UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

LIVIA MARIA GARBIN

Medidas utilizadas na prevenção de infecções em transplante
de células-tronco hematopoéticas: evidências para a prática

Ribeirão Preto
2010

LIVIA MARIA GARBIN

Medidas utilizadas na prevenção de infecções em transplante de
células-tronco hematopoéticas: evidências para a prática

Dissertação apresentada à Escola de
Enfermagem de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências, Programa de
Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental.

Área de concentração: Enfermagem
Fundamental

Linha de Pesquisa: Processo de cuidar do
adulto com doenças agudas e crônico-
degenerativas.

Orientador: Prof^a Dr^a Emília Campos de
Carvalho

Ribeirão Preto
2010

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTES TRABALHOS, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Catálogo da Publicação
Serviço de Documentação de Enfermagem
Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo

FICHA CATALOGRÁFICA

Garbin, Livia Maria.

Medidas utilizadas na prevenção de infecções em transplante de células-tronco hematopoéticas: evidências para a prática. Ribeirão Preto, 2010.

163f. : il.

Dissertação de mestrado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Área de Concentração: Enfermagem Fundamental.

Orientador: Carvalho. Emília Campos.

1. Transplante de células-tronco hematopoéticas. 2. Infecção. 3. Filtração do ar. 4. Isolamento de pacientes. 5. Máscaras.

FOLHA DE APROVAÇÃO

GARBIN, Livia Maria

Medidas utilizadas na prevenção de infecções em transplante de células-tronco hematopoéticas: evidências para a prática.

Dissertação apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências, junto ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental.

Aprovado em / /

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedicatória

Ao meu esposo Fabrício, que com seu amor acreditou em meu potencial, sempre me mostrando que sou capaz. Obrigado pela compreensão, apoio e estímulo incansáveis ao longo da elaboração deste trabalho.

Aos meus pais, Edson e Creusa, por terem me dado a vida, pela educação, ensinamentos, apoio e incentivos constantes, por acreditarem e investirem em meus sonhos e me fazerem persistir em meus ideais.

Ao meu irmão, Junior, e a toda minha família, pelo carinho, apoio e admiração que sempre encontrei em vocês.

Agradecimentos

A DEUS, pela força e proteção a mim concedidas ao longo da vida.

À Profª Drª Emília Campos de Carvalho, pela confiança em mim depositada, permitiu que eu desenvolvesse minhas habilidades contribuindo para meu crescimento profissional e pessoal.

À Profª Drª Renata Cristina de Campos Pereira Silveira, pela amizade, atenção, apoio e valiosos ensinamentos dispensados.

À Profª Drª Cristina Maria Galvão, pelas contribuições apresentadas no exame de qualificação para o aprimoramento deste trabalho.

Às amigas Fernanda, Maria Célia e Silvia, pelo apoio, amizade e motivação nesta caminhada.

À Christiane Vasques, pelas contribuições no desenvolvimento desta pesquisa.

Às amigas e colegas de trabalho Andréia, Cheila, Clarissa, Juliana, Karina, Luciana, Luiza, Maria Verônica e Rosicler, pelo carinho, amizade e paciência no convívio diário.

Aos enfermeiros peritos, pela atenção e enriquecedoras sugestões dispensadas na fase de validação do instrumento de coleta de dados.

À equipe de enfermagem da Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (UTMO – HCFMRP), com vocês aprendi o que é ser enfermeiro. Obrigada pelos momentos passados juntos.

À equipe multidisciplinar da UTMO – HCFMRP.

Aos professores, funcionários e alunos da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto – USP.

A todos aqueles que, embora não citados, contribuíram para a elaboração deste trabalho e para minha formação.

RESUMO

Garbin, L.M. **Medidas utilizadas na prevenção de infecções em transplante de células-tronco hematopoéticas: evidências para a prática.** 2010. 163 f. Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) consiste em um procedimento complexo e relacionado à ocorrência de diversas complicações, dentre elas os processos infecciosos decorrentes do longo período de imunossupressão vivenciado após a instituição do regime de condicionamento. Inúmeras medidas têm sido empregadas visando à prevenção e controle de infecções, porém, observam-se divergências em relação à utilização das mesmas; sendo que o emprego da prática baseada em evidências possibilita ao profissional tomar decisões em relação à sua prática fundamentadas em resultados de pesquisas científicas atuais. Esta revisão integrativa da literatura teve como objetivo identificar e avaliar as evidências disponíveis na literatura e publicadas nos últimos 20 anos em relação ao uso de três medidas de prevenção de infecção em pacientes submetidos ao TCTH durante o período de internação: uso de filtros de ar de alta eficiência, isolamento protetor e máscaras. Para a seleção dos artigos foram utilizadas as bases de dados LILACS, PUBMED, CINAHL, EMBASE e a Biblioteca Cochrane. A amostra foi composta por 15 estudos, sendo que apenas um apresentou nível de evidência forte (nível I), dois apresentaram nível de evidência moderado (nível IV e V) e doze consistiram em estudos com evidências fracas (nível VI e VII). Dez estudos abordaram a utilização dos filtros HEPA, sendo recomendado seu emprego para pacientes submetidos ao transplante alogênico durante o período de neutropenia. A necessidade de seu uso para pacientes submetidos ao transplante autólogo ainda é controversa. Nove trabalhos abordaram o uso do isolamento protetor e, embora alguns autores relatem que o emprego do mesmo parece apresentar benefícios quando não se dispõe de filtros HEPA, a utilização desta medida já não é mais indicada tanto pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) quanto pela maioria dos estudos analisados. Em relação à utilização de máscaras por pacientes, profissionais de saúde ou visitantes dentro das unidades de internação para TCTH, não foram encontrados estudos com evidências fortes que justifiquem o seu uso. No entanto, recomenda-se que sejam seguidas as diretrizes dos CDC quanto ao uso de respiradores especiais (como as máscaras N95) pelos pacientes imunocomprometidos submetidos ao TCTH ao deixar a unidade de transplante provida de filtro HEPA quando próximo a ela houver áreas de construção/reforma ou atividades geradoras de poeira. Embora os dados evidenciados auxiliem na tomada de decisão para a implementação da assistência de enfermagem a estes pacientes, verificou-se a necessidade de realização de estudos com nível de evidência forte que comprovem ou refutem a efetividade destas medidas.

Palavras-chave: Transplante de células-tronco hematopoéticas, Transplante de medula óssea, Infecção, Filtração do ar, Isolamento de pacientes, Máscaras, Dispositivos de proteção respiratória.

ABSTRACT

Garbin, L.M. **Infection prevention measures used in hematopoietic stem cell transplantation: evidences for practice.** 2010. 163 f. Master's Thesis – University of São Paulo at Ribeirão Preto, College of Nursing, Ribeirão Preto, 2010.

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a complex procedure related to the occurrence of different complications, including infectious processes deriving from the long period of immunosuppression experienced after the establishment of the conditioning regimen. Countless measures have been used for infection prevention and control, but divergences are observed with regard to their use; evidence-based practice allows professionals to make decisions for practice based on current scientific research results. This integrative literature review aimed to identify and assess evidence available in literature and published in the last 20 years about the use of three infection prevention measures in patients submitted to HSCT during hospitalization: use of high-efficiency air filters, protective isolation and masks. LILACS, PUBMED, CINAHL, EMBASE and the Cochrane Library were used to select the articles. The sample comprised 15 studies, only one of which presented strong evidence (level I), while two presented moderate evidence (levels IV and V) and twelve were studies with weak evidence (levels VI and VII). Ten studies discussed the use of HEPA filters, recommended for patients submitted to allogeneic transplantation during the neutropenia period. It remains controversial whether these filters need to be used for patients submitted to autologous transplant. Nine studies addressed the use of protective isolation and, although some authors report that using this measure can be beneficial when HEPA filters are unavailable, neither the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) nor by most of the studies under analysis indicate it any longer. With regard to the use of masks by patients, health professionals or visitors inside HSCT hospitalization units, no studies with strong evidence were found that justify its use. However, it is recommended that CDC recommendations be followed regarding the use of special respirators (like N95 masks) by immunocompromised patients submitted to HSCT when they leave the transplantation unit with a HEPA filter in case of nearby construction/reform areas or activities that generate dust. Although the evidenced data support decision making with a view to nursing care delivery to these patients, research with strong evidence is needed to prove or reject the efficacy of these measures.

Keywords: Hematopoietic stem cell transplantation, Bone marrow transplantation, Infection, Air filtration, Patient isolation, Masks, Respiratory protective devices.

RESUMEM

Garbin, L.M. **Medidas utilizadas en la prevención de infecciones en trasplante de células-tronco hematopoéticas: evidencias para la práctica.** 2010. 163 f. Disertación (Maestría) – Escuela de Enfermería de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

El trasplante de células-madre hematopoyéticas (TCMH) consiste en un procedimiento complejo y relacionado a la ocurrencia de diversas complicaciones, entre ellas los procesos infecciosos que resulten del largo período de inmunosupresión vivido tras la institución del régimen de condicionamiento. Innúmeras medidas han sido empleadas visando a la prevención y al control de infecciones, pero se observan divergencias respecto a su utilización; siendo que el empleo de la práctica basada en evidencias le posibilita al profesional tomar decisiones con relación a su práctica fundamentadas en resultados de investigaciones científicas actuales. La finalidad de esta revisión integradora de la literatura fue identificar y evaluar las evidencias disponibles en la literatura y publicadas en los últimos 20 años respecto al uso de tres medidas de prevención de infección en pacientes sometidos al TCMH durante el período de hospitalización: uso de filtros de aire de alta eficiencia, aislamiento protector y máscaras. Para la selección de los artículos fueron utilizadas las bases de datos LILACS, PUBMED, CINAHL, EMBASE y la Biblioteca Cochrane. La muestra abarcó a 15 estudios, solamente uno de los cuales mostró nivel de evidencia fuerte (nivel I), dos con nivel de evidencia moderado (nivel IV y V) y doce fueron estudios con evidencias débiles (nivel VI y VII). Diez estudios trataron de la utilización de los filtros HEPA, siendo recomendado su utilización para pacientes submetidos al trasplante alogénico durante el período de neutropenia. La necesidad de su uso para pacientes sometidos al trasplante autólogo todavía es polémica. Nueve trabajos discutieron el uso del aislamiento protector y, aunque algunos autores relaten que su uso parece mostrar beneficios cuanto no se dispone de filtros HEPA, la utilización de esta medida no más es indicada, ni por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), ni por la mayoría de los estudios analizados. Respecto al uso de máscaras por pacientes, profesionales de salud o visitantes en unidades de hospitalización por TCMH, no fueron encontrados estudios con evidencias fuertes que justifiquen su uso. Sin embargo, se recomienda que sean seguidas las recomendaciones de los CDC respecto al uso de respiradores especiales (como las máscaras N95) por los pacientes inmunocomprometidos sometidos al TCMH cuando dejen la unidad de trasplante con filtro HEPA cuando próximo a el existan áreas de construcción/reforma o actividades generadoras de polvo. Aunque los datos evidenciados auxilien en la toma de decisión para la implementación de la atención de enfermería a estos pacientes, se verificó la necesidad de estudios con nivel de evidencia fuerte que comprueben o refuten la efectividad de estas medidas.

