiais (CRIEs), distribuídos regionalmente por todo o país. Apesar da excelência do programa, muitos pacientes têm atrasos no calendário de vacinas ou não são revacinados, ou recebem inadvertidamente vacinas que não estão indicadas naquela fase do TCTH. Essas falhas são esperadas dada a complexidade do calendário recomendado que, para ter sucesso, depende da adesão do paciente, do correto encaminhamento do paciente pelo centro de TCTH e finalmente, do atendimento adequado do paciente no CRIE ou unidade básica de saúde. Com relação ao centro transplantador, a DECH é a principal justificativa para o atraso das vacinas.

Em comparação aos guidelines internacionais, o programa brasileiro dos CRIEs apresenta uma defasagem com relação ao início do programa (não autoriza o início antes do sexto mês), número de doses da vacina meningocócica (uma em vez de duas doses), uso da PCV10 ou PCV13 em adultos (indicação em adultos não consta da bula no Brasil), entre outros. A questão da vacina pneumocócica é a mais relevante. O programa não disponibiliza a PCV13 e sim a PCV10, que nunca foi testada em receptores de TCTH (362). Além do mais, já há estudos comprovando que a vacina é efetiva também em receptores de TCTH adultos, e que 3 doses da vacina conjugada devem preceder a vacina de polissacarídes (PPV23) (363–365).

Estudo prospectivo, em andamento no Hospital Amaral Carvalho, sobre as dificuldades encontradas no programa brasileiro de revacinação pós-TCTH mostrou que mais de 80% dos pacientes apresentaram atrasos no calendário vacinal. A falta de adesão do paciente (cerca de 15%) contribuiu menos para esses atrasos do que as falhas do centro de TCTH ou do posto de vacinação (>50%). Esse estudo mostrou também a presença de equipe especialmente treinada para orientar a

revacinação é fundamental para o sucesso do program e essa iniciativa deve ser encorajada. A intervenção desses profissionais permitiu a resolução parcial ou total dos problemas em 70% e 35% dos casos, respectivamente (Silva et al., tese de mestrado, UNESP, dados ainda não publicados).

A tabela abaixo compara as recomendações do CRIE, da Infectious Diseases Society of America (IDSA) e do presente consenso.

Tabela 8 - Vacinas Indicadas no Programa de Revacinação Pós-TCTH

Vacinas	Sigla	Número de doses propostas			Evidência
		CRIE 2015	IDSA Guidelines 2013	Consenso SBTMO 2015	
Pneumocócica conjugada 13 valente	PCV-13	3 (só ≤5 anos)	3	3	A
Pneumocócica polissacáride 23 valente	PPV-23	2	1	1	A
Tetano, difteria (dupla tipo adulto)	dT	3	3	3	A
Tetano, difteria, pertussis acelular (<7 anos)	DTPa	3	3	3	B
Haemophilus influenza conjugada	Hib	3	3	3	A
Meningocócica conjugada	MCV	1	2	2	B
Polio inativada	IPV	3	3	3	A
Hepatite B recombinante	HBV	3	3	3	A
Hepatite A inativada	HAV	2	Seguir recomendação do país	2	D
Papilomavirus humano	HPV	-	HPV-3 (mulher 11-26 anos) e HPV-4 (homem 11-26 anos)	-	?
Influenza inativada	IIV	1-2 (2 doses para < 9 anos)	1-2 (2 doses para < 9 anos)	1-2 (2 doses para < 9 anos)	A

		Anual	Anual	Annual	
Sarampo/Caxumba/ Rubéola (*)	SCR	2	2	1	A
Varicela (*)	VV	2	2	-	?
Yellow fever (*)	YFV	1	-	-	B

(*) Vacinas de vírus vivos atenuados

10. ORIENTAÇÕES AOS CANDIDATOS, RECEPTORES, CUIDADORES E FAMILIARES

A maioria das recomendações relacionadas à prevenção de infecções em pacientes submetidos ao TCTH refere-se a condutas e procedimentos a serem adotados por parte da equipe de saúde, no entanto o próprio paciente e seus familiares ou pessoas envolvidas com o auxílio do paciente devem ser encorajados a ter atitudes pró-ativas para diminuir a exposição a agentes potencialmente patogênicos ao realizar as atividades cotidianas (D5). Deve ser incentivada a participação dos pacientes e cuidadores em programas educacionais (D5). As instituições que realizam TCTH devem promover atividades educacionais com pacientes e cuidadores visando a prevenção de infecções em todos os períodos relacionados ao transplante (D5) (53,366).

Estas recomendações visam diminuir o risco de adquirir infecções conforme evidências epidemiológicas, relatos de casos e o senso comum, mas em sua maioria não estão respaldadas por estudos clínicos específicos (297,367), e portanto segundo os critérios para classificação de recomendação da AMB geralmente alcançam classificações C4 ou D5. Porém devemos ressaltar que a falta de evidencia do efeito não é igual a falta de efeito.

ORIENTAÇÕES GERAIS	
Encorajar atitudes pró ativas para diminuir a exposição a agentes	D5

potencialmente patogênicos ao realizar as atividades cotidianas.	
Incentivar a participação dos pacientes e cuidadores em programas educacionais	D5
Instituições que realizam TCTH devem promover atividades educacionais com pacientes e cuidadores visando a prevenção de infecções em todos os períodos relacionados ao transplante	D5

10.1. Higiene das Mãos

A principal medida que deve ser incentivada e ensinada é a higienização das mãos, (53) de forma correta, com a lavagem simples com água e sabão ou a utilização de produtos a base de álcool (álcool-gel).

HIGIENE DA MÃOS	
Pacientes e cuidadores devem ser ensinados e treinados a realizar a técnica de higiene das mãos conforme as recomendações vigentes	D5
A higienização das mãos deve ser sempre realizada nas seguintes ocasiões: <ul style="list-style-type: none"> • Antes de comer, preparar ou manusear alimentos. • Após usar o banheiro (urinar ou defecar). • Após contato com excreções (fezes, vomito ou urina) ou com objetos que possam ter contato com excreções (fraldas, comadres, vasos sanitários, roupas potencialmente contaminadas com excreções). • Após tocar o chão, lixo ou locais potencialmente sujos. • Após tocar em plantas e ou animais (ou fezes de animais). • Após (e durante) permanência em locais públicos. • Após retirar as luvas (quando tiver usado luvas). • Antes de manusear o cateter ou realizar qualquer curativo. 	B2C
Retirar os anéis e adornos para realizar higienização das mãos.	D5
Enfatizar a técnica correta de higienização das mãos e as diferenças na utilização das preparações a base de álcool e a lavagem com água e sabão.	D5
Visitantes e acompanhantes devem realizar a higienização das mãos antes do contato com o paciente, após contato com o paciente ou com as áreas próximas ao paciente.	B2C

10.2. Uso de equipamentos de proteção (máscaras, luvas, capotes, roupas de uso)

As recomendações para o uso de equipamentos de proteção individuais (EPIs) são na maioria voltadas para os profissionais de saúde em determinadas situações de acordo com o risco envolvido. No entanto cuidadores e pacientes devem saber como utilizar os EPIs corretamente e reconhecer as situações em que estes são necessários (D5).

USO DE EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO	
Pacientes internados em quarto com filtro HEPA devem usar máscara tipo N95	D5

(filtração de alta eficiência) sempre que sair do quarto.	
Idealmente, acompanhantes do paciente internado devem usar as roupas fornecidas pelo hospital enquanto permanecerem na unidade clínica. As roupas devem ser trocadas para sair e retornar a unidade.	D5
Visitas, quando autorizadas, devem vestir capote limpo auxiliados por um profissional da unidade para entrar no quarto.	D5
Máscaras cirúrgicas não são necessárias para uso rotineiro ou constante pelos acompanhantes no quarto.	D5
Quaisquer pessoas para entrar em local onde se realizam TCTH, devem ser rastreados para sintomas sugestivos de infecção.	D5
Impedir o contato de pessoas com sintomas de infecções transmissíveis com pacientes imunossuprimidos no TCTH.	D5
Luvas de procedimento, e máscaras com proteção ocular devem estar disponíveis e os acompanhantes devem saber usa-las conforme as precauções padrão.	B2C
Pacientes ambulatoriais, sob imunossupressão intensa, devem utilizar uma máscara cirúrgica quando for necessária a presença em locais com grande quantidade de pessoas.	D5
Durante período de imunossupressão evitar contato com pessoas apresentando sinais de infecções em geral.	D5
Quando o contato for inevitável tanto o paciente quanto a pessoa sintomática devem enfatizar a higiene das mãos	D5
Sintomáticos respiratórios devem usar máscara cirúrgica quando for inevitável a proximidade com pacientes imunossuprimidos e aprender a “etiqueta da tosse”.	D5
A higiene das mãos deve ser rotineira para pacientes e cuidadores, mesmo após alta e fora do ambiente hospitalar	D5

10.3. Cuidados com Alimentação

Pacientes no período do condicionamento até a enxertia (e pacientes neutropênicos, neutrófilos $<500/\text{mm}^3$) devem ter uma alimentação controlada e restringir o consumo de alguns alimentos (dieta livre de potenciais patógenos para imunossuprimidos graves) (53). Até o momento não há nenhuma evidência de estudos clínicos randomizados em crianças ou adultos com diferentes malignidades, inclusive submetidos ao TCTH que demonstre a eficácia da utilização de uma “dieta com baixas contagens bacterianas” para a prevenção da infecção. (368) Entretanto a maior parte dos centros de TCTH recomenda alguma restrição dietética (D5). Geralmente a dieta deve ser seguida até o centésimo dia após TCTH autólogo, e os pacientes de TCTH alogênico devem permanecer nesta dieta até que a imunossupressão não seja mais significativa (geralmente quando o paciente está liberado para receber a revacinação com a tríplice viral). No entanto, o médico tem a responsabilidade final para determinar quando a dieta poderá ser interrompida de forma segura

(53). Estratégias para melhorar a nutrição mantendo a segurança alimentar devem ser orientadas por profissionais habilitados.

CUIDADOS COM ALIMENTAÇÃO PARA TODOS:	
Pacientes e cuidadores devem ser orientados a ter uma alimentação saudável e segura. Pacientes submetidos ao TCTH precisam receber orientação nutricional e ser acompanhados por um profissional habilitado	D5
Alimentos crus (carnes, aves, peixes, vegetais) não devem entrar em contato direto ou indireto (utensílios/mãos) com alimentos já preparados para consumo.	B3B
Procure manter sempre limpos utensílios de cozinha e embalagens que entrem em contato com produtos prontos para consumir.	D5
Lavar com água corrente e higienizar com solução de hipoclorito 200ppm vegetais e frutas com casca antes de preparar para consumo.	D5
Alimentos devem ser consumidos logo após o preparo. Manter os alimentos em local limpo e protegido de vetores. Alimentos não consumidos devem ser colocados sob refrigeração adequada (4º C) em até no máximo pós duas horas após a finalização do preparo.	D5
Alimentos preparados e guardados adequadamente devem ser consumidos em no máximo 72 horas (guardar em porções pequenas com etiquetas da data do preparo)	D5
Não descongele os alimentos à temperatura ambiente. Utilize o forno de micro-ondas se for prepará-lo imediatamente ou deixe o alimento na geladeira até descongelar. As carnes devem ser descongeladas dentro de recipientes.	D5
Alimentos uma vez descongelados devem ser mantidos sob refrigeração se não forem imediatamente utilizados, e não podem ser recongelados.	D5
RECOMENDAÇÕES ADICIONAIS PARA IMUNODEPRIMIDOS	
Não comer carne crua ou mal cozida, incluindo carne bovina, aves, carne de porco, cordeiro, ou carne de animais selvagens, ou pratos contendo carnes cruas ou mal cozidos (inclusive salsichas e outros embutidos).	D5
Não comer peixes ou frutos do mar crus ou mal cozidos (exemplos: sushi/sashimi, ceviche, peixes defumados, ostras ao bafo). (369)	D5
Não consumir ovos crus ou mal cozidos ou alimentos que possam contê-los (por exemplo: molho holandês, molho César, maionese caseira, e gemada caseira).	D5
Frutas, legumes e verduras podem ser consumidos com alguns cuidados. De modo geral vale uma regra simples: “Se não puder lavar e descascar não pode comer”. Frutas e legumes devem sempre ser lavados em água corrente e higienizados em solução de hipoclorito, antes de ser descascados.	D5
Realizar sempre a higienização dos vegetais: 1-Lavar com água e sabão frutas e legumes um a um, usando uma esponja macia. Lave em água corrente vegetais folhosos (alface, escarola, rúcula, agrião, etc.) folha a folha. 2-Remover as partes estragadas ou danificadas, se houver. Não utilize nenhum vegetal que apresente sinais visíveis de mofo ou bolor. 3-Enxague novamente em água corrente. 4-Coloque em uma solução de hipoclorito com 200 ppm (utilize produtos específicos ou 1 a 2 colheres de sopa de água sanitária para cada litro de água) por 20 minutos. O vegetal deve ficar totalmente imerso e procure movimenta-lo dentro da solução para garantir a exposição de toda sua superfície. 5- Enxaguar em água corrente vegetais folhosos, folha a folha, e frutas e legumes um a um.	D5
Algumas frutas, folhagens, brotos e outros produtos vegetais “in natura” apresentam maior dificuldade para serem adequadamente higienizados (ex.: morango, amoras, couve-flor, brócolis, broto de feijão, folhagens pequenas, castanhas, etc). Estes alimentos só devem ser consumidos após cozimento.	D5

Não consumir “caldo de cana” ou suco/polpa de açaí que não sejam de origem industrial (pasteurizados) devido ao risco de transmissão de doença de Chagas. (370)	C4
Receptores de TCTH não devem comer produtos lácteos que não sejam pasteurizados, (371) iogurtes e similares contendo “bacilos vivos” ou “pró-bióticos”, queijos tipo camembert, brie, gorgonzola, roquefort ou similares (“queijos com fungo”) ou queijos artesanais. O consumo de laticínios pasteurizados e queijos industrialmente processados (cremosos ou de massa dura) é permitido.	D5
Outros alimentos industrializados (processados industrialmente) como: molhos, conservas, maionese, geleias, sorvetes, biscoitos, massas, sucos, bebidas a base de soja, enlatados em geral, produtos em embalagem “longa-vida” em geral são considerados seguros para o consumo de pacientes submetidos ao TCTH (observar sempre a validade e integridade da embalagem).	D5
Produtos industrializados, uma vez abertos, devem ser conservados adequadamente (geralmente refrigerados a 4º C) e respeitados os prazos de consumo previstos pelo fabricante. Caso haja suspeita de contaminação o produto deve ser descartado.	D5
Pães, bolos e massas levadas para assar são seguros para o consumo, porém devem ser armazenados adequadamente e consumidos em até 72 horas do preparo.	D5
Mel “in natura” não deve ser consumido. Somente consumir mel processado industrialmente (produto pasteurizado).	C4
Recomenda-se que receptores de TCTH não comam em locais onde não possa ser garantida a higiene adequada dos alimentos.	D5
Quando optar por comer em restaurantes, receptores de TCTH devem dar preferência a locais que preparam o alimento na hora.	D-5
Quando for necessário comer restaurantes do tipo “self-service” observar as condições de higiene do local e observar se os alimentos quentes são mantidos aquecidos acima de 60º C. Preferir os pratos recém servidos, evitando o final do serviço.	D5
Receptores de TCTH só devem consumir carnes “bem passadas” quando comer em um restaurante. Solicite que as porções sejam cortadas em pedaços pequenos para assegurar que estejam bem cozidas internamente.	D5
Se for comer em restaurante evitar legumes e verduras cruas (saladas).	D5
Evitar comer em “buffet de frios”, alimentos adquiridos com “vendedores ambulantes” (inclusive latas de refrigerantes se não puder ser lavada antes de abrir) e comidas preparadas por outras pessoas (ex.: reuniões e piqueniques).	D5
Em locais públicos evite catchup, mostarda, maionese e molhos (ex. molho de soja) em embalagens de uso coletivo. Em locais públicos use catchup, mostarda, maionese e molhos em embalagens individuais.	D5

10.4. Água para consumo e atividades aquáticas

Água pode ser um veículo para muitos agentes patogênicos (372) e portanto ocasionar um risco adicional aos pacientes imunodeprimidos. Certos cuidados podem diminuir o risco de adquirir uma infecção veiculada pela água e devem ser seguidos por pessoas imunossuprimidos em decorrência do TCTH.

Um dos principais problemas para os imunodeprimidos é a criptosporidiose (*Cryptosporidium*). (373–375) Este parasita apresenta uma forma cística tolerante à desinfecção com cloro e se presente na água necessitará de processos especiais de filtração para sua remoção. A única maneira prática para eliminar o *Cryptosporidium* é ferver a água por no mínimo 1 minuto. Outros processos para eliminação dos cistos de *Cryptosporidium* são: Osmose reversa, destilação ou filtragem através de filtro “absoluto” para partículas >1mm.

Em geral, a água fornecida pelas companhias de abastecimentos pode ser considerada segura para consumo humano (água potável). No entanto levantamentos recentes indicam que grande parte da população brasileira não tem acesso a um sistema sanitário adequado. Além disto, pode haver contaminação pontual em alguma parte da rede, incluindo nas caixas de água de casas e prédios. É importante garantir a vistoria e manutenção regular (no mínimo há cada 6 meses) das caixas de água, especialmente em locais onde vivam pessoas imunocomprometidas. A limpeza das caixas d’água deve ser realizada por um profissional técnico ou por uma pessoa não imunocomprometida (376).

Alguns equipamentos denominados de purificadores de água agem para melhorar a qualidade da água potável. Estes equipamentos são submetidos a aprovação do INMETRO conforme a NBR (Norma Técnica Brasileira) 14908:2004. Neste caso são testados para capacidade de retenção de partículas, eficiência de redução de cloro livre e a eficiência bacteriológica (este último teste pode não ser aplicável a um determinado equipamento). O resultado do teste de retenção de partículas é dividido por níveis de classificação. Sendo que o nível P-I é o que retém as menores partículas (0,5 a <1 micron). O teste de eficácia bacteriológica pode ser aplicado quando o equipamento utilizar algum método físico ou químico para eliminação de bactérias. O resultado deve ser “aprovado”. Quando o resultado for “não se aplica” significa que o equipamento não se propõe a eliminar bactérias. O teste de redução de cloro pode ter resultado C-I, C-II ou C-III, conforme o percentual de cloro residual removido. Estes equipamentos são aprovados para uso em fonte de água tratadas, mas não são indicados para uso com água coletada diretamente de poços, rios ou lagos. Não existem estudos

indicando a segurança destes equipamentos em pacientes gravemente imunossuprimidos, porém se optar por usar um purificador de água verifique o selo do INMETRO e escolha um que seja nível P-I e aprovado no teste bacteriológico (C-III / D5).

No Brasil existem diversos tipos de águas “engarrafadas” para beber: Água Mineral, Água Natural, Água Potável de Mesa e Água Purificada Adicionada de Sais. Água engarrafada industrialmente e em embalagens descartáveis em geral é segura, porém podem ocorrer falhas produção que afetem a qualidade final do produto. A contaminação também pode ocorrer no equipamento para a dispensação ao consumidor. Para diminuir os riscos de contaminação (em casa) os garrafões devem ser lavados com água e sabão em seguida aplicar álcool 70% ou solução de hipoclorito 1000 ppm ao redor do gargalo e realizar a limpeza do equipamento da mesma forma sempre que for trocar o garrafão (A-III / D5). Pacientes imunocomprometidos devem preferir as embalagens de 1,5 litros ou menores (B-III / D5).

A maneira mais simples para garantir a segurança da água para beber para pessoas imunocomprometidas é a fervura por no mínimo 1 minuto. Outros processos incluem a osmose reversa e a destilação (A-III / D5).

ÁGUA PARA CONSUMO E ATIVIDADES AQUÁTICAS	
Fazer a manutenção, no mínimo há cada 6 meses, das caixas de água, em locais onde vivam pessoas imunocomprometidas	D5
Ferver a água (para beber ou fazer gelo) por 1 minuto e guardar em recipiente higienizado.	D5
Se usar um purificador de água verifique o selo do INMETRO e escolha um que seja nível P-I e aprovado no teste bacteriológico	D5
Água engarrafada industrialmente para consumo humano em geral é segura para pacientes imunodeprimidos. Cuidado com garrafões recicláveis e prefira embalagens menores e descartáveis	D5
Não beber ou engolir qualquer tipo de água não tratada para o consumo.	D5
Portadores de cateter venoso de longa permanência semi-implantado não devem submergir o cateter e não podem participar de atividades aquáticas	D5
Não mergulhar, nadar ou brincar em águas (mares, rios, lagoas ou lagos) que possam estar contaminados com esgoto ou excretas de animais ou humanos	D5
Evitar os banhos em piscinas (especialmente de águas mornas), banheiras de hidromassagem, spas, fontes de águas termais e semelhantes	D5

10.5. Sexo Seguro

Pacientes sexualmente ativos que não estão em uma relação monogâmica e duradoura devem sempre usar preservativos durante o contato sexual (A-III / D5) (53).

No entanto, mesmo em relacionamentos de longa data e monogâmico os parceiros podem ser discordantes para algumas destas infecções e deve-se estimular o ato sexual protegido (uso de preservativos em atividades que envolvem o contato de mucosas com sêmen ou secreções vaginais) mesmo em relações monogâmicas, pelo menos enquanto permanecem intensamente imunossuprimidos (A-III / D5). Receptores de TCTH devem evitar práticas sexuais que possam provocar exposição fecal-oral, enquanto permanecem intensamente imunossuprimidos (A-III / D5).

SEXO SEGURO	
Usar preservativo nas relações sexuais	D5
Evitar contato fecal-oral	D5

10.6. Animais de Estimação

Receptores de e candidatos ao TCTH devem conhecer os riscos de infecção potencialmente relacionados aos animais de estimação⁽³⁰⁾⁽³¹⁾, (377,378) contudo, não é rotineiramente aconselhado aos receptores e candidatos de TCTH evitar seus animais de estimação, com raras exceções⁽³²⁾⁽³³⁾. (379,380) Durante os períodos de neutropenia intensa, deve-se evitar o contato direto e cuidar dos animais (incluindo a alimentação e o ambiente do animal) (E-III / D5). Após a recuperação medular alguns cuidados devem ser seguidos para uma convivência segura com animais de estimação. (381,382) Estes cuidados devem ser seguidos por todos os pacientes considerados imunossuprimidos (6 meses após TCTH autólogo, 2 anos após alogênico ou 6 meses após controle de DECH ou da retirada de corticoides/imunossupressores) (C-III / D5). (53)

ANIMAIS DE ESTIMAÇÃO	
Durante os períodos de neutropenia intensa, deve-se evitar o contato direto e cuidar dos animais (incluindo a alimentação e o ambiente do animal).	D5
Evitar a adoção de animais doentes ou filhotes (por exemplo, gatos < 6 meses, cães < 4 meses) e quaisquer animais vadios	D5
Higienizar as mãos sempre que houver contato com um animal de estimação.	D5
Garantir as medidas necessárias à manutenção da saúde animal de estimação	D5
Alimenta-los somente com ração animal de boa qualidade e água potável para beber	D5
Se os ovos, frango, carne forem usadas como suplementos para a alimentação do animal de estimação, eles devem ser bem cozidos (não usar carnes cruas ou mal	D5

passadas)	
Animais domésticos não podem beber água da privada ou brincar com lixo	D5
Pacientes imunossuprimidos devem ser alertados do risco de contrair toxoplasmose pelo contato com gatos.	D5
“Caixas de areia” ou outros recipientes em que são depositadas fezes dos gatos não devem ser colocados em cozinhas, salas de jantar, ou outras áreas onde haja preparação e consumo de alimentos.	D5
Recipientes com as fezes dos gatos devem ser limpos diariamente (preferencialmente não pelo paciente imunodeprimido). Usando luvas descartáveis e lavando as mãos em seguida.	D5
Os gatos não devem sair do domicílio e não se deve permitir a entrada de gatos de rua	D5
Imunocomprometidos devem evitar a possuir, ou entrar em contato direto ou indireto com répteis	C4
Imunocomprometidos devem evitar a posse de, ou entrar em contato com patos, gansos e galináceos. Também devem evitar a visita de criadouros de aves em geral.	C4
Imunocomprometidos não devem cuidar da manutenção ou limpar tanques de peixes ou aquários.	C4
Imunocomprometidos devem evitar cuidar de, ou entrar em contato direto com animais de estimação exóticos	D5
Crianças imunocomprometidas só podem ter contato com animais, supervisionadas por adultos.	D5

10.7. Atividades ocupacionais, recreacionais ou profissionais

Durante os primeiros 6 meses após o transplante autólogo e até dois anos após transplantes alogênicos e períodos de imunossupressão intensa (por exemplo, DECH em atividade, o uso de esteroides sistêmico, ou recidiva da doença para a qual foi realizado o transplante) os pacientes devem evitar algumas atividades associadas com a exposição a potenciais patógenos:

ATIVIDADES OCUPACIONAIS, RECREATIVAS OU PROFISSIONAIS PARA PESSOAS IMUNODEPRIMIDAS	
Evitar a exposição desnecessária em locais com grande concentração de pessoas, especialmente durante épocas de maior incidência de viroses respiratórias.	D5.
Quando em locais com grande concentração de pessoas deve-se realizar a higiene das mãos com frequência	D5
Evitar atividades que envolvam o contato direto com plantas ou terra. Se necessário, usar luvas e máscara e óculos de proteção para evitar lesões cutâneas e a exposição direta das mucosas.	C4
Sempre higienizar as mãos após o contato com plantas ou com o solo.	D5
Brinquedos de banho que possam reter água não devem ser utilizados	C4
Bebês e crianças pequenas (que ainda levam objetos a boca) não devem compartilhar brinquedos.	D5
Brinquedos devem ser limpos e higienizados conforme normas de segurança reconhecidas.	D5
Evitar locais abandonados, sítios de construção ou escavações, galpões ou outros ambientes onde haja acúmulo de poeira, materiais úmidos, matéria orgânica em	C4

decomposição ou quaisquer materiais com possibilidade de contaminação por fungos (mofo)	
Evitar a exposição em áreas de pasto, currais, mato ou locais onde possa haver carrapatos. Se for inevitável a exposição em locais onde possa haver carrapatos utilize roupas apropriadas para diminuir a chance de picada.	C4
Evitar a exposição em cavernas, forros de telhados, ou locais onde possa haver fezes de aves ou de morcegos.	C4
Evitar locais de enchentes, córregos, esgotamentos expostos ou locais com presença de lixo acumulado ou ratos.	C4
Evitar o contato direto com lixo.	D5
Não deixar lixo acumulado. Usar preferencialmente sacos de pequeno volume e adequados para o material	D5
Evitar atividades que envolvam a exposição às populações de alto risco para tuberculose (presídios, abrigos de sem tetos, usuários de crack, moradores de rua).	D5
Evitar trabalhar em estabelecimentos de saúde expostos ao contato com pacientes.	D5
Evitar trabalhar com animais.	D5
A liberação para o retorno a atividade profissional deve ser orientada pelo médico em cada caso individual	D5
Em viagens aéreas procurar realizar a higiene das mãos frequentemente e se houver alguma pessoa com tosse ou sinais de infecção respiratória peça para trocar de lugar (afastado três ou mais fileiras do passageiro sintomático). (383,384)	D5
Em viagens em navios de cruzeiros seguir ao máximo as recomendações para higiene das mãos, segurança alimentar e evitar contato com pessoas com infecções transmissíveis (385).	D5
Não expor qualquer ferida aberta ou solução de continuidade da pele em contato com a água salgada. (58)	C4

10.8. Contatos domiciliares com pessoas que receberam vacinas

A maioria das vacinas, aplicadas em pessoas do convívio próximo com pacientes candidatos ou submetidos ao TCTH não oferecem risco incluindo a vacina contra o vírus da influenza (inativada). Apenas as vacinas contendo vírus vivos inativados ou transformados geneticamente necessitam de alguns cuidados. (53)

CONTATOS DOMICILIARES COM PESSOAS QUE RECEBERAM VACINAS	
Poliomielite: Contatos domiciliares de pacientes esperando ou após TCTH devem receber somente a vacina de vírus inativado. Caso alguma criança tenha recebido a vacina com vírus atenuado (vacina oral da pólio), o candidato ou paciente pós transplantado deve-se evitar contato próximo por 4 a 6 semanas. Neste caso o paciente não deve trocar as fraldas ou auxiliar a criança na higiene após evacuar. Deve evitar também compartilhar talheres e copos e exposição a saliva do vacinado (C4). Realizar a higiene das mãos após o qualquer contato com o vacinado.	D
Rotavírus – Existem duas vacinas disponíveis, apenas para uso em crianças. Ambas são compostas com vírus recombinantes e capazes de serem excretados nas fezes dos vacinados de 15 a 30 dias após a aplicação. Evitar o contato direto com fezes de crianças vacinadas para rotavírus por 30 dias após a aplicação da dose (D5). Caso seja necessário trocar fralda ou auxiliar na higiene do vacinado deve-se higienizar as mãos	D

em seguida.	
Influenza: A vacina para influenza aplicada no Brasil é a trivalente inativada. Esta vacina pode e deve ser aplicada em pessoas próximas a candidatos ou receptores de TCTH (C4). A vacina com vírus vivo atenuado não é rotineiramente aplicada no Brasil e não deve ser indicada para pessoas em contato com imunodeprimidos. Pessoas vacinadas com a vacina de vírus vivo atenuado para influenza devem afastar-se do contato com candidatos e receptores de TCTH por 7 dias após a aplicação (D5).	D
Sarampo/Caxumba/Rubeola (tríplice viral): Não há restrição para crianças ou qualquer pessoa vacinada com a tríplice viral de entrar em contato com candidatos ou receptores de TCTH, mas se apresentarem febre ou exantema evitar o contato até a resolução dos sintomas.	D
Varicela: O risco de transmissão do vírus vacinal é muito baixo e é recomendável que os contatos domiciliares, de candidatos ou pacientes submetidos ao TCTH, sem história de varicela (catapora) ou com sorologia negativa sejam vacinados para diminuir o risco de exposição à doença. Caso o vacinado apresente algum exantema até um mês após a vacinação deve evitar contato direto com pacientes imunodeprimidos, até desaparecerem as lesões.	D
Zoster: vacina contra herpes zoster é disponível (em clínicas particulares) para adultos a partir dos 50 anos de idade. A transmissão do vírus associada com a vacina para zoster nunca foi documentada(61). (386) Não é necessário afastar o vacinado do convívio domiciliar com os candidatos ao transplante ou imunodeprimidos após o TCTH, exceto em casos raros em se aparecer uma erupção cutânea.	D
Febre amarela: Não há necessidade de evitar o contato com pessoas recém vacinadas. (387,388)	D

10.9. Higiene Pessoal

Pessoas aguardando o TCTH e aquelas que já o fizeram devem manter cuidados de higiene pessoal adequados para diminuir o risco de infecções relacionadas ao transplante.