Palabras claves: Trasplante de células madre hematopoyéticas, Trasplante de médula ósea, Infección, Filtración del Aire, Aislamiento de pacientes, Máscaras, Dispositivos de Protección respiratoria.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Cruzamentos realizados com descritores controlados e não controlados na base de dados PUBMED. Ribeirão Preto, 2009.....	63
Tabela 2 –	Cruzamentos realizados com descritores controlados e não controlados na base de dados LILACS. Ribeirão Preto, 2009.....	64
Tabela 3 –	Cruzamentos realizados com descritores controlados e não controlados na Biblioteca Cochrane. Ribeirão Preto, 2009.....	65
Tabela 4 –	Cruzamentos realizados com descritores controlados e não controlados na base de dados CINAHL. Ribeirão Preto, 2009.....	66
Tabela 5 –	Cruzamentos realizados com descritores controlados e não controlados na base de dados EMBASE. Ribeirão Preto, 2009.....	67
Tabela 6 –	Distribuição dos estudos encontrados, pré-selecionados e duplicados em relação às bases de dados. Ribeirão Preto, 2009.....	68

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 –	Descrição da estratégia PICO para elaboração da pergunta de pesquisa. Ribeirão Preto, 2009.....	57
Quadro 2 –	Descritores controlados e não-controlados empregados nas buscas de acordo com as bases de dados utilizadas. Ribeirão Preto, 2009.....	60
Quadro 3 –	Distribuição das publicações segundo o motivo de exclusão. Ribeirão Preto, 2009.....	69
Quadro 4 –	Sistema de classificação hierárquico da qualidade da evidência segundo Melnyk e Fineout-Overholt (2005).....	71
Quadro 5 –	Distribuição dos estudos incluídos na revisão integrativa, segundo ano de publicação, país de origem, idioma, periódico e base de dados. Ribeirão Preto, 2009.....	74
Quadro 6 –	Distribuição dos estudos incluídos na revisão integrativa, segundo título, ano de publicação, categoria temática e nível de evidência. Ribeirão Preto, 2009.....	76
Quadro 7 –	Síntese do estudo 01.....	78
Quadro 8 –	Síntese do estudo 02.....	79
Quadro 9 –	Síntese do estudo 03.....	80
Quadro 10 –	Síntese do estudo 04.....	81
Quadro 11 –	Síntese do estudo 05.....	82
Quadro 12 –	Síntese do estudo 06.....	83

Quadro 13 –	Síntese do estudo 07.....	84
Quadro 14 –	Síntese do estudo 08.....	85
Quadro 15 –	Síntese do estudo 09.....	86
Quadro 16 –	Síntese do estudo 10.....	87
Quadro 17 –	Síntese do estudo 11.....	110
Quadro 18 –	Síntese do estudo 12.....	111
Quadro 19 –	Síntese do estudo 13.....	112
Quadro 20 –	Síntese do estudo 14.....	113
Quadro 21 –	Síntese do estudo 15.....	114

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATG	Gamaglobulina anti-timócitos
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CIBMTR	Center for International Bone Marrow Transplant Research
CPH	Célula progenitora hematopoética
CTH	Célula-tronco hematopoética
CVC	Cateter venoso central
DECH	Doença do enxerto contra o hospedeiro
ECN	Estafilococos coagulase negativa
EERP	Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto
G-CSF	Growing colony stimulating factor
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HEPA	High efficiency particulate air
HLA	Human Leukocytes Antigens
ICT	Irradiação corporal total
PBE	Prática Baseada em Evidências
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoéticas
TMO	Transplante de medula óssea
UFC	Unidade formadora de colônia
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1	Apresentação.....	15
2	Introdução.....	18
3	Revisão da literatura.....	22
3.1	Transplante de células-tronco hematopoéticas.....	23
3.2	Imunossupressão e infecção.....	30
3.3	Medidas utilizadas na prevenção e controle de infecções durante a internação para realização do TCTH.....	35
4	Referencial teórico.....	43
5	Objetivo.....	49
6	Procedimento metodológico.....	51
6.1	Método.....	52
6.2	Procedimentos para seleção, análise e apresentação dos artigos incluídos na revisão integrativa.....	56
6.2.1	Questão norteadora da revisão integrativa.....	56
6.2.2	Procedimentos adotados para a busca e seleção dos artigos.....	57
6.2.3	Categorização dos estudos.....	69
6.2.4	Avaliação dos estudos selecionados.....	70
6.2.5	Apresentação da revisão integrativa.....	71
7	Resultados e discussão.....	72
8	Conclusões.....	136
9	Considerações finais.....	139
	Referências.....	142
	Apêndices.....	154
	Anexos.....	159

1. Apresentação

A área de hematologia e hemoterapia é uma especialidade que tem nos despertado interesse desde o terceiro ano de graduação em enfermagem, ocasião em que cursamos a disciplina de Enfermagem Médica e realizamos o estágio em uma unidade onde, dentre outras especialidades, havia pacientes com doenças hematológicas.

Neste momento tivemos nosso primeiro contato com esta especialidade, a qual nos chamou a atenção especialmente pelas suas especificidades, dentre elas os cuidados minuciosos, principalmente em relação ao controle de infecção, pelo fato destes pacientes serem na maioria das vezes imunocomprometidos.

Buscando aperfeiçoar nosso conhecimento nesta área, no último ano de graduação realizamos o estágio supervisionado na Unidade de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP – USP), período no qual pudemos prestar assistência aos pacientes internados nesta unidade para tratamento clínico e também para realização do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) autólogo, o que fez crescer ainda mais nosso interesse pela área.

Em janeiro de 2003, imediatamente após o término da graduação, fomos aprovadas em processo seletivo e ingressamos no curso de especialização, modalidade residência, na área de Hematologia e Hemoterapia, oferecido pela Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EERP – USP), Hemocentro de Ribeirão Preto e HCFMRP – USP.

Durante os primeiros meses do curso, além das atividades teóricas, desenvolvemos atividades assistenciais em diversas especialidades da clínica médica. Ao final do primeiro ano passamos a desenvolver atividades especificamente nos setores especializados em hematologia e hemoterapia, sendo eles o Hemocentro de Ribeirão Preto, Unidade de Transplante de Medula Óssea (TMO), Unidade de Hematologia e Central de Quimioterapia do HCFMRP – USP.

Nestes setores tivemos a oportunidade de desenvolver habilidades técnicas e, principalmente, adquirir conhecimentos específicos que nos embasavam para o planejamento e desenvolvimento de uma assistência de enfermagem especializada e de alta qualidade, assistência esta extremamente requerida em virtude das especificidades desta clientela. Desde então passamos também a participar de eventos científicos envolvendo esta temática.

Ainda, durante a realização do curso de especialização, desenvolvemos um estudo com pacientes hemofílicos atendidos no Hemocentro de Ribeirão Preto que resultou na monografia de conclusão de curso intitulada “Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes portadores de hemofilia” (GARBIN et al., 2007).

Próximo ao término do curso de especialização, fomos aprovadas em concurso público e passamos a atuar como enfermeiras na Unidade de TMO do HCFMRP – USP. Nesta unidade, especializada na realização de transplantes alogênicos para doenças onco-hematológicas e transplantes autólogos para doenças auto-imunes, desenvolvíamos atividades administrativas e assistenciais que englobavam todas as fases do transplante, desde os exames pré-transplante para verificação da viabilidade da realização do procedimento até o acompanhamento pós-transplante tardio.

Em cada uma destas fases do tratamento os pacientes podem apresentar inúmeras complicações que se configuram em situações desafiadores e requerem extrema habilidade e conhecimento da equipe de enfermagem para que seja prestado um cuidado qualificado e livre de danos aos pacientes. Por isso, passamos a estudar e nos aprofundar ainda mais nesta temática, surgindo então inquietações que resultaram na elaboração deste estudo.

Assim, iniciamos o mestrado no Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, durante o qual nos propusemos a investigar as evidências disponíveis na literatura em relação a alguns cuidados de enfermagem relacionados à prevenção de infecções durante a internação para realização do TCTH.

2. Introdução

Como relatado na apresentação, o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) ocorre em diversas fases, sendo que o período no qual o paciente se torna mais vulnerável e propenso ao desenvolvimento de complicações compreende o início do regime de condicionamento até a enxertia das células-tronco hematopoéticas (CTH).