HIGIENE PESSOAL	
Pacientes portadores de cateter de longa permanência semi-implantáveis, devem evitar o contato da água com a região do óstio e com a extremidade e/ou a tampa do cateter. O cateter deve ficar protegido com um filme plástico impermeável durante o banho. (389,390) Após o banho retirar a proteção e secar com gaze ou toalha de papel alguma umidade que possa ter entrado. Em seguida a pele ao redor do óstio e o cateter devem ser higienizados com gaze e álcool 70%.	D5
Observar cuidadosamente o óstio e o túnel do cateter para sinais sugestivos de infecção local: dor, eritema (vermelhidão), edema (inchaço), ou secreção (pus). Comunique o médico imediatamente na ocorrência de algum destes sinais.	D5
Prestar atenção os locais susceptíveis a infecções locais como a região perineal e perianal, especialmente durante períodos de neutropenia. Manter uma higiene cuidadosa destes locais. A limpeza deve ser suave para evitar abrasões e lesões, mas deve ser bem feita e após toda evacuação.	D5
Mulheres devem secar suavemente a região vulvar após cada micção e a limpeza após cada evacuação deve ser feita com cuidado e sempre no sentido anterior – posterior.	
Mulheres imunodeprimidas no período menstrual ou em casos de sangramento não devem utilizar absorventes intravaginais.	D5

Pacientes com mucosite devem fazer a higiene bucal através da realização de enxaguatórios bucais 4 a 6 vezes por dia com água estéril, soro fisiológico normal, ou soluções de bicarbonato de sódio e se possível escovar os dentes 2 a 3 vezes por dia, com uma escova macia(65) que deve ser substituída regularmente. Todos os pacientes devem ser estimulados a escovar os dentes 2 a 3 vezes por dia, com uma escova macia. O uso de pasta de dentes é recomendado, mas opcional dependendo da tolerância do paciente.	D5
Antes de iniciar o condicionamento, retirar aparelhos ortodônticos fixos e eliminar fontes prováveis de infecção dental, procurando o tratamento com o dentista para restaurar dentes com cárie moderada ou grave, reparar próteses dentárias mal ajustadas, e devem extrair dentes comprometidos por doença periodontal grave, dentes com cáries profundas que não puderem ser restaurados. Preferencialmente deve-se esperar de 10 a 14 dias após o término dos procedimentos odontológicos invasivos e início da terapia de condicionamento, para permitir a cicatrização e o monitoramento pós-cirúrgico adequado.	D5
Não devem usar de aparelhos ortodônticos móveis e reduzir ao mínimo o uso de próteses dentárias móveis desde o início do condicionamento até a resolução da neutropenia e mucosite ou durante quaisquer períodos subsequentes de mucosite intensa. Conforme a recuperação da mucosa oral e conforme o paciente tolerar, devem retornar o uso das próteses e aparelhos.	D5
As unhas devem ser aparadas e lixadas com cuidado para evitar traumatismos na região periungueal. Antes de cortar as unhas faça a higiene das mãos e aplique fricção com álcool 70% na tesoura ou cortador. Alterações da unha suspeita de onicomicose) devem ser avaliadas por um profissional capacitado para determinar a necessidade de alguma conduta específica (terapia local e/ou profilaxia sistêmica) conforme a situação local e o grau de imunodepressão. (391)	D5
Não usar lentes de contato até que seja autorizado pelo seu médico a fazê-lo, especialmente após o transplante alogênico (DECH ocular).	D5
Em caso de algum pequeno trauma resultar em corte superficial ou ferida, lavar imediatamente com água e sabão para retirar a sujidade e aplicar um curativo. Se surgir qualquer sinal de infecção (febre, inchaço dor ou vermelhidão), procure o seu médico.	D5
Não fume! O fumo aumenta as chances de infecções de vias respiratórias. Evitar locais onde outras pessoas estejam fumando	D5

11. Anexo 1 - Recomendações para o controle de IRAS

	Recomendação (Nível de evidência)
Ventilação	<p>Normas técnicas devem ser seguidas para planejamento arquitetônico e ventilação do quarto (B)</p> <p>Evitar o acesso de pássaros aos dutos de ventilação (A)</p> <p>Pacientes submetidos à TCTH alogênico devem permanecer em quartos com taxa de filtração do ar > 12 trocas por hora e filtros HEPA (B)</p> <p>Para pacientes submetidos a TCTH autólogo de alto risco, com tempo de neutropenia prolongado, considerar o uso de filtros HEPA (C)</p> <p>No caso do uso de filtro HEPA portátil, este deve ser colocado no centro do quarto (C)</p> <p>Fluxo laminar não é necessário e, se disponível, seu uso é opcional (C)</p> <p>Quartos devem ter fluxo de ar direto, entrando ar de um lado e saindo pelo lado oposto (B)</p> <p>Quartos devem ser bem vedados (ao redor das janelas, portas e parte elétrica (B)</p> <p>Para manter pressão positiva os quartos devem ter uma diferença de pressão (>2.5 Pa) em relação ao corredor ou ante sala (B)</p>
Construção e Reforma	<p>Diretrizes a respeito de medidas de controle de infecção durante construções devem ser seguidas (B) (392)</p> <p>Pacientes submetidos a TCTH devem evitar áreas de construção e reforma, assim como profissionais de saúde e visitantes dos centros de TCTH (B)</p> <p>Durante construção e reforma medidas de controle de dispersão de poeira devem ser intensificadas (B)</p> <p>Estabelecer fluxo adequado de entrada/saída dos trabalhadores da área em construção</p> <p>Trocar de roupa e disponibilizar panos úmidos para umificar os sapatos antes de sair desta área</p> <p>Proporcionar a vedação adequada da área, uso de paredes provisórias</p> <p>Manter as saídas de emergência vedadas ou com uso de filtros (HEPA portátil)</p> <p>O transporte de entulho deve ocorrer de forma planejada, em carros fechados ou em sacos lacrados</p> <p>Limpeza freqüente da área próxima a construção</p> <p>Para implementar estas medidas, comitês de planejamento de construção e reforma devem ser multidisciplinares e incluir representantes do controle de infecção (B)</p> <p>A abertura ou fechamento de portas ou de outras barreiras que levem à entrada de poeira na área de cuidado dos pacientes deve ser minimizada (B)</p> <p>Utilizar entradas, saídas, corredores e elevadores específicos para a construção (B)</p> <p>Ar da área de construção deve ter, preferencialmente, sistema de exaustão para o lado externo do hospital ou ser filtrado com filtros HEPA (B)</p> <p>Máscaras N95 são propostas para os pacientes durante transporte em períodos de construção ou reforma (C) (393)</p> <p>Após construção ou reforma a área deve ser limpa antes da utilização do paciente (B)</p>
Limpeza	<p>Centros de TCTH devem ser limpos seguindo o protocolo descrito pela comissão de controle de infecção hospitalar (CCIH) e serviço de higiene (B)</p> <p>Pacientes não devem ser expostos a atividades que levem a aerosolização de esporos fúngicos, como o uso de aspirador de pó (B)</p> <p>Piso do quarto e do centro de TCTH não deve ter carpete (B)</p> <p>Pisos, tetos, rodapés, mobiliário e outros materiais devem ter superfície lisa, não</p>

	<p>porosa e passíveis de limpeza (B)</p> <p>No banheiro evitar a instalação de vasos sanitários com caixa acoplada pela dificuldade de limpeza (B)</p>
Isolamento e precauções	<p>Centros de TCTH devem seguir diretrizes para prevenção das IRAs (B) (316)</p> <p>Pacientes submetidos a TCTH devem ser mantidos em quartos individuais (B)</p> <p>Quando houver risco de contato com sangue ou secreções, o uso adequado do equipamento de uso individual (EPIs) inclui a utilização de avental de manga longa, luvas, máscara cirúrgica e óculos de proteção (B)</p> <p>Quando apropriado precauções de contato, gotículas e/ou aerossóis devem ser instituídas (B)</p>
Higiene das mãos	<p>Todos os profissionais de saúde e outras pessoas que entrem nos quartos dos pacientes devem higienizar as mãos conforme normatização específica (B) (394,395)</p> <p>Solução antisséptica (sabão antisséptico ou gel a base de álcool) deve ser utilizada para higiene das mãos (B)</p> <p>Pacientes submetidos a TCTH devem manter boa higiene das mãos (B)</p> <p>O uso adequado das luvas deve ser encorajado, dentro do escopo das precauções padrão; usar luvas quando for previsto o contato com sangue, secreções ou outros materiais potencialmente contaminados, além do contato mucosas ou pele não-íntegra (B)</p> <p>O uso das luvas não suplanta a necessidade da higiene das mãos e esta deve ser realizada ao colocar e retirar as luvas (B)</p> <p>Luvas devem ser trocadas entre o manejo de vários pacientes e também entre o cuidado de uma região contaminada para região limpa (B)</p> <p>Unhas postiças não devem ser utilizadas (B)</p> <p>Unhas devem ser mantidas curtas e limpas (B)</p> <p>Anéis e outros itens utilizados nas mãos podem facilitar o crescimento de microorganismos patogênicos e devem ser evitados (B)</p>
Plantas e brinquedos	<p>Plantas e flores desidratadas ou frescas não devem ser permitidas nos quartos ou corredores dos pacientes submetidos a TCTH (C)</p> <p>Brinquedotecas para crianças submetidas a TCTH devem ser limpas conforme recomendação da CCIH e serviço de higiene (C)</p> <p>Somente brinquedos e jogos que possam ser limpos podem ser liberados em centros de transplante (C)</p> <p>Brinquedos de pano e pelúcia devem ser evitados exceto se houver disponibilidade de lavá-los em máquina de lavar com ciclos de água quente (C)</p> <p>Brinquedos de plástico rígido devem ser lavados com água e sabão ou solução detergente, e imersos em solução desinfetante ou outro método de desinfecção (C)</p> <p>Crianças e bebês que levem os brinquedos a boca não devem compartilhar seus brinquedos (C)</p> <p>Brinquedos de banho que retenham água devem ser evitados (C)</p> <p>Itens de terapia ocupacional e fisioterapia devem ser limpos e desinfetados conforme a rotina estabelecida pela CCIH (B)</p>
Profissionais de saúde	<p>Centros de TCTH devem redigir normatizações de vacinação e saúde ocupacional (B) (396)</p> <p>Promover vacinação dos profissionais de saúde para sarampo, caxumba, rubéola, hepatite B e, especialmente, influenza e varicela (B)</p> <p>Profissionais de saúde com doenças transmissíveis por aerossóis, gotículas ou contato direto devem ser afastadas do contato com os pacientes (A)</p> <p>Recomendações quando à duração da restrição ao trabalho devem ser seguidas (B)</p>

	Políticas de afastamento do trabalho devem ser desenhadas para facilitar o relato do profissional de saúde quanto às doenças e exposições (A)
Visitantes	<p>Todos os visitantes devem ser avaliados por profissionais de saúde treinados quanto a exposição a agentes infecciosos ou a presença de possíveis infecções (especialmente as virais) (A)</p> <p>Visitantes com doenças transmissíveis por contato não devem ser liberados para o contato com pacientes TCTH (B)</p> <p>Não há limite mínimo de idade para visitantes. No entanto todos os visitantes devem ter capacidade de entender e seguir as normas de higiene das mãos e os procedimentos de isolamento (B)</p> <p>O número de visitantes (por vez) deve ser restrito a um número que permita avaliação e educação apropriadas (B)</p>
Cuidados com boca e pele do paciente	<p>Pacientes submetidos a TCTH devem tomar banho diariamente com sabonete suave (C)</p> <p>Durante neutropenia sítios potenciais de infecção devem ser examinados diariamente (períneo, inserção de cateter, etc...) (C)</p> <p>Mulheres menstruadas não devem usar absorvente interno durante imunossupressão (D)</p> <p>Termômetros retais, enemas, supositórios e exames retais devem ser evitados (D)</p> <p>Boa higiene da boca e dentes deve ser mantida (B)</p> <p>Avaliação dentária e o tratamento relevante deve ser realizado até 10-14 dias antes do início do condicionamento (B)</p> <p>Supervisão rotineira dos dentes é recomendada (C)</p> <p>Durante mucosite, aparelhos fixos (de dentes) não devem ser utilizados (D)</p> <p>Retirada do aparelho fixo deve ser coordenada com o dentista do paciente (C)</p> <p>Dentaduras podem ser utilizadas durante neutropenia dependendo do grau de integridade da mucosa e da habilidade do paciente de manter boa higiene oral (C)</p>
Prevenção de infecção relacionada ao cateter	<p>Centros de TCTH devem implementar diretrizes para prevenção de infecções relacionadas ao cateter (A) (300)</p> <p>A barreira máxima estéril (BME), avental de manga longa estéril, luvas estéreis, gorro, máscara e campo estéril grande cobrindo o paciente deve ser utilizada na inserção do cateter venoso central (CVC) (A) (389)</p> <p>Uso preferencial de clorexidina para inserção e curativos de CVC (A) (389,397)</p> <p>Contato com água na inserção do CVC deve ser evitado (B)</p> <p>Pacientes submetidos a TCTH devem cobrir o cateter durante o banho (B)</p> <p>Pacientes e cuidadores devem receber educação apropriada quanto aos cuidados do cateter (A)</p>
Vigilância de Infecções	<p>Centros de TCTH devem seguir normatizações quanto ao uso racional de antimicrobianos, vigilância de microorganismos hospitalares e susceptibilidade (B)</p> <p>Na ausência de surtos de infecção, a vigilância de rotina do ambiente (superfícies, mobiliários) não é recomendada (D)</p> <p>Amostras de ar, dos dutos de ventilação e filtros devem ser realizadas por ocasião de construção ou reforma ou se a vigilância clínica indicar aumento das infecções por fungos filamentosos (C)</p> <p>Na ausência de surtos, a coleta rotineira de ar e água (para avaliar presença de fungos filamentosos e Legionella spp) deve ser avaliada em conjunto com a CCIH, a depender dos recursos disponíveis (medida pró-ativa de prevenção destas infecções), ou então realizar as culturas após documentação de casos clínicos. (B)</p> <p>Centros de TCTH devem realizar vigilância epidemiológica das IRAs (B)</p>

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wingard JR. Opportunistic infections after blood and marrow transplantation. *Transpl Infect Dis.* 1999;1(1):3–20.
2. Wingard JR, Vogelsang GB, Deeg HJ. Stem cell transplantation: supportive care and long-term complications. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2002;422–44.
3. Machado CM, Martins TC, Colturato I, Leite MS, Simione AJ, De Souza MP, et al. Epidemiology of neglected tropical diseases in transplant recipients. Review of the literature and experience of a Brazilian HSCT center. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo.* 2009. p. 309–24.
4. Machado C. Transplant Infections in Developing Countries. In: Bowden R, Ljungman P, Snyderman D, editors. *Transplant Infections.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 90–103.
5. Machado CM, Martins TC, Colturato I, Leite MS, Simione AJ, De Souza MP, et al. Epidemiology of neglected tropical diseases in transplant recipients. Review of the literature and experience of a Brazilian HSCT center. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2009;51(6):309–24.
6. AABB. Standards for cellular therapy products services. 3rd ed. Bethesda, MD; 2007.
7. Fda. Inspection of Human Cells , Tissues , and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps) 7341.002. Compliance Progr Guid Man.
8. Kotton CN. Zoonoses in solid-organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2007;44(6):857–66.
9. Ljungman P, Perez-Bercoff L, Jonsson J, Avetisyan G, Sparrelid E, Aschan J, et al. Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2006;91(1):78–83.
10. Matsuo Y, Takeishi S, Miyamoto T, Nonami A, Kikushige Y, Kunisaki Y, et al. Toxoplasmosis encephalitis following severe graft-vs.-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 17-year experience in Fukuoka BMT group. *Eur J Haematol.* 2007;79(4):317–21.
11. Nichols WG, Corey L, Gooley T, Davis C, Boeckh M. High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection. *J Infect Dis.* 2002;185(3):273–82.
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. *Biol Blood Marrow Transplant. American Society for Blood and Marrow Transplantation;* 2009;15(10):1143–238.