Para a realização do transplante, antes da infusão das CTH, o paciente é submetido ao regime de condicionamento, durante o qual recebe altas doses de quimioterapia combinada ou não à radioterapia, doses estas mielo e imunoablativas, podendo acarretar uma série de complicações, dentre elas forte propensão ao desenvolvimento de infecções pelo fato de passar por um longo período de leucopenia e, sobretudo neutropenia. Além das complicações infecciosas, os receptores podem apresentar outras alterações decorrentes da toxicidade do tratamento instituído. Assim, é necessário que a equipe de enfermagem esteja preparada e habilitada para atender aos receptores de transplante em todas as suas necessidades.

Tanto na unidade de transplante de medula óssea na qual atuamos quanto em outras unidades de TCTH, visando a minimizar as complicações decorrentes da neutropenia, são instituídos protocolos que contemplam intervenções desenvolvidas principalmente pelas equipes médica e de enfermagem voltadas ao controle e à prevenção da infecção hospitalar, ou seja, a proteção dos pacientes até ocorrer a enxertia das CTH, ou após a mesma, no período em que os pacientes submetidos ao TCTH alogênico estiverem recebendo terapia imunossupressora para prevenção da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH).

Em nossa experiência nesta unidade de transplante e, enquanto membros de um grupo que reúne as equipes multidisciplinares de outras três unidades, observamos a necessidade de utilização de diretrizes comuns e baseadas em pesquisas científicas atuais para o planejamento dos cuidados necessários à prevenção de infecção em pacientes hospitalizados para realização do TCTH.

Observamos ainda que alguns procedimentos utilizados eram embasados em pesquisas científicas e recomendados pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC), porém, outros eram realizados levando-se em consideração principalmente opiniões pessoais e as experiências de outros centros de transplante.

Emergiu, então, a preocupação com os cuidados relativos à prevenção e controle de infecções em pacientes submetidos ao TCTH. Muitas são as medidas que podem ser utilizadas, estando relacionadas à prevenção de infecções veiculadas pelo ambiente, infecções cruzadas, provenientes dos alimentos ingeridos e até mesmo aquelas causadas por microrganismos da microbiota endógena.

Dentre as medidas utilizadas, três delas nos causaram maior inquietação, sendo primeiramente a utilização do filtro HEPA (High efficiency particulate air) que visa à prevenção de infecções fúngicas veiculadas pelo ar e é recomendado pelos CDC para receptores de TCTH alogênicos. Observamos que o mesmo também é utilizado em transplantes autólogos e, em contraposição, devido ao seu custo elevado e dificuldade de manutenção, alguns centros aboliram seu uso inclusive para os transplantes alogênicos.

Assim como o filtro HEPA, a recomendação de isolamento protetor tem apresentado divergências. Embora o isolamento inicialmente idealizado, no qual os pacientes eram mantidos em tendas plásticas com cuidados relacionados ao ambiente e contato com pessoas e objetos, tenha sido abolido por não mostrar efeitos positivos na sobrevida, muitos centros ainda mantêm o emprego do isolamento protetor aos pacientes. Porém, mais preocupante do que utilizá-lo, é que temos observado na prática e também em trabalhos publicados que o conjunto de medidas que o compõem atualmente é bastante diverso, podendo ou não incluir isolamento de barreira, uso de quartos individuais, alimentos com baixa carga microbiana, descontaminação do trato gastrointestinal com antibióticos orais não absorvíveis, dentre outras intervenções.

A utilização de máscaras por pacientes, profissionais e/ou visitantes é outro ponto bastante controverso e que em muitas situações tem sido empregada de forma empírica.

Desta forma, frente às divergências que observamos na utilização destas medidas em relação ao transplante alogênico e ao autólogo, sabendo de seu custo e desconforto que podem causar tanto para os pacientes quanto para os profissionais, questionamos a real necessidade de sua utilização

Inicialmente, buscamos na literatura referências que pudessem nos nortear em relação aos procedimentos a serem adotados, porém nos deparamos com uma série de revisões narrativas que se baseavam principalmente nas recomendações dos CDC quanto à prevenção de infecções entre receptores de TCTH alogênicos. Assim, frente à necessidade de buscar na literatura conhecimentos embasados em pesquisas científicas atuais que nortegassem nossa prática clínica em relação aos aspectos apresentados, propusemos a realização do presente estudo.

Ressaltamos ainda que a equipe de enfermagem vem conquistando um espaço cada vez maior na assistência ao paciente submetido ao TCTH, exigindo-se do enfermeiro, no desempenho de suas funções, a elaboração de um plano terapêutico detalhado e sistematizado,

utilizando elementos da literatura específica em TCTH e da metodologia científica. Corroboramos com o pensamento de Anders et al. (2000) quando relatam que, tendo em vista a gravidade do comprometimento orgânico do paciente transplantado e o caráter crítico e instável de suas condições físicas e emocionais, o enfermeiro que atua nesta área deve ter conhecimentos específicos aprofundados para atuar de forma decisiva em todas as fases do tratamento.

3. Revisão da literatura

3.1 Transplante de células-tronco hematopoéticas

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é um procedimento terapêutico que vem sendo amplamente utilizado para o tratamento e controle de doenças até pouco tempo consideradas incuráveis. De acordo com Devine e Demeyer (2003), o TCTH era uma modalidade terapêutica reservada para pacientes com malignidades em estágio final para as quais não existiam outras terapêuticas disponíveis. Porém, atualmente está amplamente difundido como uma alternativa de tratamento para diversos tipos de doenças.

O termo TCTH é preferível ao transplante de medula óssea, uma vez que esta terminologia é mais adequada e tem sido utilizada de forma crescente para se referir ao transplante e descreve a forma atual do procedimento, a qual envolve a utilização de células-tronco hematopoéticas (CTH) originárias da medula óssea, do sangue de cordão umbilical, ou do sangue periférico (DYKEWICKZ, 2001; SARIA; GOSSELIN-ACOMB, 2007). Desta forma, a fim de se manter uma padronização, neste trabalho o termo transplante de células-tronco hematopoéticas será utilizado independentemente de como os autores das referências utilizadas e dos trabalhos analisados fizeram menção a este procedimento.

O transplante tem como objetivo enxertar a célula progenitora hematopoética (CPH) a fim de corrigir um defeito quantitativo ou qualitativo da medula óssea, sendo utilizado no tratamento de doenças hematológicas malignas e não malignas, imunodeficiências, erros inatos de metabolismo e tumores sólidos (PASQUINI, 2001).

As CPH são utilizadas por serem responsáveis pela formação de todas as células maduras presentes no sangue (MENDRONE JUNIOR, 2009), processo denominado hematopoese. Este termo refere-se ao conjunto de todos os processos envolvidos na formação dos diversos tipos de células do sangue a partir das CTH, dentre eles a auto-regeneração das células-tronco, a restrição das células precursoras a uma única linhagem celular e a proliferação e diferenciação das células precursoras em células maduras e funcionais (REGO, 2001).

O TCTH evoluiu significativamente nas últimas décadas, deixando de ser um tratamento experimental para tornar-se uma esperança de cura para algumas doenças onco-hematológicas (BONASSA; SANTANA, 2005). Também tem se destacado como alternativa no tratamento de doenças auto-imunes refratárias à terapia convencional. O procedimento tem sido recomendado por proporcionar efeitos imunossupressores e imunomoduladores (ROSA et al., 2007).

Historicamente, o primeiro relato sobre a utilização de CTH data de 1891, quando foi administrada medula óssea por via oral em pacientes com anemia secundária à leucemia por Brown-Sequard e D'Arsonaval (BONASSA; SANTANA, 2005). Após várias e diferentes tentativas infrutíferas de utilização destas células, transcorreu um período em que os pesquisadores deixaram de investir nessa área, sendo que somente na década de 60 do século passado ocorreu um grande avanço que contribuiu sobremaneira para o sucesso dessa terapêutica, a descoberta e identificação dos antígenos do sistema HLA (Human Leukocytes Antigens).

HLA é a denominação utilizada para se referir aos genes do complexo principal de histocompatibilidade na espécie humana. As moléculas de histocompatibilidade são glicoproteínas presentes na superfície das células. Esses genes têm sido agrupados em três regiões subdivididas em classes I, II e III, sendo que na classe II encontram-se as moléculas de histocompatibilidade envolvidas na reação contra enxertos e na apresentação de peptídeos aos receptores dos linfócitos T. As moléculas de classe I também envolvem *locus* importantes para o transplante (DONADI, 2000). Quando duas pessoas compartilham os mesmos antígenos leucocitários humanos, diz-se que seus tecidos são imunologicamente compatíveis, ou seja, o risco de rejeição após a realização do transplante fica diminuído.

Uma vez identificada e compreendida a questão da histocompatibilidade humana, foi possível a realização do primeiro TCTH alogênico bem sucedido em um paciente que possuía doador com antígeno HLA idêntico, no ano de 1969, pelo médico Edward Donall Thomas e colaboradores. Assim, os primeiros relatos de transplantes bem sucedidos ocorreram neste centro pioneiro que se tornou referência mundial, o Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle Cancer Care Alliance em Seattle nos EUA, incentivando a formação de muitos outros centros (KRASUSKA et al., 2002).

No Brasil, o primeiro TCTH foi realizado no ano de 1979 no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, sendo o primeiro também na América Latina (ORTEGA, 2004). Hoje, o Brasil conta com 52 centros credenciados para a realização de TCTH, concentrados principalmente nas regiões Sul e Sudeste (SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA, 2010), sendo que 39 equipes transplantadoras estavam ativas no ano de 2009 (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 2009),

De acordo com os registros do Center for International Bone and Marrow Transplant Research (CIBMTR) existem hoje no mundo cerca de 400 centros de TCTH em 50 países

(CENTER FOR INTERNATIONAL BONE AND MARROW TRANSPLANT RESEARCH, 2010).

Segundo a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (2009), no ano de 2009 foram realizados no Brasil 590 transplantes alogênicos e 845 transplantes autólogos, totalizando 1435 procedimentos, sendo que aproximadamente 800 deles foram realizados no estado de São Paulo. Ressalta-se que no ano de 1999 foram realizados 556 transplantes no Brasil, sendo evidenciado um crescimento significativo em dez anos.

Os tipos de transplante são classificados de acordo com o doador, sendo denominados singênicos quando o doador é um irmão gêmeo univitelino; alogênicos quando as células são de um doador compatível, aparentado ou não; e autólogo nos casos em que as CTH enxertadas provêm do próprio paciente. As células-tronco podem ser originadas da medula óssea, sangue periférico ou sangue de cordão umbilical (PASQUINI, 2001).

Nos transplantes alogênicos as CTH são obtidas de um doador histocompatível aparentado ou não (BONASSA; SANTANA, 2005). Logo, consiste na infusão, por via endovenosa, de CTH de um doador, em um receptor adequadamente condicionado, ou seja, submetido a um regime quimioterápico, associado ou não à radioterapia, com propriedades mielo e imunoablativas. O transplante haploidêmico é uma modalidade do transplante alogênico, sendo uma das vantagens em relação ao procedimento convencional a não dependência de se encontrar um doador totalmente compatível, uma vez que para sua realização a compatibilidade HLA ocorre numa proporção de 50% entre doador e receptor. O doador pode ser um irmão, os pais ou ainda outras pessoas da família (ORTEGA et al., 2004).

No transplante autólogo as células são obtidas do próprio paciente e reinfundidas após administração de doses potencialmente curativas de quimioterapia, associadas ou não à irradiação corporal total (ICT); porém, há uma limitação na realização do procedimento que consiste na necessidade de que as CTH estejam saudáveis e livres da doença. Deste modo, a coleta deve ser realizada durante o período de remissão da doença no caso de doenças malignas. Esta modalidade de transplante foi relatada como uma alternativa de suporte para pacientes em fase final, sendo que no decorrer da década de 90 do século passado ganhou importância crescente no tratamento de pacientes onco-hematológicos (BONASSA; SANTANA, 2005).

Para a realização dos transplantes singênicos são obtidas CT de um irmão gêmeo idêntico, ou seja, totalmente compatível. Embora a toxicidade e complicações neste tipo de transplante sejam mínimas, os índices de recidiva podem ser superiores aos dos alogênicos possivelmente pela inexistência do efeito enxerto versus leucemia (Graft versus Leukemia -

GVL) causado pela doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) (BONASSA; SANTANA, 2005).

Inicialmente, os procedimentos eram realizados com células provenientes apenas da medula óssea, porém, a partir do início dos anos 80, após descrições de que estas células também poderiam ser encontradas na circulação, o sangue periférico passou a ser utilizado para a realização de transplantes autólogos e alogênicos (MENDRONE JUNIOR, 2009).

Posteriormente, observou-se que as CTH também poderiam ser obtidas do sangue de cordão umbilical (NARDI; AFONSO, 2006). Cabe destacar que a fonte das CTH influencia no comportamento do enxerto e cada uma delas apresenta vantagens e desvantagens (DEVINE; DEMEYER, 2003).

Quando se utiliza como fonte a medula óssea, a coleta deve ser realizada em condições assépticas em centro cirúrgico, com o doador geralmente submetido à anestesia geral. O local preferencial para a coleta são as cristas ilíacas, sendo necessárias de 150 a 300 aspirações para se obter o número necessário de células nucleadas (CD34+), que deve ser no mínimo 2×10^8 células/Kg de peso do receptor (700 a 1500 ml de medula óssea para um adulto).

Em adultos, a concentração destas células no sangue periférico corresponde a 1/10 daquela da medula óssea, sendo que após a infusão de agentes quimioterápicos, associado ou não a fatores estimuladores de crescimento celular, este número pode aumentar cerca de 1000 vezes (NARDI; AFONSO, 2006), viabilizando assim a sua coleta.

No caso dos transplantes autólogos, a mobilização das células para o sangue periférico é obtida por meio da utilização de agentes citostáticos em doses não mieloablativas, combinando-se com a administração de fatores estimuladores de crescimento celular. Nos transplantes alogênicos, a mobilização é realizada apenas com a utilização de fatores de crescimento (Growing Colony Stimulating Factor - G-CSF) (PASQUINI, 2001). Embora estudos evidenciem que a utilização desta fonte de CTH proporciona um enxerto mais rápido, a incidência de DECH nos transplantes alogênicos aumenta, pois com as CTH são coletados e infundidos linfócitos T do doador (DEVINE; DEMEYER, 2003).

Quanto ao uso de sangue de cordão umbilical, embora ocorra uma maior tolerância à incompatibilidade entre doador e receptor, existe a desproporção entre o número de CTH contida na unidade de sangue de cordão e o necessário para reconstituir a hematopoese, o que pode ser um impedimento para sua utilização, uma vez que o número de CTH existentes no sangue de cordão é suficiente apenas para uma criança ou um adulto pequeno (DEVINE; DEMEYER, 2003; PASQUINI, 2001), sendo algumas vezes necessária a utilização de células

provenientes de mais de um cordão umbilical. Estas células são obtidas por meio da aspiração dos vasos da placenta imediatamente após o nascimento do bebê.

Mundialmente, utiliza-se uma padronização para a contagem dos dias relacionados ao transplante e o intuito é identificar rapidamente a fase em que o paciente se encontra e quais são as complicações prováveis em cada período. O dia da infusão das CTH é denominado de dia zero (D0) e os dias que precedem e sucedem são subsequentemente numerados. Assim, o preparo para o TCTH, regime de condicionamento, que ocorre anteriormente à infusão das CTH compreende os D-7 a D-1 (dia menos sete a dia menos um), porém com as inovações no condicionamento o número de dias que antecede o transplante pode ser variado. Após o D0 a contagem passa a ser progressiva, ou seja, D+1 (dia mais um) (SILVEIRA, 2008).

Nestas fases, os cuidados de enfermagem prestados ao paciente submetido ao TCTH podem ser divididos em etapas, a saber: pré-admissão (entrevista, avaliação geral do paciente); admissão (implante do cateter venoso central - CVC); condicionamento (profilaxia bacteriana, viral e fúngica; altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia e antieméticos); transplante (medula óssea, sangue periférico, sangue de cordão umbilical); aplasia (toxicidade do condicionamento, profilaxia e tratamento de infecções, hemoterapia); recuperação do enxerto; alta da unidade (hemograma demonstrando contagem acima de 500 granulócitos/mm³); e alta ambulatorial (acompanhamento ambulatorial e sobrevida) (ORTEGA et al., 2004).

De acordo com Devine e Demeyer (2003), o enfermeiro é uma parte integral na prestação de cuidados tanto ao paciente quanto a família. Além de prestar os cuidados, realizar a contínua avaliação do paciente para identificação de efeitos adversos e fornecer atenção psicossocial, ele também atua como um educador em todas as fases do transplante.

O regime de condicionamento ou preparativo consiste na utilização de altas doses de quimioterapia associada ou não a radioterapia com o intuito de reduzir ou mesmo erradicar a doença de base e provocar imunossupressão grave possibilitando o enxerto (SILVEIRA, 2008). A utilização destes agentes tem três propósitos principais: imunossuprimir o receptor para diminuir o risco de rejeição do enxerto, erradicar células malignas residuais, e preparar o espaço para possibilitar a pega do enxerto (BONASSA; SANTANA, 2005).

Diversos regimes de condicionamento podem ser utilizados tendo em vista o alcance do melhor efeito de acordo com as numerosas situações clínicas pré-transplante, sendo que as doses utilizadas seriam habitualmente letais se não houvesse a infusão posterior das CTH. De acordo com os agentes utilizados, os efeitos tóxicos podem ser de gravidade variada. Ocorre aplasia da medula óssea e o sistema imunológico atrofia-se, levando a um estado de

fragilidade imune cuja recuperação se faz com a pega do enxerto, porém esta recuperação ocorre de forma setorial e em diferentes fases (PASQUINI, 2001).

As terapias mieloablativas são necessárias aos pacientes que apresentam alguma doença maligna confinada à medula óssea. Elas destroem não somente as células malignas, mas também as CTH, de forma que os pacientes não poderiam sobreviver sem receber alguma fonte de CTH para a recuperação hematológica (DEVINE; DEMEYER, 2003).

Porém, o avanço na compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos no transplante tem permitido a utilização de regimes de condicionamento com menor toxicidade. Estes regimes, chamados de condicionamento de intensidade reduzida ou não mieloablativos, apresentam efeitos tóxicos expressivamente menores do que os regimes de condicionamento convencionais, porém sem comprometer o efeito do enxerto contra a neoplasia ou aumentar as complicações tardias (SILVEIRA, 2008).

Os regimes de intensidade reduzida não são projetados para erradicar totalmente a malignidade, mas para provocar imunossupressão suficiente para garantir o enxerto do doador (DEVINE; DEMEYER, 2003). Assim, eles têm o potencial de reduzir a morbidade e mortalidade associadas aos regimes mieloablativos (CUTLER; BALLEEN, 2009; MACKALL et al., 2009), além de permitir um efeito enxerto versus leucemia imunologicamente mediado em pacientes mais velhos que antes eram inelegíveis para a realização do procedimento devido à idade e presença de comorbidades (PATIL et al., 2009).

Depois de instituído o regime de condicionamento, no D0 é feita a infusão das CTH. Durante a infusão, realizada através de CVC, é possível que ocorram reações transfusionais (quando são infundidas células recém coletadas) e/ou reações adversas (ocasionadas pela presença do dimetilsulfóxido, substância utilizada na criopreservação das células). Estudo retrospectivo realizado por Curcioli e Carvalho (2010) evidenciou a ocorrência de reações transfusionais em 6,38% das infusões de células alogênicas. Já as reações adversas apresentaram incidência de 21,27% entre os transplantes alogênicos, 73,68% entre os autólogos e 40% entre os transplantes haploidênticos realizados no período.