13. Slavin MA, Meyers JD, Remington JS, Hackman RC. *Toxoplasma gondii* infection in marrow transplant recipients: a 20 year experience. *Bone Marrow Transplant*. 1994;13(5):549–57.
14. Inoue J, Machado CM, Lima GFMD, Nascimento Nascimento MDJC, Colturato VR, di Santi SM. The monitoring of hematopoietic stem cell transplant donors and recipients from endemic areas for malaria. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2010;52(5):281–4.
15. Machado CM, Levi JE. Transplant-Associated and Blood Transfusion-Associated Tropical and Parasitic Infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2012;26(2):225–41.
16. Lefrère F, Besson C, Datry A, Chaibi P, Leblond V, Binet JL, et al. Transmission of *Plasmodium falciparum* by allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1996;18(2):473–4.
17. Schmunis G a, Cruz JR. Safety of the Blood Supply in Latin America. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(1):12–29.
18. Pinazo MJ, Miranda B, Rodríguez-Villar C, Altclas J, Serra MB, García-Otero EC, et al. Recommendations for management of Chagas disease in organ and hematopoietic tissue transplantation programs in nonendemic areas. *Transplant Rev*. Elsevier Inc.; 2011;25(3):91–101.
19. Molina I, Gómez i Prat J, Salvador F, Treviño B, Sulleiro E, Serre N, et al. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1899–908.
20. Le Fichoux Y, Quaranta JF, Aufeuvre JP, Lelievre A, Marty P, Suffia I, et al. Occurrence of *Leishmania infantum* parasitemia in asymptomatic blood donors living in an area of endemicity in southern France. *J Clin Microbiol*. 1999;37(6):1953–7.
21. Antinori S, Cascio A, Parravicini C, Bianchi R, Corbellino M. Leishmaniasis among organ transplant recipients. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(3):191–9.
22. Rigau-Pérez JG, Vorndam a V, Clark GG. The dengue and dengue hemorrhagic fever epidemic in Puerto Rico, 1994-1995. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2001;64(1-2):67–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11425166>
23. Sabino EC, Loureiro P, Lopes ME, Capuani L, McClure C, Chowdhury D, et al. Transfusion-Transmitted Dengue and Associated Clinical Symptoms During the 2012 Epidemic in Brazil. 2015;1–10.
24. Levi JE, Nishiya A, Félix AC, Salles NA, Sampaio LR, Hangai F, et al. Real-time symptomatic case of transfusion-transmitted dengue. *Transfusion* [Internet]. 2015;55(May):n/a – n/a. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/trf.12944>
25. Cetron MS, Marfin A a, Julian KG, Gubler DJ, Sharp DJ, Barwick RS, et al. Yellow fever vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2002. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51(RR-17):1–11; quiz CE1–E4.

26. Reinhardt B, Jaspert R, Niedrig M, Kostner C, L'age-Stehr J. Development of viremia and humoral and cellular parameters of immune activation after vaccination with yellow fever virus strain 17D: A model of human flavivirus infection. *J Med Virol.* 1998;56(2):159–67.
27. Locasciulli A, Alberti A. Hepatitis C virus serum markers and liver disease in children with leukemia. *Leuk Lymphoma.* 1995;17(3-4):245–9.
28. Shuhart MC, Myerson D, Childs BH, Fingerroth JD, Perry JJ, Snyder DS, et al. Marrow transplantation from hepatitis C virus seropositive donors: transmission rate and clinical course. *Blood.* 1994;84(9):3229–35.
29. Surapaneni SN, Hari P, Knox J, Daniel J, Saeian K. Suppressive anti-HCV therapy for prevention of donor to recipient transmission in stem cell transplantation. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(2):449–51.
30. AABB. Standards for cellular therapy products services. 3rd ed. Bethesda, MD; 2007.
31. Bowden RA, Slichter SJ, Sayers MH, Mori M, Cays MJ, Meyers JD. Use of leukocyte-depleted platelets and cytomegalovirus-seronegative red blood cells for prevention of primary cytomegalovirus infection after marrow transplant. *Blood.* 1991;78(1):246–50.
32. Ljungman P. The role of cytomegalovirus serostatus on outcome of hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol.* 2014;21(6):466–9.
33. Fries BC, Riddell SR, Kim HW, Corey L, Dahlgren C, Woolfrey A, et al. Cytomegalovirus disease before hematopoietic cell transplantation as a risk for complications after transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(2):136–48.
34. Gerritsen EJ, Stam ED, Hermans J, van den Berg H, Haraldsson A, van Tol MJ, et al. Risk factors for developing EBV-related B cell lymphoproliferative disorders (BLPD) after non-HLA-identical BMT in children. *Bone Marrow Transplant.* 1996;18(2):377–82.
35. Zutter MM, Martin PJ, Sale GE, Shulman HM, Fisher L, Thomas ED, et al. Epstein-Barr virus lymphoproliferation after bone marrow transplantation. *Blood.* 1988;72(2):520–9.
36. Lucas KG, Burton RL, Zimmerman SE, Wang J, Cornetta KG, Robertson K a, et al. Semiquantitative Epstein-Barr virus (EBV) polymerase chain reaction for the determination of patients at risk for EBV-induced lymphoproliferative disease after stem cell transplantation. *Blood.* 1998;91(10):3654–61.
37. Omar H, Hägglund H, Gustafsson-Jernberg Å, LeBlanc K, Mattsson J, Remberger M, et al. Targeted monitoring of patients at high risk of post-transplant lymphoproliferative disease by quantitative Epstein-Barr virus polymerase chain reaction. *Transpl Infect Dis.* 2009;11(5):393–9.
38. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, de la Camara R, Cordonnier C, Ward KN, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant.* Nature Publishing Group; 2009;43(10):757–70.

39. Van Esser JWJ, Van Der Holt B, Meijer E, Niesters HGM, Trenschele R, Thijsen SFT, et al. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation is a frequent event after allogeneic stem cell transplantation (SCT) and quantitatively predicts EBV-lymphoproliferative disease following T-cell-depleted SCT. *Blood*. 2001;98(4):972–8.
40. Ramphal R, Grant RM, Dzolganovski B, Constantin J, Tellier R, Allen U, et al. Herpes Simplex Virus in Febrile Neutropenic Children Undergoing Chemotherapy for Cancer. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(8):700–4.
41. Mawatari M, Isoda A, Miyazawa Y, Sawamura M, Matsumoto M. A Japanese single-hospital observational trial with a retrospective case-control analysis of varicella zoster virus reactivation after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2015;17(4):544–50.
42. Bricks LF, Pannuti CS, Sato HK, Vico ESR, de Faria AM, Souza VVAU, et al. Reliability of information on varicella history in preschool children. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007;62(3):309–14.
43. Boeckh M, Kim H. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation—a randomized double-blind placebo-controlled. *Blood*. 2006;107(5):1800–5.
44. Erard V, Guthrie K a, Varley C, Heugel J, Wald A, Flowers MED, et al. One-year acyclovir prophylaxis for preventing varicella-zoster virus disease after hematopoietic cell transplantation: no evidence of rebound varicella-zoster virus disease after drug discontinuation. *Blood*. 2007;110(8):3071–7.
45. Josephson A, Gombert ME. Airborne transmission of nosocomial varicella from localized zoster. *J Infect Dis*. 1988;158(1):238–41.
46. Hui C, Lie A, Au W, Leung Y, Ma S, Cheung WWW, et al. A long-term follow-up study on hepatitis B surface antigen – positive patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Liver*. 2005;106(2):464–9.
47. Carpenter P, M-L H, GB M. Activation of occult hepatitis B from a seronegative patient after hematopoietic cell transplant: a cautionary tale. *Blood*. 2002;99(11):4245–6.
48. Latour P De, Le V, Asselah T, Marcellin P, Scieux C, Ade L, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after bone marrow transplantation. *Infection*. 2004;103(5):1618–24.
49. Carreras E. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: The liver as a risk factor. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007 Jun;20(2):231–46.
50. Strasser SI, Myerson D, Spurgeon CL, Sullivan KM, Storer B, Schoch HG, et al. Hepatitis C virus infection and bone marrow transplantation: a cohort study with 10-year follow-up. *Hepatology*. 1999;29(6):1893–9.
51. Spitzer TR, Ambinder RF, Lee JY, Kaplan LD, Wachsman W, Straus DJ, et al. Dose-reduced busulfan, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation for human immunodeficiency virus-associated lymphoma: AIDS Malignancy Consortium study 020. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2008 Jan;14(1):59–66.

52. Gabarre J, Azar N, Autran B, Katlama C, Leblond V. High-dose therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for HIV-1-associated lymphoma. *Lancet* (London, England). 2000 Mar;355(9209):1071–2.
53. 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. *Biol Blood Marrow Transplant*. American Society for Blood and Marrow Transplantation; 2009;15(10):1143–238.
54. Gupta V, Tomblyn M, Pedersen TL, Atkins HL, Battiwalla M, Gress RE, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients with hematologic disorders: a report from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2009 Jul;15(7):864–71.
55. Campbell AP, Guthrie KA, Englund JA, Farney RM, Minerich EL, Kuypers J, et al. Clinical Outcomes Associated With Respiratory Virus Detection Before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Clin Infect Dis*. 2015;61(2):192–202.
56. Souza M, Zanetti L, Silva P, Santo A, Souza A, Colturato V, et al. DAY 30 MORTALITY OF ASYMPTOMATIC HSCT RECIPIENTS WITH RESPIRATORY VIRUS INFECTION DETECTED BY MULTIPLEX PCR IN RESPIRATORY SAMPLES TAKEN IMMEDIATELY BEFORE TRANSPLANTATION. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2014;49(1S):S338. Available from: <http://www.nature.com/bmt/journal/v49/n1s/pdf/bmt201445a.pdf>
57. Ambati A, Boas LS V, Ljungman P, Testa L, de Oliveira JF, Aoun M, et al. Evaluation of pretransplant influenza vaccination in hematopoietic SCT: a randomized prospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(6):858–64.
58. Jain T, Croswell C, Urdy-Cornejo V, Awali R, Cutright J, Salimnia H, et al. Clostridium Difficile Colonization in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: A Prospective Study of the Epidemiology and Outcomes Involving Toxigenic and Nontoxigenic Strains. *Biol Blood Marrow Transplant*. Elsevier Inc; 2015;(September):1–7.
59. Liss BJ, Vehreschild JJ, Cornely O a., Hallek M, Fätkenheuer G, Wisplinghoff H, et al. Intestinal colonisation and blood stream infections due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) and extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLE) in patients with haematological and oncological malignancies. *Infection*. 2012;40(6):613–9.
60. Neshor L, Rolston KVI, Shah DP, Tarrand JT, Mulanovich V, Ariza-Heredia EJ, et al. Fecal colonization and infection with *Pseudomonas aeruginosa* in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* [Internet]. 2015;17(1):33–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/tid.12323>
61. Martino R, Parody R, Fukuda T, Maertens J, Theunissen K, Ho A, et al. Impact of the intensity of the pretransplantation conditioning regimen in patients with prior invasive aspergillosis undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective survey of the Infectious Diseases Working Party of the Euro. *Transplantation*. 2006;108(9):2928–36.

62. Budak-Alpdogan T, Tangün Y, Kalayoglu-Besisik S, Ratip S, Akan H, Baslar Z, et al. The frequency of tuberculosis in adult allogeneic stem cell transplant recipients in Turkey. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6(4):370–4.
63. Ip MS, Yuen KY, Woo PC, Luk WK, Tsang KW, Lam WK, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in bone marrow transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(4):1173–7.
64. Russo RL, Dulley FL, Suganuma L, França IL, Yasuda MAS, Costa SF. Tuberculosis in hematopoietic stem cell transplant patients: Case report and review of the literature. *Int J Infect Dis.* 2010;14(SUPPL. 3):0–4.
65. Centers for Disease Control. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *Morb Mortal Wkly Rep [Internet].* 2000;49(RR-6):1–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10881762>
66. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, Fishman J a., Goletti D, Ison MG, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: A TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2012;40(4):990–1013.
67. Pai M, Zwerling A, Menzies D. *Annals of Internal Medicine Review Systematic Review : T-Cell – based Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection : An Update.* 2008;
68. Machado CM, Boas LS, Canto CL, Andrade Junior HF, Castelli J, Bohringer P, et al. Disseminated toxoplasmosis after BMT--report of a case. *Bone Marrow Transplant.* 1992;10(5):475–8.
69. Derouin F, Devergie A, Auber P, Gluckman E, Beauvais B, Garin YJ, et al. Toxoplasmosis in bone marrow-transplant recipients: report of seven cases and review. *Clin Infect Dis.* 1992;15(2):267–70.
70. R S, R P, A M, M N. Strongyloidiasis pre and post autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transpl.* 2004;33:117.
71. Nucci M, Portugal R, Pulcheri W, Spector N, Ferreira SB, de Castro MB, et al. Strongyloidiasis in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis.* 1995;21(3):675–7.
72. Wirk B, Wingard JR. Strongyloides stercoralis hyperinfection in hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2009;11(2):143–8.
73. Buonfrate D, Requena-Mendez A, Angheben A, Muñoz J, Gobbi F, Van Den Ende J, et al. Severe strongyloidiasis: a systematic review of case reports. *BMC Infect Dis.* 2013;13:78.
74. Dictar M, Sinagra A, Verón MT, Luna C, Dengra C, De Rissio A, et al. Recipients and donors of bone marrow transplants suffering from Chagas' disease: management and preemptive therapy of parasitemia. *Bone Marrow Transplant.* 1998;21(4):391–3.
75. Machado CM. Chagas disease in transplantation: time to enter an era of better diagnosis and better outcomes. *Am J Transplant.* 2013;13(12):3065–6.

76. Villeneuve L, Cassaing S, Magnaval JF, Boisseau M, Huynh A, Demur C, et al. Plasmodium falciparum infection following allogeneic bone-marrow transplantation. *Ann Trop Med Parasitol.* 1999;93(5):533–5.
77. Mejia R, Booth GS, Fedorko DP, Hsieh MM, Khuu HM, Klein HG, et al. Peripheral blood stem cell transplant-related Plasmodium falciparum infection in a patient with sickle cell disease. *Transfusion.* 2012;52(12):2677–82.
78. Radujkovic A, Hundemer M, Eisenbach C, Luft T, Penzel R, Goldschmidt H, et al. Visceral leishmaniasis in a patient with relapsed multiple myeloma receiving high-dose melphalan and autologous stem cell transplant. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(12):2967–9.
79. Bautista G, Ramos A, Gil S. Visceral leishmaniasis in hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Int.* 2012;25(7):e83–5.
80. Komitopoulou a., Tzenou T, Baltadakis J, Apostolidis J, Karakasis D, Harhalakis N. Is leishmaniasis an “unusual suspect” of infection in allogeneic transplantation? *Transpl Infect Dis.* 2014;16(6):1012–8.
81. Wade JC, Newton B, McLaren C. Intravenous acyclovir to treat mucocutaneous herpes simplex virus infection after marrow transplantation. A double-blind trial. *Annals of Internal Medicine.* 1982. p. 265–9.
82. Eisen D, Essell J, Broun ER, Sigmund D, DeVoe M. Clinical utility of oral valacyclovir compared with oral acyclovir for the prevention of herpes simplex virus mucositis following autologous bone marrow transplantation or stem cell rescue therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31(1):51–5.
83. Erard V, Wald A, Corey L, Leisenring WM, Boeckh M. Use of long-term suppressive acyclovir after hematopoietic stem-cell transplantation: impact on herpes simplex virus (HSV) disease and drug-resistant HSV disease. *J Infect Dis.* 2007;196(2):266–70.
84. Sashihara J, Tanaka-Taya K, Tanaka S, Amo K, Miyagawa H, Hosoi G, et al. High incidence of human herpesvirus 6 infection with a high viral load in cord blood stem cell transplant recipients. *Blood.* 2002;100(6):2005–11.
85. Zerr DM, Corey L, Kim HW, Huang M-L, Nguy L, Boeckh M. Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2005;40(March):932–40.
86. Cone RW, Huang ML, Ashley R, Corey L. Human herpesvirus 6 DNA in peripheral blood cells and saliva from immunocompetent individuals. *J Clin Microbiol.* 1993;31(5):1262–7.
87. Machado CM, Boas LS V, Mendes a V a, Santos MFM, Rocha IF Da, Sturaro D, et al. Low mortality rates related to respiratory virus infections after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31(8):695–700.
88. Oliveira RR, Machado AF, Tateno AF, Boas LSV, Pannuti CS, Machado CM. Frequency of human metapneumovirus infection in hematopoietic SCT recipients during 3 consecutive years. 2008;(April):265–9.