Após o regime de condicionamento e infusão das CTH, aguarda-se a enxertia medular. Neste período, os cuidados relativos à imunossupressão e conseqüente controle de infecção são imprescindíveis para o sucesso do tratamento com o mínimo de danos (SCHLESINGER et al., 2009; SILVEIRA, 2005).

A enxertia da medula óssea ou pega do enxerto ocorre em mais de 95% dos pacientes e a rejeição raramente é observada. Porém, em decorrência dos agentes utilizados no regime de condicionamento, ocorre toxicidade em órgãos como o tubo digestivo, fígado, pulmão,

coração e outros menos freqüentemente. Alterações hepáticas graves como a síndrome obstrutiva sinusoidal e as infecções são as causas mais comuns de óbito precoce no transplante (PASQUINI, 2001).

Após a enxertia medular, a principal preocupação, nos transplantes alogênicos, é a ocorrência de DECH, que se apresenta de forma aguda nos primeiros meses e na forma crônica três meses após o TCTH. Esta preocupação pauta-se no fato de que, juntamente com as células progenitoras infundidas, são infundidos também linfócitos T do doador que podem desencadear a DECH, além de ocorrer transferência passiva de anticorpos do doador. Tais características exigem a administração precoce de drogas imunossupressoras para prevenção e tratamento da DECH, o que aumenta ainda mais o risco de infecções, especialmente aquelas decorrentes da imunossupressão (NUCCI; MAIOLINO, 2000).

Assim, um dos pontos cruciais para o sucesso do TCTH é o grau de compatibilidade entre doador e receptor em relação aos antígenos do complexo principal de histocompatibilidade. A identidade HLA minimiza a incidência de rejeição e de DECH, uma vez que existe correlação entre a incidência de rejeição e o grau de compatibilidade (MACKALL et al., 2009; PASQUINI, 2001).

Outra preocupação após o transplante é a recaída da doença de base, sendo que sua incidência está diretamente relacionada ao estadio da doença no momento do TCTH, sendo mais freqüente nos estadios mais avançados. Ao utilizar doadores alternativos, que incluem os não-aparentados e aparentados com alguma incompatibilidade HLA, as complicações são mais freqüentes e graves, aumentando o índice de mortalidade relacionada ao procedimento (PASQUINI, 2001).

3.2 Imunossupressão e infecção

O TCTH é considerado um procedimento de risco devido às complicações, cuja frequência depende do tipo de transplante efetuado, bem como da idade e condição clínica subjacente do indivíduo. Assim, em cada uma de suas fases, cuidados específicos e especializados são necessários a fim de minimizá-las ou evitá-las.

Na fase pós TCTH o paciente permanece com mielossupressão induzida pela toxicidade do regime de condicionamento instituído e a equipe de enfermagem deve estar atenta para as complicações agudas potenciais próprias deste período, tais como: toxicidade gastrointestinal, síndrome obstrutiva sinusoidal, complicações hemorrágicas, renais, pulmonares, neurológicas, cardíacas e infecciosas (SILVEIRA, 2008), de forma que os cuidados de enfermagem durante a fase de condicionamento devem incluir a prevenção, reconhecimento precoce e manejo rápido de toxicidades relacionadas ao tratamento (SARIA; GOSSELIN-ACOMB, 2007).

Dentre as complicações destacam-se as infecções, que podem ocorrer em qualquer tipo ou fase do transplante, e ser causadas por diferentes agentes etiológicos.

O regime de condicionamento é selecionado baseado na atividade específica prevista do tumor, doença de base e transplante selecionado. No transplante autólogo a dose de quimioterapia moderada irá erradicar o tumor. Já no transplante alogênico a alta dose de quimioterapia objetiva erradicar a doença residual, bem como causar imunossupressão até que as novas células estejam enxertadas (DEVINE; DEMEYER, 2003).

O condicionamento utilizado nos transplantes autólogos não provoca imunoablação, porém a mieloablação acontece assim como nos transplantes alogênicos. A imunoablação e mieloablação em conjunto produzem pancitopenia hematopoética e imunocitopenia, o que leva à ocorrência de infecções oportunistas frequentes e graves, as quais comprometem seriamente os resultados dos transplantes (VOLTARELLI; STRACIERI, 2000).

Esta suscetibilidade aumentada ao desenvolvimento de processos infecciosos na fase inicial de aplasia é decorrente, principalmente, da neutropenia (PEAKMAN; VERGANI, 1999). A leucopenia geralmente é causada pela queda dos neutrófilos associada ou não à diminuição de eosinófilos e basófilos, sendo raramente causada pela linfocitopenia. Tendo em vista que os neutrófilos têm como função principal a fagocitose e constituem a primeira linha de defesa do corpo contra a infecção, o total absoluto de neutrófilos é mais importante que o

total de leucócitos na avaliação do potencial de um indivíduo para resistir à infecção (REHEIS, 1985).

Depois de serem produzidos e liberados para a circulação, os granulócitos apresentam tempo de meia-vida de quatro a oito horas no sangue circulante, e de quatro a cinco dias nos tecidos. Deste modo, dois dias após a medula óssea parar de produzir leucócitos, podem aparecer úlceras na boca ou no cólon, e o paciente pode apresentar alguma forma de infecção respiratória grave. Isto ocorre uma vez que o corpo humano vive em simbiose com bactérias presentes em mucosas como as da boca, trato gastrintestinal e vias respiratórias, e qualquer diminuição no número de leucócitos possibilita a invasão dos tecidos pelas bactérias da microbiota do próprio paciente. Estes agentes infecciosos têm o potencial de invadir tecidos próximos e o sangue, podendo a morte sobrevir em menos de sete dias se não for instituído tratamento imediato (GUYTON, 1998).

Além disso, a terapia imunossupressora utilizada para prevenção ou tratamento da DECH nos transplantes alogênicos também causa uma suscetibilidade aumentada destes pacientes ao desenvolvimento de infecções severas, especialmente aquelas decorrentes da supressão da imunidade celular (NUCCI; MAIOLINO, 2000; SARIA; GOSSELIN-ACOMB, 2007; SOUBANI, 2006). Os pacientes que recebem transplantes autólogos são comparáveis aos pacientes com leucemia aguda que recebem terapia citotóxica intensa com conseqüente granulocitopenia e lesões da mucosa oral, sendo que algumas complicações imunológicas inerentes aos transplantes alogênicos podem não ser um grande problema nos transplantes autólogos por não ser requerida imunossupressão contra a DECH (DEKKER; VERDONCK; ROZENBERG-ARSKA, 1994).

Desta forma, em virtude das diferenças em relação à doença de base, regimes de condicionamento e terapia imunossupressora para prevenção ou tratamento da DECH, existem diferenças quando se analisam as tendências infecciosas nos dois tipos de transplante, sendo o transplante autólogo com CTH do sangue periférico e o transplante alogênico com doador não aparentado as duas situações com o menor e o maior risco de infecção, respectivamente. Porém, depois de instituído o tratamento com quimioterapia ou radioterapia, o sistema imunológico é afetado como um todo, e essas diferenças atenuam-se ou desaparecem. Após o transplante, as principais diferenças na incidência de infecções situam-se no fato de o tempo de pega do enxerto ser diferente (mais rápida no transplante autólogo, especialmente se a fonte de CT for o sangue periférico, com conseqüente duração menor da neutropenia), e também em relação ao fato de no transplante alogênico serem administrados imunossupressores (NUCCI; MAIOLINO, 2000).

A recuperação do sistema imunológico se faz com a pega do enxerto, porém este processo de recuperação é demorado. Desta forma, a imunodeficiência observada neste período pode levar a alta incidência de infecção e considerável taxa de morbidade e mortalidade.

No período inicial de neutropenia, fase de interesse neste estudo, o paciente tem o risco de desenvolver bacteremias principalmente por enterobactérias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus* sp. do grupo *viridans* e estafilococos coagulase negativa (ECN), germes estes que respondem por mais de 90% das bacteremias em transplantados de medula óssea (BRENNER, 2001; NUCCI; MAIOLINO, 2000; SARIA; GOSSELIN-ACOMB, 2007; SOUBANI, 2006).

As infecções bacterianas são a principal causa de infecção severa nestes pacientes, sendo os principais fatores de risco para sua ocorrência a neutropenia, mucosite, quebra de integridade da pele, problemas gastrointestinais e presença de CVC. As infecções bacterianas severas geralmente se apresentam como pneumonia, bacteremia ou choque séptico (SOUBANI, 2006), sendo mais comuns durante a fase de neutropenia (SARIA; GOSSELIN-ACOMB, 2007). As infecções por bactérias gram-negativas, em geral, se originam do trato gastrointestinal, já os ECN têm como porta de entrada predominante os CVC. A bacteremia por *Streptococcus* se origina da orofaringe e os pacientes, quase que invariavelmente, apresentam mucosite que com frequência se complica por reativação do herpes simples, facilitando assim a entrada de estreptococos (NUCCI; MAIOLINO, 2000).

Dentre os agentes causadores de infecções fúngicas, as espécies de *Candida* são responsáveis pela maioria das fungemias, sendo a aspergilose a segunda infecção fúngica mais comum. Estes agentes também são responsáveis pela ocorrência de pneumonia nosocomial, aspergilose pulmonar invasiva e sinusite por *Aspergillus*. Outros fungos que podem causar infecções nesta população são as espécies de *Candida*, *Mucor*, *Fusarium* sp. e *Trichosporon* sp. Ressalta-se que os pulmões são o sítio primário de infecção por *Aspergillus*, podendo levar a pneumonia grave com invasão vascular, necrose e hemorragia (BRENNER, 2001; JOHNSON et al., 2000; NUCCI; MAIOLINO, 2000; SOUBANI, 2006). A maioria destes agentes é adquirida por meio da inalação através do sistema respiratório, mas infecções por espécies de *Candida* geralmente são precedidas pela colonização inofensiva do trato gastrointestinal, pele e mucosa (JOHNSON et al., 2000).

Estes pacientes têm um grande risco de desenvolver infecções fúngicas sistêmicas especialmente quando fatores ambientais aumentam a presença de fungos e esporos de fungos no ar (JOHNSON et al., 2000). A aspergilose invasiva tem ocorrência bimodal entre pacientes

submetidos ao transplante alogênico. Seu primeiro pico acontece durante ou logo após o período de neutropenia, e o segundo depois do D +100, quando o paciente pode desenvolver DECH crônica. Entre os transplantes autólogos a aspergilose ocorre apenas no período de neutropenia. Destaca-se que vários surtos de infecção nosocomial foram descritos, especialmente em unidades que não dispõem de filtragem de ar de alta eficiência (NUCCI; MAIOLINO, 2000).

O maior obstáculo para o sucesso do tratamento de aspergilose invasiva é a dificuldade em estabelecer o diagnóstico precocemente (HAHN et al., 2002), sendo que o diagnóstico e tratamento insatisfatórios podem resultar em uma mortalidade superior a 50% em pacientes imunocomprometidos (OREN et al., 2001).

No que diz respeito às infecções virais, elas podem ocorrer em qualquer fase pós-transplante, ser causadas por reativação endógena (herpes simples e zoster, citomegalovírus, adenovírus e vírus Epstein-Barr), transmissão através da medula óssea ou transfusões de sangue (citomegalovírus) ou por meio da exposição ambiental, como ocorre nas viroses respiratórias causadas por influenza, parainfluenza, adenovírus e vírus sincicial respiratório. A frequência e tempo de ocorrência das infecções por vírus comunitários acompanham o padrão encontrado na comunidade e podem variar a cada ano (NUCCI; MAIOLINO, 2000). A complicação mais séria das infecções virais é a pneumonia com falência respiratória aguda, além de poder levar a disfunção de outros órgãos como hepatite, encefalite e supressão da medula óssea (PASQUINI, 2001).

Se o paciente continua neutropênico além de uma semana, o risco de desenvolver superinfecções (infecções oportunistas em virtude dos desequilíbrios no sistema imunológico) aumenta. Algumas delas ocorrem em locais específicos, causando, por exemplo, sinusite e pneumonia por fungos e bactérias gram-negativas (NUCCI; MAIOLINO, 2000). Além disso, nos pacientes que permanecerem por períodos prolongados de neutropenia pré-transplante, como é o caso de alguns pacientes com doenças onco-hematológicas, o risco de infecção fúngica aumenta, especialmente para os microorganismos dos gêneros *Aspergillus*, *Mucor* e *Fusarium* (PASQUINI, 2001).

No período de aplasia, quando ocorre agranulocitose, ou seja, o número de neutrófilos está inferior a 500 células/mm³ (REHEIS, 1985), são utilizados agentes antimicrobianos empíricos em doses profiláticas. Uma situação de emergência é o início do quadro febril, a chamada neutropenia febril, pois em pelo menos metade destes pacientes é diagnosticado algum tipo de infecção (COURTNEY et al., 2007; ELTING et al., 2008; HUGHES et al., 2002).

O tempo para que ocorra a enxertia das CTH é variável de acordo com a fonte das células, sendo que tem sido mostrado um enxerto mais rápido utilizando células mobilizadas para o sangue periférico quando comparado à medula óssea e ao sangue de cordão umbilical (DEVINE; DEMEYER, 2003). Os leucócitos geralmente reaparecem em 2 a 3 semanas. O primeiro sinal de enxertia consiste em contagens de granulócitos acima de 500 células/mm³ de sangue por três dias consecutivos, e contagem de plaquetas acima de 20.000 células/mm³ também por três dias consecutivos sem necessidade de transfusão de concentrados de plaquetas. A contagem de linfócitos totais retorna ao normal ao redor de 12 semanas após o transplante, mas a recuperação da imunidade humoral e celular é lenta, podendo levar dois anos ou mais (PASQUINI, 2001). De acordo com Voltarelli e Stracieri (2000), a relação entre o número de células T auxiliares e citotóxicas e a maioria das funções que dependem das mesmas, incluindo a produção de imunoglobulinas, normalizam-se em torno de um ano após o TCTH nos casos não complicados, podendo se manter alteradas por vários anos nos pacientes com DECH crônica.

Assim, o risco de infecção bacteriana diminui após a recuperação da contagem dos neutrófilos, entretanto, como o restante do sistema imune é muito mais lento para se recuperar, os pacientes continuam correndo risco de contrair infecções por vírus e outros patógenos oportunistas durante alguns meses (BRENNER, 2001).

Vemos, portanto, que a imunossupressão intensa, em qualquer tipo de transplante, predispõe os pacientes à ocorrência de infecções em qualquer época e que podem ser causadas por qualquer categoria de agente etiológico, de forma que medidas profiláticas e terapêuticas adequadas contra as infecções devem ser instituídas (NUCCI; MAIOLINO, 2000).

3.3 Medidas utilizadas na prevenção e controle de infecções durante a internação para realização do TCTH¹

A infecção nos pacientes submetidos ao TCTH continua sendo a maior causa de morbidade e mortalidade, podendo ser adquirida por meio de fontes externas, como mãos e roupas de membros da equipe, água, comida, ar ou por meio da colonização endógena, geralmente o trato gastrointestinal (FENELON, 1995).

Os objetivos originais daqueles que pensavam em prevenir infecções durante o período de neutropenia era criar um paciente “livre de germes” em um ambiente “livre de germes”. Para isto, os pacientes eram colocados em unidades especializadas com ambiente cuidadosamente controlado, comida estéril, objetos de uso pessoal irradiados, e as equipes médica e de enfermagem totalmente vestidas e protegidas (FENELON, 1995; LINDGREN, 1983).

Porém, desde então, atualizações são necessárias em relação às medidas de prevenção de infecções entre pacientes submetidos ao TCTH devido às muitas mudanças ocorridas em relação a este procedimento, dentre elas o aparecimento de novos agentes antimicrobianos, a utilização de regimes de condicionamento de intensidade reduzida, o aumento da idade dos receptores de TCTH, e o uso mais freqüente de doadores de células-tronco alternativos, como os doadores haploidênticos e a utilização de sangue de cordão umbilical (TOMBLYN et al., 2009).

Atualmente, muitas intervenções empregadas inicialmente já não são mais utilizadas e protocolos têm sido elaborados com uma grande variedade de estratégias visando à profilaxia

¹ As evidências apresentadas entre parênteses são aquelas apresentadas nas diretrizes dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) publicadas em 2000 e 2007.

No sistema de classificação utilizado na publicação de 2000, as evidências são classificadas de acordo com a **Força de recomendação** (A: fortemente recomendada, evidência forte em relação à eficácia e benefício clínico substancial, B: Geralmente recomendada, evidência moderada quanto à eficácia, ou apenas limitado benefício clínico, C: Opcional, não há evidência suficiente quanto à eficácia, ou o benefício pode não superar os riscos ou custo, D: Geralmente não recomendada, evidência moderada contra a eficácia, ou existência de efeitos adversos, E: Nunca recomendado, evidência forte contra a eficácia ou existência de efeito adverso) e **Qualidade da evidência** (I: evidência oriunda de pelo menos um estudo clínico randomizado controlado bem delineado; II: evidência oriunda de pelo menos um estudo não randomizado bem delineado, estudos de coorte ou caso-controle, múltiplos estudos tempo-série, ou resultados dramáticos de experimentos não controlados; III: evidência oriunda de opinião de especialistas baseada em experiência, estudos descritivos ou opiniões de comitês).

Na publicação de 2007 o sistema de classificação de evidências utilizado é o seguinte: IA: fortemente recomendadas para implementação e fundamentadas em bons estudos experimentais, clínicos ou epidemiológicos; IB: fortemente recomendadas para implementação e fundamentadas em alguns estudos experimentais, clínicos ou epidemiológicos, e em fortes modelos teóricos; IC: sugeridas para implementação, regras ou padronizações das regulamentações federais dos EUA; II: sugeridas para implementação e fundamentadas em estudos clínicos ou epidemiológicos sugestivos ou em modelos teóricos; Problema sem desfecho: o CDC não encontra evidências suficientes que suportem sua recomendação, ou não há consenso em relação à existência de eficácia.

de infecções e proteção dos pacientes, porém taxas comparativas de infecção utilizando estas técnicas têm variado muito em diferentes estudos, e seu uso tem sido controverso.

A principal razão para esta variação é a falta de estudos controlados que permitam a definição de protocolos padrão. Além disso, poucos estudos são conduzidos exclusivamente com pacientes submetidos ao TCTH, incluindo transplantes autólogos, alogênicos e pacientes com malignidades hematológicas (KRÜGER et al., 2001).

As medidas protetoras variam de intervenções simples como a utilização de medidas de barreira no cuidado (como luvas e aventais), até unidades equipadas com filtros de ar de alta eficiência e/ou fluxo de ar laminar e, apesar da falta de evidências em relação aos benefícios destas medidas na sobrevida dos pacientes, muitos centros permanecem cautelosos em relação à realização de transplantes ambulatoriais (HAYES-LATTIN; LEIS; MAZIARZ, 2005; RUSSEL et al., 2000).

Tendo em vista estas controvérsias, é necessário identificar quais são as medidas realmente necessárias e eficazes, uma vez que a prevenção e detecção precoce de infecção nestes pacientes é uma prioridade.

Dentre os procedimentos gerais recomendados, a higiene das mãos é considerada como o procedimento isolado mais efetivo na prevenção de infecção de acordo com recomendações dos CDC (HAYES-LATTIN; LEIS; MAZIARZ, 2005; SIEGEL et al., 2007), sendo que todas as pessoas, mas especialmente os profissionais de saúde, devem lavar as mãos antes de entrar e depois de deixar os quartos de receptores de TCTH submetidos a terapia de condicionamento (CDC, 2000).