89. De Arruda E, Hayden FG, McAuliffe JF, de Sousa M a, Mota SB, McAuliffe MI, et al. Acute respiratory viral infections in ambulatory children of urban northeast Brazil. *J Infect Dis.* 1991;164(2):252–8.
90. Hutspardol S, Essa M, Richardson S, Schechter T, Ali M, Krueger J, et al. Significant Transplantation-Related Mortality from Respiratory Virus Infections within the First One Hundred Days in Children after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2015 Jun;
91. Ghosh S, Champlin RE, Englund J, Giralt SA, Rolston K, Raad I, et al. Respiratory syncytial virus upper respiratory tract illnesses in adult blood and marrow transplant recipients: combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin. *Bone Marrow Transplant.* 2000 Apr;25(7):751–5.
92. Kim Y-J, Guthrie K a, Waghmare A, Walsh EE, Falsey AR, Kuypers J, et al. Respiratory Syncytial Virus in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Factors Determining Progression to Lower Respiratory Tract Disease. *J Infect Dis.* 2014;209(8):1195–204.
93. Shah JN, Chemaly RF. Management of RSV infections in adult recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2011 Mar;117(10):2755–63.
94. Hynicka LM, Ensor CR. Prophylaxis and treatment of respiratory syncytial virus in adult immunocompromised patients. *Ann Pharmacother.* 2012 Apr;46(4):558–66.
95. Machado CM, Boas LS V., Mendes AVA, da Rocha IF, Sturaro D, Dulley FL, et al. Use of Oseltamivir to control influenza complications after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2004 Jul;34(2):111–4.
96. Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, Boeckh M. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2004 Nov;39(9):1300–6.
97. Ison MG. Adenovirus infections in transplant recipients. *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2006 Aug;43(3):331–9.
98. Raad I, Abbas J, Whimbey E. Infection control of nosocomial respiratory viral disease in the immunocompromised host. *Am J Med.* 1997 Mar;102(3A):48–52; discussion 53–4.
99. Lin P-C, Poh S-B, Lee M-Y, Hsiao L-T, Chen P-M, Chiou T-J. Fatal fulminant hepatitis B after withdrawal of prophylactic lamivudine in hematopoietic stem cell transplantation patients. *Int J Hematol.* 2005;81(4):349–51.
100. Milazzo L, Corbellino M, Foschi A, Micheli V, Doderò A, Mazzocchi A, et al. Late onset of hepatitis B virus reactivation following hematopoietic stem cell transplantation: successful treatment with combined entecavir plus tenofovir therapy. *Transpl Infect Dis.* 2012;14(1):95–8.
101. Herbers a. HE, De Haan a. FJ, Van der Velden WJFM, Donnelly JP, Blijlevens NM a. Mucositis not neutropenia determines bacteremia among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(2):279–85.

102. Piñana JL, Montesinos P, Martino R, Vazquez L, Rovira M, López J, et al. Incidence, risk factors, and outcome of bacteremia following autologous hematopoietic stem cell transplantation in 720 adult patients. *Ann Hematol.* 2013;299–307.
103. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, et al. *New England Journal. World Health.* 2005;877–89.
104. Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, Lazzarini L, Todeschini G, Messori a, et al. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 1996;23(4):795–805.
105. Gafter-gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Review Meta-Analysis : Antibiotic Prophylaxis Reduces Mortality in. *Ann Intern Med.* 2014;
106. Gafter-Gvili A, Paul M, Fraser A, Leibovici L. Effect of quinolone prophylaxis in afebrile neutropenic patients on microbial resistance: Systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(1):5–22.
107. Kimura S-I, Akahoshi Y, Nakano H, Ugai T, Wada H, Yamasaki R, et al. Antibiotic prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect. Elsevier Ltd;* 2014;69(1):13–25.
108. Wingard JR, Eldjerou L, Leather H. Use of antibacterial prophylaxis in patients with chemotherapy-induced neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 2012;19(1):21–6.
109. Cruciani M, Malena M, Bosco O, Nardi S, Serpelloni G, Mengoli C. Reappraisal with meta-analysis of the addition of gram-positive prophylaxis to fluoroquinolone in neutropenic patients. *J Clin Oncol.* 2003;21(22):4127–37.
110. Cecinati V, Principi N, Brescia L, Esposito S. Antibiotic prophylaxis in children with cancer or who have undergone hematopoietic cell transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(1):1–6.
111. Blennow O, Ljungman P, Sparrelid E, Mattsson J, Remberger M. Incidence, risk factors, and outcome of bloodstream infections during the pre-engraftment phase in 521 allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(1):106–14.
112. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance : summary of the 2011 4 th European Conference on Infections in Leukemia St or ti rra ta Fo un da tio n rra ta St or ti Fo un da tio . 2011;
113. Bow EJ, Rotstein C, Noskin G a, Laverdiere M, Schwarzer a P, Segal BH, et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis.* 2006;43(4):447–59.
114. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(2):176–89.

115. Chong Y, Yakushiji H, Ito Y, Kamimura T. Clinical impact of fluoroquinolone prophylaxis in neutropenic patients with hematological malignancies. *Int J Infect Dis. International Society for Infectious Diseases*; 2011;15(4):e277–81.
116. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Orasch C, Viscoli C, et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: Guidelines of the 4th European conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematologica*. 2013;98(12):1836–47.
117. Mikulska M, Del Bono V, Viscoli C. Bacterial infections in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Curr Opin Hematol*. 2014 Nov;21(6):451–8.
118. Trubiano JA, Worth LJ, Thursky KA, Slavin MA. The prevention and management of infections due to multidrug resistant organisms in haematology patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Feb;79(2):195–207.
119. Lisboa LF, Miranda BG, Vieira MB, Dulley FL, Fonseca GG, Guimarães T, et al. Empiric use of linezolid in febrile hematology and hematopoietic stem cell transplantation patients colonized with vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. *Int J Infect Dis*. 2015 Apr;33:171–6.
120. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Orasch C, Viscoli C, et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematologica*. 2013 Dec;98(12):1836–47.
121. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2004;328(7441):668.
122. Paul M, Yahav D, Fraser a., Leibovici L. Anti-pseudomonal beta-lactam monotherapy for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: Comparison of beta-lactams. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4).
123. Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics against Gram-positive infections for febrile neutropenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(4):436–44.
124. Paul M, Dickstein Y, Borok S, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics targeting Gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;1(1):CD003914.
125. Cometta a, Kern W V, De Bock R, Paesmans M, Vandenberg M, Crokaert F, et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis*. 2003;37(3):382–9.
126. Jaksic B, Martinelli G, Perez-Oteyza J, Hartman CS, Leonard LB, Tack KJ. Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2006;42(5):597–607.

127. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz K a., Boeckh MJ, Ito JI, Mullen C a., et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4).
128. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients With Cancer. *Clin Infect Dis.* 2002;34(6):730–51.
129. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: Importance of combination therapy. *Clin Infect Dis.* 2012;55(7):943–50.
130. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases;* 2011;17(12):1798–803.
131. Ni W, Cai X, Wei C, Di X, Cui J, Wang R, et al. Efficacy of polymyxins in the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian J Infect Dis. Elsevier Editora Ltda;* 2015;19(2):170–80.
132. Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS. Antibiotic Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Systematic Evaluation of the Available Evidence. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(2):654–63.
133. Matsuo H, Itoh H, Kitamura N, Kamikubo Y, Higuchi T, Shiga S, et al. Intravenous immunoglobulin enhances the killing activity and autophagy of neutrophils isolated from immunocompromised patients against multidrug-resistant bacteria. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015 Aug 14;464(1):94–9.
134. Philip A. Pizzo, Donald Armstrong, Gerald Bodey, Ben de Pauw, Ronald Feld, Michael Glauser, Harold Gaya, Judith Karp, Jean Klastersky, Giuseppi Todeschini, Jan Verhoef, James Wade, Lowell S. Young and JR. From the Immunocompromised Host Society: The Design, Analysis, and Reporting of Clinical Trials on the Empirical Antibiotic Management of the Neutropenic Patient: Report of a Consensus Panel. *J Infect Dis.* 1990;161(3):397–401.
135. Feld R, Paesmans M, Freifeld AG, Klastersky J, Pizzo P a, Rolston KVI, et al. Methodology for clinical trials involving patients with cancer who have febrile neutropenia: updated guidelines of the Immunocompromised Host Society/Multinational Association for Supportive Care in Cancer, with emphasis on outpatient studies. *Clin Infect Dis.* 2002;35(12):1463–8.
136. Abbott IJ, Roberts J a. Infusional β -lactam antibiotics in febrile neutropenia. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;1.
137. Álvarez JC, Cuervo SI, Garzón JR, Gómez JC, Díaz JA, Silva E, et al. Pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in cancer patients with hematological malignancies and febrile neutropenia after chemotherapy. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2013;14:59.

138. Fehér C, Rovira M, Soriano A, Esteve J, Martínez JA, Marco F, et al. Effect of meropenem administration in extended infusion on the clinical outcome of febrile neutropenia: A retrospective observational study. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(9):2556–62.
139. Jaruratanasirikul S, Limapichat T, Jullangkoon M, Aeinlang N, Ingviya N, Wongpoowarak W. Pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients with febrile neutropenia and bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents.* Elsevier B.V.; 2011;38(3):231–6.
140. Jaruratanasirikul S, Wongpoowarak W, Jullangkoon M, Samaeng M. Population pharmacokinetics and dosing simulations of imipenem in serious bacteraemia in immunocompromised patients with febrile neutropenia. *J Pharmacol Sci.* Elsevier Ltd; 2015;127(2):164–9.
141. Fekade Bruck Sime, Michael S. Roberts, Ing Soo Tiong, Julia H. Gardner, Sheila Lehman, Sandra L. Peake, Uwe Hahn, Morgyn S. Warner and JAR. Adequacy of High-Dose Cefepime Regimen in Febrile Neutropenic Patients with Hematological Malignancies. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(9):5463–9.
142. Sime FB, Roberts MS, Tiong IS, Gardner JH, Lehman S, Peake SL, et al. Can therapeutic drug monitoring optimize exposure to piperacillin in febrile neutropenic patients with haematological malignancies? A randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother.* 2015;(May):2369–75.
143. Sime FB, Udy A a, Roberts J a. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization. *Curr Opin Pharmacol.* Elsevier Ltd; 2015;24:1–6.
144. Nucci M, Garnica M, Gloria a B, Lehugeur DS, Dias VCH, Palma LC, et al. Invasive fungal diseases in haematopoietic cell transplant recipients and in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplasia in Brazil. *Clin Microbiol Infect.* 2012;1–7.
145. Slavin MA, Osborne B, Adams R, Levenstein MJ, Schoch HG, Feldman AR, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation--a prospective, randomized, double-blind study. *The Journal of infectious diseases.* 1995.
146. Marr K a, Seidel K, Slavin M a, Bowden R a, Schoch HG, Flowers ME, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood.* 2000;96(6):2055–61.
147. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis.* 2005;41(9):1242–50.
148. Brammer KW, Coates PE. Pharmacokinetics of fluconazole in pediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1994;13(4):325–9.
149. Lee JW, Seibel NL, Amantea M, Whitcomb P, Pizzo P a, Walsh TJ. Safety and pharmacokinetics of fluconazole in children with neoplastic diseases. *J Pediatr.* 1992;120(6):987–93.

150. Novelli V, Holzel H. Safety and tolerability of fluconazole in children. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1999;43(8):1955–60. Available from: tract
151. Ethier MC, Science M, Beyene J, Briel M, Lehrnbecher T, Sung L. Mould-active compared with fluconazole prophylaxis to prevent invasive fungal diseases in cancer patients receiving chemotherapy or haematopoietic stem-cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Cancer*. Nature Publishing Group; 2012;106(10):1626–37.
152. Van Burik J-AH, Ratanatharathorn V, Stepan DE, Miller CB, Lipton JH, Vesole DH, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2004;39(10):1407–16.
153. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle JH, Engelhard D, Hope W, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014;15(8):e327–40. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70017-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70017-8)
154. Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goldman M, Blumer JL, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2003;138(9):705–13.
155. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, Kurtzberg J, Small TN, Lindsey R, et al. prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation Randomized , double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. 2011;116(24):5111–8.
156. Karlsson MO, Lutsar I, Milligan PA. Population Pharmacokinetic Analysis of Voriconazole Plasma Concentration Data from Pediatric Studies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(3):935–44.
157. Park WB, Kim NH, Kim KH, Lee SH, Nam WS, Yoon SH, et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2012;55(8):1080–7.
158. Zonios D, Yamazaki H, Murayama N, Natarajan V, Palmore T, Childs R, et al. Voriconazole metabolism, toxicity, and the effect of cytochrome P450 2C19 genotype. *J Infect Dis*. 2014;209(12):1941–8.
159. Nucci M, Anaissie E. How I Treat How we treat invasive fungal diseases in patients with acute leukemia : the importance of an individualized approach. 2015;124(26):3858–70.
160. Sheppard DC, Campoli P, Duarte RF. Understanding antifungal prophylaxis with posaconazole in hematology patients: An evolving bedside to bench story. *Haematologica*. 2014;99(4):603–4.
161. Liu Q, Lin R, Sun J, Xiao Y, Nie D, Zhang Y, et al. Antifungal Agents for Secondary Prophylaxis Based on Response to Initial Antifungal Therapy in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell

- Transplant Recipients with Prior Pulmonary Aspergillosis. *Biol Blood Marrow Transplant*. Elsevier Ltd; 2014;20(8):1198–203.
162. Slavin M a., Heath CH, Thursky K a., Morrissey CO, Szer J, Ling LM, et al. Antifungal prophylaxis in adult stem cell transplantation and haematological malignancy. *Intern Med J*. 2008;38(6 B):468–76.
 163. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely O a, Flückiger U, Frère P, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(5):709–18.
 164. Fleming S, Yannakou CK, Haeusler GM, Clark J, Grigg A, Heath CH, et al. Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. *Intern Med J*. 2014;44(12b):1283–97.
 165. Portugal RD, Garnica M, Nucci M. Index to predict invasive mold infection in high-risk neutropenic patients based on the area over the neutrophil curve. *J Clin Oncol*. 2009;27(23):3849–54.
 166. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2009;48(8):1042–51.
 167. Lehrnbecher T, Groll AH. Micafungin: a brief review of pharmacology, safety and antifungal efficacy in pediatric patients. *Pediatr Blood cancer*. 2010;55:229–32.
 168. Maertens JA, Madero L, Reilly AF, Lehrnbecher T, Groll AH, Jafri HS, et al. A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of Caspofungin Versus Liposomal Amphotericin B for Empiric Antifungal Therapy in Pediatric Patients With Persistent Fever and Neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 May;29(5):415–20.
 169. Caselli D, Cesaro S, Ziino O, Ragusa P, Pontillo A, Pegoraro A, et al. A prospective, randomized study of empirical antifungal therapy for the treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia in children. *Br J Haematol*. 2012;158(2):249–55.
 170. Sandler ES, Mustafa MM, Tkaczewski I, Graham ML, Morrison VA, Green M, et al. Use of amphotericin B colloidal dispersion in children. *J Pediatr Hematol Oncol [Internet]*. Jan [cited 2015 Sep 15];22(3):242–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10864055>
 171. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2472–82.
 172. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *The New England journal of medicine*. 2004.
 173. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *The New England journal of medicine*. 1999.

174. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann J-W, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *The New England journal of medicine*. 2002.
175. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, Rottinghaus ST, Bow EJ, Cornely OA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015 Jan 20;162(2):81–9.
176. Lehrnbecher T, Groll AH. Micafungin: a brief review of pharmacology, safety, and antifungal efficacy in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(2):229–32.
177. Seibel NL, Schwartz C, Arrieta A, Flynn P, Shad A, Albano E, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(8):3317–24.
178. Nucci M, Marr K a, Queiroz-Telles F, Martins C a, Trabasso P, Costa S, et al. Fusarium infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2004;38(9):1237–42.
179. Nucci M, Anaissie E. Fusarium infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(4):695–704.
180. Tortorano a. M, Richardson M, Roilides E, van Diepeningen a., Caira M, Munoz P, et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(S3):27–46.
181. Cornely O a., Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, Groll a. H, Lagrou K, Chakrabarti a., et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(S3):5–26.
182. Zaoutis TE, Roilides E, Chiou CC, Buchanan WL, Knudsen T a, Sarkisova T a, et al. Zygomycosis in children: a systematic review and analysis of reported cases. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(8):723–7.
183. Prasad P a., Vaughan AM, Zaoutis TE. Trends in zygomycosis in children. *Mycoses*. 2012;55(4):352–6.
184. Krishna G, Sansone-Parsons A, Martinho M, Kantesaria B, Pedicone L. Posaconazole plasma concentrations in juvenile patients with invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(3):812–8.
185. Jaskula E, Dlubek D, Tarnowska A, Lange J, Mordak-Domagala M, Suchnicki K, et al. Anti-CMV-IgG positivity of donors is beneficial for alloHSCT recipients with respect to the better short-term immunological recovery and high level of CD4+CD25high lymphocytes. *Viruses*. 2015 Mar;7(3):1391–408.
186. Ganepola S, Gentilini C, Hilbers U, Lange T, Rieger K, Hofmann J, et al. Patients at high risk for CMV infection and disease show delayed CD8+ T-cell immune recovery after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Mar;39(5):293–9.
187. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011;25(1):151–69.

188. Mori T, Mori S, Kanda Y, Yakushiji K, Mineishi S, Takaue Y, et al. Clinical significance of cytomegalovirus (CMV) antigenemia in the prediction and diagnosis of CMV gastrointestinal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33(4):431–4.
189. Bhutani D, Dyson G, Manasa R, Deol A, Ratanatharathorn V, Ayash L, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcome of Cytomegalovirus Viremia and Gastroenteritis in Patients with Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;(November):4–9.
190. Lilleri D, Gerna G, Furione M, Bernardo ME, Giorgiani G, Telli S, et al. 17579182.Pdf. 2007;110(7):2757–60.
191. Gerna G, Baldanti F, Lilleri D, Parea M, Torsellini M, Castiglioni B, et al. Human cytomegalovirus pp67 mRNAemia versus pp65 antigenemia for guiding preemptive therapy in heart and lung transplant recipients: a prospective, randomized, controlled, open-label trial. *Transplantation.* 2003;75(7):1012–9.
192. Abate D, Cesaro S, Cofano S, Ficon M, Saldan A, Varotto S, et al. Diagnostic Utility of Human Cytomegalovirus-Specific T-Cell Response Monitoring in Predicting Viremia in Pediatric Allogeneic Stem-Cell Transplant Patients. *Transplantation.* 2012;93(5):536–42.
193. Fleming T, Dunne J, Crowley B. Ex vivo monitoring of human cytomegalovirus-specific CD8(+) T-Cell responses using the QuantiFERON-CMV assay in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients attending an Irish hospital. *J Med Virol.* 2010;82(3):433–40.
194. Machado CM, Menezes RX, Macedo MC, Mendes A V., Boas LS, Castelli JB, et al. Extended antigenemia surveillance and late cytomegalovirus infection after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant.* 2001 Dec;28(11):1053–9.
195. Holmberg L a, Boeckh M, Hooper H, Leisenring W, Rowley S, Heimfeld S, et al. Increased incidence of cytomegalovirus disease after autologous CD34-selected peripheral blood stem cell transplantation. *Blood.* 1999;94(12):4029–35.
196. Shmueli E, Or R, Shapira MY, Resnick IB, Caplan O, Bdolah-Abram T, et al. High Rate of Cytomegalovirus Drug Resistance Among Patients Receiving Preemptive Antiviral Treatment After Haploidentical Stem Cell Transplantation. *J Infect Dis.* 2014;209(4):557–61.
197. Chou S. Approach to drug-resistant cytomegalovirus in transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28(4):293–9.
198. Chawla JS, Ghobadi A, Mosley J, Verkruyse L, Trinkaus K, Abboud CN, et al. Oral valganciclovir versus ganciclovir as delayed pre-emptive therapy for patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplant: a pilot trial (04-0274) and review of the literature. *Transpl Infect Dis An Off J Transplant Soc.* 2012 Jun;14(3):259–67.
199. Van der Heiden PLJ, Kalpoe JS, Barge RM, Willemze R, Kroes ACM, Schippers EF. Oral valganciclovir as pre-emptive therapy has similar efficacy on cytomegalovirus DNA load reduction as intravenous ganciclovir in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2006 Apr;37(7):693–8.

200. Curtis RE, Travis LB, Rowlings P a, Socié G, Kingma DW, Banks PM, et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood*. 1999;94(7):2208–16.
201. Comoli P, Basso S, Zecca M, Pagliara D, Baldanti F, Bernardo ME, et al. Preemptive Therapy of EBV-Related Lymphoproliferative Disease after Pediatric. 2007;(January):1648–55.
202. Sundin M, Le Blanc K, Ringdén O, Barkholt L, Omazic B, Lergin C, et al. The role of HLA mismatch, splenectomy and recipient Epstein-Barr virus seronegativity as risk factors in post-transplant lymphoproliferative disorder following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2006;91(8):1059–67.
203. Van Esser JWW, Niesters HGM, van der Holt B, Meijer E, Osterhaus ADME, Gratama JW, et al. Prevention of Epstein-Barr virus-lymphoproliferative disease by molecular monitoring and preemptive rituximab in high-risk patients after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2002 Jun;99(12):4364–9.
204. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(10):611–23.
205. Kharfan-Dabaja MA, Ayala E, Greene J, Rojiani A, Murtagh FR, Anasetti C. Two cases of progressive multifocal leukoencephalopathy after allogeneic hematopoietic cell transplantation and a review of the literature. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Jan;39(2):101–7.
206. Leung a YH, Yuen K-Y, Kwong Y-L. Polyoma BK virus and haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplantation: a changing paradigm. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(11):929–37.
207. Leung AYH, Chan MTL, Yuen K-Y, Cheng VCC, Chan K-H, Wong CLP, et al. Ciprofloxacin decreased polyoma BK virus load in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2005 Feb;40(4):528–37.
208. Tylden GD, Hirsch HH, Rinaldo CH. Brincidofovir (CMX001) inhibits BK polyomavirus replication in primary human urothelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(6):3306–16.
209. Ullmann A, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo S. Posaconazole or Fluconazole for Prophylaxis in Severe Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2007;356(4):335–47.
210. De Castro N, Neuville S, Sarfati C, Ribaud P, Derouin F, Gluckman E, et al. Occurrence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after allogeneic stem cell transplantation: a 6-year retrospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Nov;36(10):879–83.
211. Câmara JT, Silva MG da, Castro AM de. [Prevalence of toxoplasmosis in pregnant women in two reference centers in a city in Northeast Brazil]. *Rev Bras Ginecol E Obs Rev Da Fed Bras Das Soc Ginecol E Obs*. 2015 Feb;37(2):64–70.
212. Thomas CF, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med*. 2004;350(24):2487–98.

213. Hardak E, Oren I, Dann EJ, Yigla M, Faibish T, Rowe JM, et al. The increased risk for pneumocystis pneumonia in patients receiving rituximab-CHOP-14 can be prevented by the administration of trimethoprim/sulfamethoxazole: a single-center experience. *Acta Haematol*. Karger Publishers; 2012 Jan 16;127(2):110–4.
214. Tadmor T, McLaughlin P, Polliack A. A resurgence of Pneumocystis in aggressive lymphoma treated with R-CHOP-14: the price of a dose-dense regimen? *Leuk Lymphoma*. 2010 May;51(5):737–8.
215. Cregan P, Yamamoto A, Lum A, VanDerHeide T, MacDonald M, Pulliam L. Comparison of four methods for rapid detection of *Pneumocystis carinii* in respiratory specimens. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1990;28(11):2432–6. Available from: PM:1701444
216. Robberts FJL, Liebowitz LD, Chalkley LJ. Polymerase chain reaction detection of *Pneumocystis jirovecii*: evaluation of 9 assays. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007 Aug;58(4):385–92.
217. Fan L-C, Lu H-W, Cheng K-B, Li H-P, Xu J-F. Evaluation of PCR in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a bivariate meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2013 Jan;8(9):e73099.
218. Pareja JG, Garland R, Koziel H. Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non-HIV *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest*. 1998;113(5):1215–24.
219. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2009 Oct [cited 2015 Nov 2];44(8):453–558. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20095071>
220. Neumann S, Krause SW, Maschmeyer G, Schiel X, von Lilienfeld-Toal M. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors : guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (D. *Ann Hematol*. 2013 Apr;92(4):433–42.
221. Vasconcelles MJ, Bernardo M V, King C, Weller EA, Antin JH. Aerosolized pentamidine as pneumocystis prophylaxis after bone marrow transplantation is inferior to other regimens and is associated with decreased survival and an increased risk of other infections. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2000;6(1):35–43.
222. Souza JP, Boeckh M, Gooley T a, Flowers ME, Crawford SW. High rates of *Pneumocystis carinii* pneumonia in allogeneic blood and marrow transplant recipients receiving dapsone prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 1999;29(6):1467–71.
223. Boeckh M. Complications, Diagnosis, Management, and Prevention of CMV Infections: Current and Future. *Hematology*. 2011;2011(1):305–9.
224. Walter EA, Greenberg PD, Gilbert MJ, Finch RJ, Watanabe KS, Thomas ED, et al. Reconstitution of cellular immunity against cytomegalovirus in recipients of allogeneic bone marrow by transfer of T-cell clones from the donor. *N Engl J Med*. 1995 Oct;333(16):1038–44.
225. Almyroudis NG, Fuller a, Jakubowski a, Sepkowitz K, Jaffe D, Small TN, et al. Pre- and post-engraftment bloodstream infection rates and associated mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2005;7(1):11–7.

226. Sokos DR, Berger M, Lazarus HM. Intravenous immunoglobulin: appropriate indications and uses in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8(3):117–30.
227. Howell JE, Gulbis AM, Champlin RE, Qazilbash MH. Retrospective analysis of weekly intravenous immunoglobulin prophylaxis versus intravenous immunoglobulin by IgG level monitoring in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Hematol.* 2012;87(2):172–4.
228. Cantoni N, Weisser M, Buser A, Arber C, Stern M, Heim D, et al. Infection prevention strategies in a stem cell transplant unit: Impact of change of care in isolation practice and routine use of high dose intravenous immunoglobulins on infectious complications and transplant related mortality. *Eur J Haematol.* 2009;83(2):130–8.
229. Jenkins SG, Brown SD, Farrell DJ. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials Trends in antibacterial resistance among Streptococcus pneumoniae isolated in the USA : update from PROTEKT.* *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2008;11:1–11.
230. Pérez Retortillo J a, Marco F, Richard C, Conde E, Manjón R, Bureo E, et al. Pneumococcal pericarditis with cardiac tamponade in a patient with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 1998;21(3):299–300.
231. Tauro S, Dobie D, Richardson G, Hastings M, Mahendra P. Recurrent penicillin-resistant pneumococcal sepsis after matched unrelated donor (MUD) transplantation for refractory T cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26(9):1017–9.
232. Kulkarni S, Powles R, Treleaven J, Riley U, Singhal S, Horton C, et al. Chronic graft versus host disease is associated with long-term risk for pneumococcal infections in recipients of bone marrow transplants. *Chemotherapy.* 2000;95(12):3683–6.
233. Bhatti MM, Boonlayangoor S, Beavis KG, Tesic V. Rapid identification of positive blood cultures by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry using prewarmed agar plates. *J Clin Microbiol.* 2014;52(12):4334–8.
234. Razonable RR, Brown RA, Wilson J, Groettum C, Kremers W, Espy M, et al. The clinical use of various blood compartments for cytomegalovirus (CMV) DNA quantitation in transplant recipients with CMV disease. *Transplantation.* 2002;73(6):968–73.
235. Boeckh M, Huang M, Ferrenberg J, Stensland L, Nichols WG, Corey L, et al. Optimization of Quantitative Detection of Cytomegalovirus DNA in Plasma by Optimization of Quantitative Detection of Cytomegalovirus DNA in Plasma by Real-Time PCR. *J Clin Microbiol.* 2004;43(3):1142–8.
236. Nitsche A, Oswald O, Steuer N, Schetelig J, Radonić A, Thulke S, et al. Quantitative real-time PCR compared with pp65 antigen detection for cytomegalovirus (CMV) in 1122 blood specimens from 77 patients after allogeneic stem cell transplantation: which test better predicts CMV disease development? *Clin Chem.* 2003;49(10):1683–5.
237. Styczynski J, Einsele H, de la Camara R, Cordonnier C, Engelhard D, Reusser P, et al. 2011 Update on the ECIL-3 guidelines for EBV management in patients with leukemia and other hematological disorders. 4th European Conference on Infections in Leukemia [Internet].

France; 2011. Available from: http://www.eortc.org/wp-content/uploads/2015/07/ECIL-4_2011-Update-2011-EBV.pdf

238. Ruf S, Behnke-Hall K, Gruhn B, Bauer J, Horn M, Beck J, et al. Comparison of six different specimen types for Epstein-Barr viral load quantification in peripheral blood of pediatric patients after heart transplantation or after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol.* 2012;53(3):186–94.
239. Hirsch HH, Randhawa P. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(SUPPL.4):179–88.
240. Rinaldo CH, Tylden GD, Sharma BN. The human polyomavirus BK (BKPyV): virological background and clinical implications. *APMIS.* 2013 Aug;121(8):728–45.
241. Padilla-Fernandez B, Bastida-Bermejo JM, Virseda-Rodriguez AJ, Labrador-Gomez J, Caballero-Barrigon D, Silva-Abuin JM, et al. Hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation. *Arch españoles Urol.* 2014 Mar;67(2):167–74.
242. Funahashi Y, Iwata S, Ito Y, Kojima S, Yoshikawa T, Hattori R, et al. Multiplex real-time PCR assay for simultaneous quantification of BK polyomavirus, JC polyomavirus, and adenovirus DNA. *J Clin Microbiol.* 2010 Mar;48(3):825–30.
243. Wittmann T, Horowitz N, Benyamini N, Henig I, Zuckerman T, Rowe JM, et al. JC polyomavirus reactivation is common following allogeneic stem cell transplantation and its preemptive detection may prevent lethal complications. *Bone Marrow Transplant.* Macmillan Publishers Limited; 2015 Apr 13;50(7):984–91.
244. Uhm J, Hamad N, Michelis F V, Shanavas M, Kuruvilla J, Gupta V, et al. The risk of polyomavirus BK-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic SCT is associated with myeloablative conditioning, CMV viremia and severe acute GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2014 Dec;49(12):1528–34.
245. Yamane A, Mori T, Suzuki S, Mihara A, Yamazaki R, Aisa Y, et al. Risk Factors for Developing Human Herpesvirus 6 (HHV-6) Reactivation after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Its Association with Central Nervous System Disorders. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13:100–6.
246. De Souza B, de Souza M, Canto C, Zanetti L, Souza M, Santos A, et al. Risk factors for HHV-6 reactivation in allogeneic HSCT recipients. 9th International Conference on HHV-6 & 7. Boston, USA; 2015.
247. Ogata M, Satou T, Inoue Y, Takano K, Ikebe T, Ando T, et al. Foscarnet against human herpesvirus (HHV)-6 reactivation after allo-SCT: breakthrough HHV-6 encephalitis following antiviral prophylaxis. *Bone Marrow Transplant.* 2013 Mar;48(2):257–64.
248. Sashihara J, Tanaka-Taya K, Tanaka S, Amo K, Miyagawa H, Hosoi G, et al. High incidence of human herpesvirus 6 infection with a high viral load in cord blood stem cell transplant recipients. *Blood.* 2002 Sep 15;100(6):2005–11.