Muitas medidas não são listadas pelos CDC ou não são indicadas por falta de dados que comprovem sua efetividade. Uma delas é em relação à alimentação. Fenelon (1998) e Hayes-Lattin, Leis e Maziarz (2005) relatam que comida crua é uma fonte bem conhecida de bactérias gram-negativas e, embora não existissem na época desta revisão estudos controlados que tivessem avaliado o efeito destes alimentos nas taxas de septicemias em pacientes neutropênicos, parece haver uma lógica que eles deveriam ser omitidos da dieta dos mesmos. Esta não é uma recomendação trazida pelos CDC nas diretrizes de 2000 (CDC, 2000; DYKEWICZ, 2001); porém, em atualização feita por Marr et al. (2009), os autores recomendam que os receptores de TCTH evitem comer alimentos que possam aumentar o risco de exposição à fungos e apresentam uma lista de produtos que podem ou não ser consumidos por estes pacientes, incluindo alguns alimentos que não precisam ser cozidos desde que sejam adequadamente higienizados. Anders et al. (2000) e Ortega et al. (2004)

mostraram que em suas unidades de atuação são oferecidos aos pacientes apenas alimentos que passaram por algum processo de cocção.

De acordo com alguns autores, tem se utilizado água esterilizada ou autoclavada, porém não foram encontrados estudos que tenham avaliado este mérito (ANDERS et al., 2000; HAYES-LATTIN; LEIS; MAZIARZ, 2005; ORTEGA et al., 2004). Anaissie et al. (2003) recomendam que seja oferecida água estéril para consumo dos pacientes, uma vez que os sistemas de água podem ser fontes potenciais de fungos oportunistas.

Outras questões trazidas por Ortega et al. (2004) são as técnicas, produtos e frequência de limpeza destas unidades; o melhor tipo de roupa ou paramentação a ser utilizada pelos profissionais e pacientes; e o uso de soluções para higienização da cavidade oral, sendo que também existe diversidade e controvérsias quanto à indicação de utilização destas medidas.

Existem ainda medidas utilizadas visando, principalmente, à prevenção de infecções veiculadas pelo ambiente. Algumas medidas apresentam níveis de evidência altos e/ou são utilizadas de maneira uniforme nos centros de transplante conhecidos, sendo elas: o controle de visitas que possuam ou tenham tido exposição recente a doenças transmissíveis (evidência AII), a imunização da equipe de cuidadores segundo as recomendações dos CDC (evidência BIII), a vacinação contra a gripe sazonal para todos os profissionais da saúde que tenham contato com os receptores de TCTH (evidência AI) (CDC, 2000), e a proibição da entrada de plantas e flores secas ou frescas nas unidades de transplante pelo potencial de apresentarem espécies de *Aspergillus* em sua superfície (evidência II) (SIEGEL et al., 2007).

Porém, observa-se que em relação a outros procedimentos, embora exista recomendação de sua utilização nas diretrizes dos CDC, os mesmos são utilizados de diferentes formas, baseados não apenas em recomendações de estudos científicos, mas principalmente em opiniões pessoais e na experiência dos profissionais. Dentre estes procedimentos destacam-se, sobretudo pelas divergências observadas em relação ao seu emprego na prática, a utilização de filtros de ar de alta eficiência, a recomendação de uso de isolamento protetor, e de máscaras tanto pelos pacientes submetidos ao TCTH quanto pelos visitantes e profissionais que lhes prestam cuidados.

O conceito e a utilização do isolamento protetor (também chamado de isolamento reverso) foram introduzidos pelos CDC em 1970 quando foi publicada a primeira edição do manual "Isolation techniques for use in hospitals", sendo este manual revisado em 1975. Seu uso tinha como objetivo impedir que germes alcançassem os pacientes imunodeprimidos e consistia em confinar os pacientes em quarto privativo e atendê-los usando avental, máscaras e luvas esterilizadas (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE, 1991).

De acordo com Fenelon (1995) e Lindgren (1983), já nesta época, mesmo diante das recomendações dos CDC, o isolamento protetor variava em relação aos métodos empregados em sua elaboração. Em alguns centros era utilizada uma tenda plástica ao redor da cama do paciente com fluxo de ar laminar e filtros de ar de alta eficiência dispostos de forma a cobrir toda a entrada de ar para este ambiente assegurando que o paciente recebesse ar essencialmente estéril. Utilizando luvas os profissionais atravessavam esta barreira para lidar com os clientes, de maneira que este procedimento permitia cuidados limitados ao mesmo, enquanto limitava o número de entradas na área estéril. Porém, além de ser extremamente desconfortável para o paciente, não havia praticidade de seu uso pela equipe. Outros cuidados incluíam a utilização de alimentos cozidos, desinfecção de objetos e paramentação completa da equipe de saúde que entrasse nos quartos.

Embora até a metade da década de 70 do século passado cerca de 93% dos hospitais dos Estados Unidos já tivessem adotado o sistema de isolamento, não haviam sido desenvolvidos estudos em relação ao seu custo e efetividade. Além disso, a experiência mostrou que essas medidas não atendiam aos objetivos propostos, pois grande parte das infecções que ocorriam naqueles pacientes era causada por patógenos da microbiota endógena (GARNER, 1996), sendo seu emprego, enquanto medida protetora para pacientes imunocomprometidos, criticamente revisado no início dos anos 80, depois do uso intensivo do isolamento protetor nos anos 70 do século passado (MASCHMEYER, 2009).

No ano de 1983 foi publicado o “Guideline for Isolation Precautions in Hospitals” em substituição ao manual publicado em 1975 e este trouxe importantes alterações, dentre elas a extinção do isolamento protetor. Era esclarecido que a utilização de precauções padrão para todos os pacientes e precauções baseadas na transmissão era suficiente para reduzir a aquisição, pelos pacientes imunodeprimidos, de bactérias institucionalmente adquiridas de outros pacientes e ambientes (GARNER, 1996; SIEGEL et al., 2007). Neste mesmo guideline foi feita uma orientação de que poderia ser utilizado um “isolamento protetor modificado”, que consistia em colocar os pacientes em quarto privativo, lavar as mãos antes e após cuidar dos mesmos, não servir alimentos crus (saladas, vegetais e frutas), e não permitir a entrada de flores naturais nos quartos (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE, 1991).

Contudo, mesmo depois de abolida a recomendação de sua utilização, muitos centros deram continuidade ao emprego desta prática e várias discussões surgiram em relação à real necessidade de utilização e eficácia destas medidas. Desta forma, várias mudanças ocorreram sobre as intervenções que compõem um isolamento protetor e, apesar de opiniões

controversas, esta continuou sendo uma prática padrão, embora com notáveis diferenças e variedade de medidas utilizadas entre os diferentes centros (POE et al., 1994).

No ano de 2000 os CDC publicaram diretrizes específicas sobre a prevenção de infecções oportunistas entre receptores de TCTH alogênico (CDC, 2000), sendo recomendado neste e reiterado nas diretrizes publicadas em 2007 (SIEGEL et al., 2007) a utilização do ambiente protetor para a realização de transplantes alogênicos, definido como uma área de cuidado ao paciente especializada e que tem como finalidade minimizar a contagem de esporos de fungos no ar e reduzir o risco de ocorrência de infecção fúngica invasiva relacionada ao ambiente entre pacientes submetidos ao TCTH alogênico. Os componentes de um ambiente protetor incluem a higienização das mãos antes e após o contato com o paciente, filtração do ar que entra na unidade por meio da utilização de filtro HEPA, fluxo do ar ambiente direcionado, pressão de ar positiva dentro do quarto, quartos bem selados (incluindo a selagem de paredes, teto, chão e redes elétricas), ventilação que forneça 12 ou mais trocas de ar por hora, estratégias para reduzir a poeira, evitando materiais acolchoados ou carpetados, proibição de flores secas e frescas nos quartos dos pacientes, existência de ante-sala, e portas com mecanismo de fechamento automático na saída dos quartos. Além disso, existe a recomendação de que os pacientes severamente imunocomprometidos utilizem dispositivos de proteção respiratória de alta eficiência (por exemplo, máscaras N95) ao deixar a unidade para a prevenção de inalação de esporos fúngicos quando próximo a ela houver áreas de construção, renovação/reforma ou outras atividades geradoras de poeira, sendo que a utilização de máscaras ou dispositivos de proteção respiratória pelos pacientes quando não há áreas de construção não foi avaliada. Ainda é ressaltado que um ambiente protetor não inclui a utilização de precauções de barreira além daquelas recomendadas enquanto precauções padrão ou baseadas na transmissão de infecções, e que não existem estudos sustentando a utilização do ambiente protetor para outros pacientes imunossuprimidos ou receptores de transplantes de órgãos sólidos.

Desta forma, verifica-se que as recomendações atuais dos CDC são em relação ao emprego de um ambiente protetor, e não do isolamento protetor, ou seja, não inclui as medidas que compunham o isolamento protetor inicialmente idealizado. Porém, observa-se que ele ainda tem sido muito utilizado e compreende a implementação de um conjunto de medidas que variam de um centro para o outro e podem incluir a internação dos pacientes submetidos ao TCTH em quartos individuais sem que eles possam sair deste ambiente durante o período de neutropenia; proibição da presença de acompanhantes; controle de visitas; rotinas de limpeza da unidade, utilização de medidas de barreira (gorro, máscara, luvas,

avental e protetores para os pés), além de cuidados com a alimentação e objetos com os quais estes pacientes tenham contato, e instituição de profilaxia com agentes antimicrobianos.

Para Fenelon (1995) o uso do isolamento protetor ainda é controverso e deveria ser reservado para pacientes que apresentem microrganismos com potencial patogênico para os pacientes neutropênicos e que possa ser transmitida facilmente entre eles; mas o que vemos é que a maioria das unidades isola seus pacientes em quartos individuais.