249. Noguchi T, Mihara F, Yoshiura T, Togao O, Atsumi K, Matsuura T, et al. MR imaging of human herpesvirus-6 encephalopathy after hematopoietic stem cell transplantation in adults. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(10):2191–5.
250. Inazawa N, Hori T, Yamamoto M, Hatakeyama N, Yoto Y, Nojima M, et al. HHV-6 encephalitis may complicate the early phase after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Detection by qualitative multiplex PCR and subsequent quantitative real-time PCR. *J Med Virol*. 2015 Aug 4;
251. Ward KN, Leong HN, Nacheva EP, Howard J, Atkinson CE, Davies NWS, et al. Human herpesvirus 6 chromosomal integration in immunocompetent patients results in high levels of viral DNA in blood, sera, and hair follicles. *J Clin Microbiol*. 2006 Apr;44(4):1571–4.
252. Zerr DM, Corey L, Kim HW, Huang M-L, Nguy L, Boeckh M. Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 1;40(7):932–40.
253. Chan PK, Peiris JS, Yuen KY, Liang RH, Lau YL, Chen FE, et al. Human herpesvirus-6 and human herpesvirus-7 infections in bone marrow transplant recipients. *J Med Virol*. 1997 Nov;53(3):295–305.
254. Wang FZ, Dahl H, Linde A, Brytting M, Ehrnst A, Ljungman P. Lymphotropic herpesviruses in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 1996 Nov 1;88(9):3615–20.
255. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011 Apr 9;377(9773):1264–75.
256. Boeckh M. The Challenge of Respiratory Virus Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Br J Haematol*. 2008;143(4):455–67.
257. Chemaly RF, Ghosh S, Bodey GP, Rohatgi N, Safdar A, Keating MJ, et al. Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85(5):278–87.
258. Hirsch HH, Martino R, Ward KN, Boeckh M, Einsele H, Ljungman P. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Infect Dis [Internet]*. 2013 Jan [cited 2015 Oct 29];56(2):258–66. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3526251&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
259. Ohrmalm L, Wong M, Rotzén-Östlund M, Norbeck O, Broliden K, Tolfvenstam T. Flocked nasal swab versus nasopharyngeal aspirate for detection of respiratory tract viruses in immunocompromised adults: a matched comparative study. *BMC Infect Dis*. BioMed Central Ltd; 2010;10(1):340.
260. Kuypers J, Campbell AP, Cent A, Corey L, Boeckh M. Comparison of conventional and molecular detection of respiratory viruses in hematopoietic cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2009 Aug;11(4):298–303.

261. Kassis C, Champlin RE, Hachem RY, Hosing C, Tarrand JJ, Perego CA, et al. Detection and control of a nosocomial respiratory syncytial virus outbreak in a stem cell transplantation unit: the role of palivizumab. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Sep;16(9):1265–71.
262. Van Kraaij MGJ, van Elden LJR, van Loon AM, Hendriksen KAW, Laterveer L, Dekker AW, et al. Frequent detection of respiratory viruses in adult recipients of stem cell transplants with the use of real-time polymerase chain reaction, compared with viral culture. *Clin Infect Dis*. 2005 Mar 1;40(5):662–9.
263. Salez N, Vabret A, Leruez-Ville M, Andreoletti L, Carrat F, Renois F, et al. Evaluation of Four Commercial Multiplex Molecular Tests for the Diagnosis of Acute Respiratory Infections. *PLoS One*. Public Library of Science; 2015 Jan;10(6):e0130378.
264. Pillet S, Lardeux M, Dina J, Grattard F, Verhoeven P, Le Goff J, et al. Comparative evaluation of six commercialized multiplex PCR kits for the diagnosis of respiratory infections. *PLoS One*. Public Library of Science; 2013 Jan;8(8):e72174.
265. Haiduven D. Nosocomial aspergillosis and building construction. *Med Mycol*. 2009 Jan;47 Suppl 1:S210–6.
266. Neofytos D, Treadway S, Ostrander D, Alonso CD, Dierberg KL, Nussenblatt V, et al. Epidemiology, outcomes, and mortality predictors of invasive mold infections among transplant recipients: a 10-year, single-center experience. *Transpl Infect Dis*. 2013 Jun;15(3):233–42.
267. Hsu JL, Ruoss SJ, Bower ND, Lin M, Holodniy M, Stevens DA. Diagnosing invasive fungal disease in critically ill patients. *Crit Rev Microbiol*. 2011 Nov;37(4):277–312.
268. Alexander BD, Pfaller MA. Contemporary Tools for the Diagnosis and Management of Invasive Mycoses. *Clin Infect Dis*. 2006 Aug;43(Supplement 1):S15–27.
269. Ostrosky-Zeichner L. Invasive mycoses: diagnostic challenges. *Am J Med*. 2012 Jan;125(1 Suppl):S14–24.
270. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) C. *Clin Infect Dis*. 2008 Jun;46(12):1813–21.
271. Lai CC, Hsu HL, Lee LN, Hsueh PR. Assessment of Platelia Aspergillus enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2007 Apr;40(2):148–53.
272. Zou M, Tang L, Zhao S, Zhao Z, Chen L, Chen P, et al. Systematic review and meta-analysis of detecting galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing invasive aspergillosis. *PLoS One*. Public Library of Science; 2012 Jan;7(8):e43347.
273. Nucci M, Nouér SA, Graziutti M, Kumar NS, Barlogie B, Anaissie E. Probable invasive aspergillosis without prespecified radiologic findings: proposal for inclusion of a new category of aspergillosis and implications for studying novel therapies. *Clin Infect Dis*. 2010;51(11):1273–80.

274. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh TJ. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis.* 2004 Aug 1;190(3):641–9.
275. Maertens J, Maertens V, Theunissen K, Meersseman W, Meersseman P, Meers S, et al. Bronchoalveolar lavage fluid galactomannan for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic diseases. *Clin Infect Dis.* 2009 Dec 1;49(11):1688–93.
276. Husain S, Paterson DL, Studer SM, Crespo M, Pilewski J, Durkin M, et al. Aspergillus galactomannan antigen in the bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Transplantation.* 2007 May;83(10):1330–6.
277. Miyazaki T, Kohno S, Mitsutake K, Maesaki S, Tanaka K, Ishikawa N, et al. Plasma (1-->3)-beta-D-glucan and fungal antigenemia in patients with candidemia, aspergillosis, and cryptococcosis. *J Clin Microbiol.* 1995 Dec;33(12):3115–8.
278. Mori T, Ikemoto H, Matsumura M, Yoshida M, Inada K, Endo S, et al. Evaluation of plasma (1-->3)-beta-D-glucan measurement by the kinetic turbidimetric Limulus test, for the clinical diagnosis of mycotic infections. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1997 Jul;35(7):553–60.
279. Obayashi T, Negishi K, Suzuki T, Funata N. Reappraisal of the serum (1-->3)-beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections--a study based on autopsy cases from 6 years. *Clin Infect Dis.* 2008 Jun 15;46(12):1864–70.
280. Hachem RY, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, Jiang Y, Reitzel R, Raad I. Utility of galactomannan enzyme immunoassay and (1,3) beta-D-glucan in diagnosis of invasive fungal infections: low sensitivity for *Aspergillus fumigatus* infection in hematologic malignancy patients. *J Clin Microbiol.* 2009 Jan;47(1):129–33.
281. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, Vazquez J, Pappas PG, Saeki F, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1-->3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis.* 2005 Sep 1;41(5):654–9.
282. Pazos C, Pontón J, Del Palacio A. Contribution of (1->3)-beta-D-glucan chromogenic assay to diagnosis and therapeutic monitoring of invasive aspergillosis in neutropenic adult patients: a comparison with serial screening for circulating galactomannan. *J Clin Microbiol.* 2005 Jan;43(1):299–305.
283. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, Kantarjian H, Saeki F, Ridge RJ, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis.* 2004 Jul 15;39(2):199–205.
284. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) C. *Clin Infect Dis.* 2008 Jun 15;46(12):1813–21.

285. Tasaka S, Kobayashi S, Yagi K, Asami T, Namkoong H, Yamasawa W, et al. Serum (1 → 3) β-D-glucan assay for discrimination between *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and colonization. *J Infect Chemother*. 2014 Nov;20(11):678–81.
286. Damiani C, Gal S Le, Costa C Da, Virmaux M, Nevez G, Totet A. Combined quantification of pulmonary pneumocystis jirovecii DNA and serum (1→3)-β-D-Glucan for differential diagnosis of pneumocystis pneumonia and pneumocystis colonization. *J Clin Microbiol*. 2013;51(10):3380–8.
287. Robert-Gangneux F, Belaz S, Revest M, Tattevin P, Jouneau S, Decaux O, et al. Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in immunocompromised patients by real-time PCR: a 4-year prospective study. *J Clin Microbiol*. 2014 Sep;52(9):3370–6.
288. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Jan;20 Suppl 1:1–55.
289. Mendes RE, Hogan P a, Streit JM, Jones RN, Flamm RK. Zyvox® Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) program: report of linezolid activity over 9 years (2004-12). *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(6):1582–8.
290. Bhatti MM, Boonlayangoor S, Beavis KG, Tesic V. Rapid identification of positive blood cultures by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry using prewarmed agar plates. *J Clin Microbiol*. 2014 Dec;52(12):4334–8.
291. Lagacé-Wiens P. Matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF/MS)-based identification of pathogens from positive blood culture bottles. *Methods Mol Biol*. 2015 Jan;1237:47–55.
292. Mendes ET, Dulle 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.
293. Morgenthaler NG, Kostrzewa M. Rapid identification of pathogens in positive blood culture of patients with sepsis: review and meta-analysis of the performance of the sepsityper kit. *Int J Microbiol*. 2015 Jan 22;2015:827416.
294. Burnham C -a. D, Carroll KC. Diagnosis of *Clostridium difficile* Infection: an Ongoing Conundrum for Clinicians and for Clinical Laboratories. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(3):604–30.
295. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and Treatment of *Clostridium difficile* in Adults. *JAMA*. 2015;313(4):398.
296. Rupp ME. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: APIC, editor. *Association for professional in Infection Control Epidemiology*. 2nd ed. Washington DC: Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc.; 2005.
297. Schlesinger A, Paul M, Gafter-Gvili A, Rubinovitch B, Leibovici L. Infection-control interventions for cancer patients after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. Elsevier Ltd; 2009;9(2):97–107.

298. Steinberg JP, Coffin SE. Improving the central line-associated bloodstream infection surveillance definition: a work in progress. *Infect Control Hosp Epidemiol*. University of Chicago Press Chicago, IL; 2013 Aug 9;34(8):777–9.
299. Steinberg JP, Robichaux C, Tejedor SC, Reyes MD, Jacob JT. Distribution of pathogens in central line-associated bloodstream infections among patients with and without neutropenia following chemotherapy: evidence for a proposed modification to the current surveillance definition. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Mar;34(2):171–5.
300. Marschall J, Mermel LA, Fakhri M, Hadaway L, Kallen A, O’Grady NP, et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Sep;35 Suppl 2:S89–107.
301. See I, Iwamoto M, Allen-Bridson K, Horan T, Magill SS, Thompson ND. Mucosal barrier injury laboratory-confirmed bloodstream infection: results from a field test of a new National Healthcare Safety Network definition. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Aug;34(8):769–76.
302. CDC Centers for Disease Control and Prevention. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. 2015;2015(April):24. Available from: [/nhsn/PDFs/pscManual/17pscNosInfDef_current.pdf](#)
303. Harris AD, McGregor JC, Furuno JP. What infection control interventions should be undertaken to control multidrug-resistant gram-negative bacteria? *Clin Infect Dis*. 2006;43 Suppl 2:S57–61.
304. Tacconelli E, Cataldo M a., Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014. 1-55 p.
305. Garnica M, Maiolino A, Nucci M. Factors associated with bacteremia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Braz J Med Biol Res*. 2009 Mar;42(3):289–93.
306. Johnson LE, D’Agata EMC, Paterson DL, Clarke L, Qureshi ZA, Potoski BA, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia over a 10-year period: multidrug resistance and outcomes in transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2009 Jun;11(3):227–34.
307. Caselli D, Cesaro S, Ziino O, Zanazzo G, Manicone R, Livadiotti S, et al. Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in children undergoing chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2010 Sep;95(9):1612–5.
308. Carattoli A, Fortini D, Galetti R, Garcia-Fernandez A, Nardi G, Orazi D, et al. Isolation of NDM-1-producing *Pseudomonas aeruginosa* sequence type ST235 from a stem cell transplant patient in Italy, May 2013. *Eurosurveillance*. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) - Health Communication Unit; 2013 Nov 14;18(46):20633.
309. Kim SB, Min YH, Cheong J-W, Kim JS, Kim SJ, Ku NS, et al. Incidence and risk factors for carbapenem- and multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Scand J Infect Dis*. 2014 Mar;46(2):81–8.

310. Rizek C, Fu L, Dos Santos LC, Leite G, Ramos J, Rossi F, et al. Characterization of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates, carrying multiple genes coding for this antibiotic resistance. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2014 Jan;13(1):43.
311. Pittet D. Improving compliance with hand hygiene in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2000 Jun [cited 2015 Oct 26];21(6):381–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10879568>
312. Trick WE, Vernon MO, Welbel SF, Demarais P, Hayden MK, Weinstein RA. Multicenter intervention program to increase adherence to hand hygiene recommendations and glove use and to reduce the incidence of antimicrobial resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007 Jan;28(1):42–9.
313. Nouér SA, Nucci M, Anaissie E. Tackling antibiotic resistance in febrile neutropenia: current challenges with and recommendations for managing infections with resistant Gram-negative organisms. *Expert Rev Hematol*. 2015 Oct;8(5):647–58.
314. Taur Y, Xavier JB, Lipuma L, Ubeda C, Goldberg J, Gobourne A, et al. Intestinal Domination and the Risk of Bacteremia in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2012;55(7):905–14.
315. Lisboa LF, Miranda BG, Vieira MB, Dulley FL, Fonseca GG, Guimarães T, et al. Empiric use of linezolid in febrile hematology and hematopoietic stem cell transplantation patients colonized with vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. *Int J Infect Dis*. 2015;33:171–6.
316. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control*. 2007;35(10 Suppl 2):S65–164.
317. Wong MT, Kauffman CA, Standiford HC, Linden P, Fort G, Fuchs HJ, et al. Effective suppression of vancomycin-resistant *Enterococcus* species in asymptomatic gastrointestinal carriers by a novel glycolipodepsipeptide, ramoplanin. *Clin Infect Dis*. 2001 Nov 1;33(9):1476–82.
318. Mondy KE, Shannon W, Mundy LM. Evaluation of zinc bacitracin capsules versus placebo for enteric eradication of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Infect Dis*. 2001 Aug 15;33(4):473–6.
319. Huttner B, Haustein T, Uçkay I, Renzi G, Stewardson A, Schaerr D, et al. Decolonization of intestinal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* with oral colistin and neomycin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Oct;68(10):2375–82.
320. Zuckerman T, Benyamini N, Sprecher H, Fineman R, Finkelstein R, Rowe JM, et al. SCT in patients with carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*: a single center experience with oral gentamicin for the eradication of carrier state. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Sep;46(9):1226–30.
321. Oren I, Sprecher H, Finkelstein R, Hadad S, Neuberger A, Hussein K, et al. Eradication of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* gastrointestinal colonization with nonabsorbable oral antibiotic treatment: A prospective controlled trial. *Am J Infect Control*. 2013 Dec;41(12):1167–72.

322. Lübbert C, Faucheux S, Becker-Rux D, Laudi S, Dürrbeck A, Busch T, et al. Rapid emergence of secondary resistance to gentamicin and colistin following selective digestive decontamination in patients with KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*: a single-centre experience. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2013 Dec [cited 2015 Oct 29];42(6):565–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24100228>
323. Sullivan KM, Dykewicz CA, Longworth DL, Boeckh M, Baden LR, Rubin RH, et al. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and be. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2001 Jan;392–421.
324. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(5):431–55.
325. Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, Barbut F, Tüll P, Gastmeier P, et al. Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(SUPPL. 5):2–20.
326. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Holmes A, et al. Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2006;12(2):211–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16494744>
327. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control* [Internet]. 2007;35(10):S165–93. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196655307007390>
328. Ferguson P, Jordens C, Gilroy N. Patient and family education in HSCT: improving awareness of respiratory virus infection and influenza vaccination. A descriptive study and brief intervention. *Bone Marrow Transplant*. Nature Publishing Group; 2010;45(4):656–61.
329. Who. Global tuberculosis report 2014 (WHO/HTM/TB/2014.08). 2014.
330. WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection [Internet]. 2015. Available from: http://www.who.int/tb/publications/ltbi_document_page/en/
331. Souza M, Perilio L, Santos A, Mamana A, Vilas Boas L, Costa C, et al. INTERFERON GAMMA RELEASE ASSAY VERSUS TUBERCULIN SKIN TEST IN THE DIAGNOSIS OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION IN HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT RECIPIENTS. In: Ruiz MA, Falcão RP, Bordin JO, editors. *Rev Bras Hematol Hemoter*. RS Press Editora; 2012. p. 205.
332. COMITÊ TÉCNICO ASSESSOR DO PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DA TUBERCULOSE. Manual de recomendações para controle da tuberculose no Brasil [Internet]. Brasília, DF; 2011. Available from: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/TB/mat_tec/manuais/MS11_Manual_Recom.pdf
333. Cordonnier C, Martino R, Trabasso P, Held TK, Akan H, Ward MS, et al. Mycobacterial infection: a difficult and late diagnosis in stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2004;38(9):1229–36.

334. Akan H, Arslan O, Akan OA. Tuberculosis in stem cell transplant patients. *J Hosp Infect*. 2006;62(4):421–6.
335. PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DA TUBERCULOSE. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes [Internet]. 2009. Available from: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/tb/mat_tec/tb09_nt_adulto_adol.pdf
336. Coura JR. The main sceneries of Chagas disease transmission. The vectors, blood and oral transmissions - A comprehensive review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015;00(ahead):1–6.
337. Altclas J, Sinagra A, Dictar M, Luna C, Verón MT, De Rissio a M, et al. Chagas disease in bone marrow transplantation: an approach to preemptive therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(2):123–9.
338. Martino R, Maertens J, Bretagne S, Rovira M, Deconinck E, Ullmann a J, et al. Toxoplasmosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2000;31(5):1188–95.
339. De Medeiros BC, de Medeiros CR, Werner B, Loddo G, Pasquini R, Bleggi-Torres LF. Disseminated toxoplasmosis after bone marrow transplantation: report of 9 cases. *Transpl Infect Dis*. 2001;3(1):24–8.
340. Martino R, Bretagne S, Einsele H, Maertens J, Ullmann a J, Parody R, et al. Early detection of *Toxoplasma* infection by molecular monitoring of *Toxoplasma gondii* in peripheral blood samples after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2005;40(1537-6591 (Electronic)):67–78.
341. Martino R, Cordonnier C. Toxoplasmosis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transpl*. 2003;31(7):617–8; author reply 619.
342. Small TN, Leung L, Stiles J, Kiehn TE, Malak S a, O'Reilly RJ, et al. Disseminated toxoplasmosis following T cell-depleted related and unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25(9):969–73.
343. Busemann C, Ribback S, Zimmermann K, Sailer V, Kiefer T, Schmidt C a, et al. Toxoplasmosis after allogeneic stem cell transplantation--a single centre experience. *Ann Hematol*. 2012;91(7):1081–9.
344. Fricker-Hidalgo H, Bulabois C-E, Brenier-Pinchart M-P, Hamidfar R, Garban F, Brion J-P, et al. Diagnosis of toxoplasmosis after allogeneic stem cell transplantation: results of DNA detection and serological techniques. *Clin Infect Dis*. 2009;48(2):e9–15.
345. Machado CM, Macedo MCA, Medeiros RSS, Massumoto C, Silva ACM, Castelli JB, et al. Primary *Pneumocystis carinii* prophylaxis with aerosolized pentamidine after bone marrow transplantation. *Acta Haematologica*. 1998. p. 54–6.
346. Martín-Dávila P, Fortún J, López-Vélez R, Norman F, De Oca MM, Zamarrón P, et al. Transmission of tropical and geographically restricted infections during solid-organ transplantation. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(1):60–96.

347. Reesink HW, Panzer S, Wendel S, Levi JE, Ullum H, Ekblom-Kullberg S, et al. The use of malaria antibody tests in the prevention of transfusion-transmitted malaria. *Vox Sang*. 2010;98(3 PART. 2):468–78.
348. Aregawi M, Cibulskis R, Fergus C, Lynch M, Patouillard E, Szilagyi Z WR on behalf of the WGMP. World malaria report 2014 [Internet]. 2014. Available from: http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/wmr-2014-no-profiles.pdf
349. Lessa MM, Lessa HA, Castro TW, Oliveira A, Scherifer A, Machado P, et al. Mucosal leishmaniasis: Epidemiological and clinical aspects. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2007;73(6):843–7.
350. Cruz I, Morales M a, Noguer I, Alvar J. Leishmania in discarded syringes from intravenous drug users HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. *Lancet*. 2002;359:1124–5.
351. Komitopoulou a., Tzenou T, Baltadakis J, Apostolidis J, Karakasis D, Harhalakis N. Is leishmaniasis an “unusual suspect” of infection in allogeneic transplantation? *Transpl Infect Dis*. 2014;16(6):1012–8.
352. Drexler B, Holbro A. Unexpected bone marrow finding in a patient with pancytopenia after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2014;124(5):678.
353. Antinori S, Gianelli E, Calattini S, Longhi E, Gramiccia M, Corbellino M. Cutaneous leishmaniasis: An increasing threat for travellers. *Clin Microbiol Infect*. European Society of Clinical Infectious Diseases; 2005;11(5):343–6.
354. Clemente WT, Rabello a., Faria LC, Peruhype-Magalhães V, Gomes LI, Da Silva T a M, et al. High prevalence of asymptomatic leishmania spp. infection among liver transplant recipients and donors from an endemic area of Brazil. *Am J Transplant*. 2014;14(1):96–101.
355. Silva AA De, Silva Filho ÁPE, Sesso RDCC, Esmeraldo RDM, Oliveira CMC De, Fernandes PFCBC, et al. Epidemiologic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects of visceral leishmaniasis in renal transplant recipients: experience from thirty cases. *BMC Infect Dis*. 2015;15(1):1–10.
356. Lachaud L, Dereure J, Chabbert E, Reynes J, Mauboussin JM, Oziol E, et al. Optimized PCR using patient blood samples for diagnosis and follow-up of visceral leishmaniasis, with special reference to AIDS patients. *J Clin Microbiol*. 2000;38(1):236–40.
357. Clemente W, Vidal E, Girão E, Ramos ASD, Govedic F, Merino E, et al. Risk factors, clinical features and outcomes of visceral leishmaniasis in solid-organ transplant recipients: a retrospective multicenter case-control study. *Clin Microbiol Infect*. Elsevier; 2015;21(1):89–95.
358. Ljungman P. Vaccination after hematopoietic stem cell transplantation. In: Plotkin, Orenstein, Offit, editors. *Vaccine*. 5th ed. Saunders Elsevier; 2008. p. 1403–16.
359. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. Nature Publishing Group; 2009;44(8):521–6. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/bmt.2009.263>

360. Machado CM, Gonçalves FB, Pannuti CS, Dulley FL, De Souza V a UF. Measles in bone marrow transplant recipients during an outbreak in São Paulo, Brazil. *Blood*. 2002;99(1):83–7.
361. Machado CM. Reimmunization after hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Vaccines*. 2005;4(2):219–28.
362. Ljungman P, Small TN. Update to Vaccination Guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant. American Society for Blood and Marrow Transplantation*; 2010;16(11):1608–9.
363. Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, Maertens J, Selleslag D, Sundaraiyer V, et al. Immunogenicity, Safety, and Tolerability of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Followed by 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Aged \geq 2 Years: An Open-Label Study. *Clin Infect Dis*. 2015;1–11.
364. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, Ribaud P, De La Camara R, Martino R, et al. Randomized Study of Early versus Late Immunization with Pneumococcal Conjugate Vaccine after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2009;48(10):1392–401.
365. De Roux A, Schmöele-Thoma B, Siber GR, Hackell JG, Kuhnke a., Ahlers N, et al. Comparison of Pneumococcal Conjugate Polysaccharide and Free Polysaccharide Vaccines in Elderly Adults: Conjugate Vaccine Elicits Improved Antibacterial Immune Responses and Immunological Memory. *Clin Infect Dis*. 2008;46(7):1015–23.
366. Majhail NS. Optimizing Quality and Efficiency of Healthcare Delivery in Hematopoietic Cell Transplantation. *Curr Hematol Malig Rep*. 2015;10(3):199–204.
367. Bevans M, Tierney DK, Bruch C, Burgunder M, Castro K, Ford R, et al. Hematopoietic stem cell transplantation nursing: a practice variation study. *Oncol Nurs Forum* [Internet]. 2009 Nov;36(6):E317–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19887345>
368. Van Dalen EC, Mank A, Leclercq E, Mulder RL, Davies M, Kersten MJ, et al. Low bacterial diet versus control diet to prevent infection in cancer patients treated with chemotherapy causing episodes of neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD006247.
369. Daniels NA. *Vibrio vulnificus* Oysters: Pearls and Perils. *Clin Infect Dis*. 2011 Mar;52(6):788–92.
370. Shikanai-Yasuda MA, Carvalho NB. Oral transmission of chagas disease. *Clin Infect Dis*. 2012;54(6):845–52.
371. Dhama K, Karthik K, Tiwari R, Shabbir MZ, Barbuddhe S, Malik SVS, et al. Listeriosis in animals, its public health significance (food-borne zoonosis) and advances in diagnosis and control: a comprehensive review. *Vet Q*. 2015 Jun;1–25.
372. Cetesb 2000. *Microbiologia ambiental (Norma Técnica L5.)*, São Paulo.
373. CDC facts: *Cryptosporidium*. disponível em: http://www.cdc.gov/parasites/crypto/gen_info/prevent_ic.html acessado em 04/08/2015.
374. Meireles MV. *Cryptosporidium* infection in Brazil: implications for veterinary medicine and public health. *Rev Bras Parasitol Veterinária*. 2010 Dec;19(4):197–204.

375. Lima E de C, Stamford TLM. *Cryptosporidium* spp. no ambiente aquático: aspectos relevantes da disseminação e diagnóstico. *Cien Saude Colet*. 2003;8(3):791–800.
376. ANVISA - Cartilha sobre Boas Práticas para Serviços de Alimentação Resolução-RDC nº 216/2004. Brasília, 3a Edição.
377. Stull JW, Peregrine AS, Sargeant JM, Weese J. Pet husbandry and infection control practices related to zoonotic disease risks in Ontario, Canada. *BMC Public Health*. 2013;13(1):520.
378. Stull JW, Peregrine AS, Sargeant JM, Weese J. Household knowledge, attitudes and practices related to pet contact and associated zoonoses in Ontario, Canada. *BMC Public Health*. 2012;12(1):553.
379. Brodie SJ, Biley FC, Shewring M. An exploration of the potential risks associated with using pet therapy in healthcare settings. *J Clin Nurs*. 2002 Jul;11(4):444–56.
380. Angulo FJ, Glaser CA, Juranek DD, Lappin MR, Regnery RL. Caring for pets of immunocompromised persons. *J Am Vet Med Assoc*. 1994 Dec;205(12):1711–8.
381. Kotton CN. Zoonoses in solid-organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007 Mar;44(6):857–66.
382. Esch KJ, Petersen CA. Transmission and Epidemiology of Zoonotic Protozoal Diseases of Companion Animals. *Clin Microbiol Rev*. 2013 Jan;26(1):58–85.
383. Ko G, Thompson KM, Nardell EA. Estimation of tuberculosis risk on a commercial airliner. *Risk Anal An Off Publ Soc Risk Anal*. 2004 Apr;24(2):379–88.
384. Wagner BG, Coburn BJ, Blower S. Calculating the potential for within-flight transmission of influenza A (H1N1). *BMC Med*. 2009;7(1):81.
385. Bert F, Scaioli G, Gualano MR, Passi S, Specchia ML, Cadeddu C, et al. Norovirus Outbreaks on Commercial Cruise Ships: A Systematic Review and New Targets for the Public Health Agenda. *Food Environ Virol*. 2014 Jun;6(2):67–74.
386. Hales CM, Harpaz R, Ortega-Sanchez I, Bialek SR, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on recommendations for use of herpes zoster vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014 Aug;63(33):729–31.
387. Thomas RE, Lorenzetti DL, Spragins W, Jackson D, Williamson T. Active and passive surveillance of yellow fever vaccine 17D or 17DD-associated serious adverse events: Systematic review. *Vaccine*. 2011 Jun;29(28):4544–55.
388. Azevedo LS, Lasmar EP, Contieri FLC, Boin I, Percegon L, Saber LTS, et al. Yellow fever vaccination in organ transplanted patients: is it safe? A multicenter study. *Transpl Infect Dis*. 2012 Jun;14(3):237–41.
389. O’Grady NP, Alexander M, Burns L a, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control*. 2011;39(4):S1–34.

390. Carraro F, Cicalese MP, Cesaro S, De Santis R, Zanazzo G, Tornesello A, et al. Guidelines for the use of long-term central venous catheter in children with hemato-oncological disorders. On behalf of supportive therapy working group of Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Ann Hematol.* 2013 Oct;92(10):1405–12.
391. Varon AG, Nouer SA, Barreiros G, Trope BM, Magalhães F, Akiti T, et al. Superficial skin lesions positive for *Fusarium* are associated with subsequent development of invasive fusariosis. *J Infect.* 2014 Jan;68(1):85–9.
392. Sehulster L, Chinn RYW. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep.* 2003 Jun 6;52(RR-10):1–42.
393. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R, CDC, et al. Guidelines for preventing health-care--associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports / Centers Dis Control.* 2004 Mar;53(RR-3):1–36.
394. Segurança do Paciente em Serviços de Saúde: Higienização das Mãos / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2009.
395. Pittet D, Allegranzi B, Boyce J. The World Health Organization Guidelines on Hand Hygiene in Health Care and Their Consensus Recommendations. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009 Jul;30(7):611–22.
396. Emprego M do T e. Norma Regulamentadora N32. 2005.
397. Raad I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infections : advances in diagnosis , prevention , and management. *Lancet Infect Dis.* 2007;Oct; 7(10):645–57.