De acordo com relatos dos próprios pacientes, o fato de ter que permanecer em um quarto fechado por longo período, tendo contato apenas com as pessoas da equipe de saúde e alguns familiares faz os mesmos sentirem-se sozinhos e deprimidos, em alguns momentos questionando se o fato de ter optado pela realização do procedimento teria sido a melhor escolha em virtude da necessidade do isolamento físico e social durante uma fase na qual o apoio familiar é de extrema importância para oferecer o suporte necessário ao enfrentamento e recuperação do paciente.

Estudos têm mostrado as profundas conseqüências psicossociais decorrentes do TCTH. De acordo com pesquisa realizada por Cohen, Ley e Tarzian (2001), quando os pacientes foram questionados em relação à sua percepção sobre o TMO autólogo, emergiram três temas relacionados à experiência do isolamento, sendo relatado que o isolamento físico também acarreta o isolamento emocional e social, o que foi considerado como prejudicial pelos próprios pacientes. De acordo com Mank e Lelie (2003), ser cuidado em isolamento protetor representa uma grande carga psicológica para o paciente, além de eles já estarem doentes e terem incertezas em relação aos resultados do tratamento. Além disso, o isolamento protetor é caro e faz com que o cuidado a estes pacientes seja muito mais trabalhoso.

Embora no passado houvesse indicação de utilização do isolamento protetor, a introdução de profilaxia com antimicrobianos, antibióticos sistêmicos mais potentes, fatores estimuladores de crescimento celular e o uso de CTH periféricas são fatores que nos levam a questionar se esta recomendação não mudou (MANK; LELIE, 2003), sendo justificada a necessidade de verificar os resultados que têm sido alcançados pelos serviços que ainda utilizam o isolamento, apesar das recomendações vigentes, e por quais intervenções ele é composto atualmente.

Em relação aos filtros de ar de alta eficiência, ou como são conhecidos, filtros HEPA, estes têm capacidade para remoção de até 99,97% das partículas de até 0,3 µm de diâmetro. De acordo com revisão de literatura realizada por Riul e Aguillar (1997), um dos aspectos relacionados à infra-estrutura necessários para a implementação de uma unidade de internação

para realização de TCTH é a existência do filtro HEPA e fluxo de ar laminar. A combinação de filtros HEPA, grandes números de troca de ar por hora (maior ou igual a 12) e mínima dispersão/vazamento de ar para dentro dos quartos cria um ambiente que pode seguramente acomodar pacientes que estejam com o sistema imune severamente comprometido e diminuem o risco de exposição a esporos provenientes de fungos no ambiente próximo a zero.

Medidas utilizadas na prevenção e controle de infecção citadas por vários autores (DYKEWICZ, 2001; FENELON, 1995; HAYES-LATTIN; LEIS; MAZIARZ, 2005; NIHTINEN et al., 2007) incluem a utilização de filtro HEPA, sendo que esta recomendação é apresentada pelos CDC e representa um dos itens do ambiente protetor recomendado para a realização de transplantes alogênicos (SIEGEL et al., 2007).

De acordo com Nucci e Maiolino (2000), vários surtos de infecção nosocomial foram descritos principalmente em unidades que não dispõem de filtragem de ar de alta eficiência. Alta incidência de aspergilose também foi identificada em unidades de transplante ou enfermarias de hematologia onde não é utilizado o filtro HEPA durante períodos nos quais acontecem demolições ou construções próximas (KRÜGER et al., 2003).

Observou-se ainda que, embora amplamente recomendado e utilizado em transplantes alogênicos, não há um consenso quanto à utilização de filtros em unidades onde são realizados os transplantes autólogos, sendo esta prática recomendada por alguns autores, porém baseada apenas na opinião de especialistas (HAYES-LATTIN; LEIS; MAZIARZ, 2005). Em contrapartida, há centros que realizam o transplante alogênico sem a utilização dos filtros HEPA pelo seu custo elevado e dificuldade de manutenção, sendo necessário verificar os resultados de estudos recentes sobre estes aspectos para se fazer recomendações para a prática.

Quanto ao uso de máscaras, observa-se que máscaras cirúrgicas comuns têm sido amplamente utilizadas como uma medida de barreira para a prevenção de transmissão de infecções veiculadas pelo ar aos pacientes pelos profissionais da saúde, assim como pelos acompanhantes e visitantes durante o período de neutropenia.

De acordo com revisão de literatura feita por Hayes-Lattin, Leis e Maziarz (2005) baseada nas recomendações dos CDC de 2000, a utilização de máscaras cirúrgicas comuns pelos pacientes não oferece proteção em ambientes próximos às construções ou áreas de reforma (evidência DIII). Porém, dispositivos de proteção respiratória como a máscara N95 podem ser considerados para prevenir a inalação de partículas que possam conter esporos

infecciosos (evidência II) (SIEGEL et al., 2007). Além disso, seu uso não é recomendado para a prevenção de outras infecções além daquelas de etiologia fúngica.

Não há recomendações dos CDC em relação ao uso de máscaras pelos profissionais da equipe e pelos visitantes. É esclarecido que as máscaras devem ser utilizadas para três propostas primárias nos serviços de saúde: 1) pelos profissionais para protegê-los do contato com materiais infecciosos de pacientes, como secreções respiratórias, sangue ou fluidos corporais, 2) pelos profissionais quando os mesmos estiverem envolvidos em procedimentos que requeiram técnica estéril para proteger os pacientes da exposição a agentes infecciosos carregados pela boca ou nariz dos profissionais de saúde, ou 3) por pacientes que estejam apresentando tosse para limitar o potencial de disseminação de secreções respiratórias infectadas de um paciente para outro. Desta forma, seu emprego não é requerido na ausência de infecções suspeitas ou confirmadas nos pacientes, ou se o uso das mesmas não for indicado de acordo com as precauções padrão (evidência II) (SIEGEL et al., 2007).

De acordo com Nucci e Maiolino (2000), desde que se reconheceu que muitas pneumonias em receptores de TCTH julgadas idiopáticas eram, na verdade, causadas por vírus respiratórios comunitários, têm-se dado ênfase aos aspectos preventivos, recomendando-se que qualquer indivíduo da família ou da equipe de saúde, com pródromos ou sintomas clínicos de virose respiratória, evite contato com pacientes ou, se for inevitável, use máscara apropriada.

Diante do exposto, observa-se que várias recomendações são feitas em relação aos cuidados para prevenção de infecção nestes pacientes, porém, muitos ainda não estão uniformizados, sendo necessário buscar na literatura estudos que possam nos direcionar em relação à sua real necessidade de utilização e aplicação na prática clínica.

Estes aspectos foram o desafio inicial para a elaboração da presente pesquisa. Destaca-se que o enfermeiro que atua em serviços de TCTH deve ter uma formação especializada e competência em assistir o paciente em cada fase do tratamento, atentar para suas especificidades, sendo capaz de identificar as ocorrências próprias de cada fase e propor intervenções adequadas (RIUL; AGUILLAR, 1997).

4. Referencial teórico

Para a elaboração do presente estudo elegeu-se como referencial teórico a Prática Baseada em Evidências (PBE).

O acúmulo de conhecimentos oriundos de investigações científicas e a ampla divulgação dos mesmos entre os usuários são fundamentais para o crescimento de qualquer ciência, sendo que todas as estratégias para sintetizar estes achados são essenciais para a evolução da ciência e da prática de enfermagem (ROMAN; FRIEDLANDER, 1998).

A PBE é uma abordagem de solução de problema para a tomada de decisão que incorpora a busca da melhor e mais recente evidência, competência clínica do profissional e os valores e preferências do paciente dentro do contexto do cuidado (GALVÃO, 2002; MELNYK, 2003).

Ela teve origem no trabalho do médico epidemiologista britânico Archie Cochrane (ESTABROOKS, 1998), sendo sua origem facilitada em decorrência de uma seqüência de acontecimentos, dentre eles, as especificidades de pacientes que demandam planos de cuidados diferenciados mesmo quando acometidos pela mesma doença, o distanciamento entre os avanços científicos e a prática assistencial, e as lacunas existentes entre a produção de investigações e a incorporação de resultados obtidos na prática clínica (YAÑEZ; KLIJN, 2007).

Segundo Cruz e Pimenta (2005) evidência é aquilo que é claro, a constatação de uma verdade que não gera dúvidas, de forma que evidência científica representa uma prova de que um determinado conhecimento é verdadeiro ou falso.

A PBE engloba a utilização de metodologias e processos para a identificação de evidências de que um determinado tratamento ou diagnóstico é efetivo; além de estratégias para a avaliação da qualidade dos estudos e mecanismos para a implementação da assistência (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007). Assim, compreende a avaliação de um problema, a busca e avaliação crítica das evidências disponíveis, a implementação das evidências na prática e a avaliação dos resultados obtidos (GALVÃO; SAWADA; MENDES, 2003).

Inicialmente, este referencial foi utilizado na medicina, sendo denominado Medicina Baseada em Evidências (MBE) e definido como o uso consciencioso, explícito e judicioso da melhor evidência disponível para se tomar decisões sobre o cuidado do paciente integrando, assim, a perícia individual clínica com a melhor evidência clínica disponível, proveniente da pesquisa sistemática (SACKETT et al., 1996).

Atualmente, a utilização da PBE tem sido enfatizada não somente na medicina, mas em todas as profissões da saúde, configurando uma abordagem multidisciplinar (CLOSS; CHEATER, 1999).

Apesar de o referencial se referir a medicina baseada em evidências, enfermagem baseada em evidências, fisioterapia baseada em evidências e várias outras disciplinas, Melnyk et al. (2009) defendem que seja utilizada apenas a denominação PBE para se referir a todos estes termos, a fim de estimular o cuidado transdisciplinar baseado em evidências e evitar terminologias especializadas que podem isolar diversos profissionais de saúde.

A PBE começou a se tornar uma realidade na enfermagem uma vez que, nas duas últimas décadas ou mais, a literatura de enfermagem vem discutindo a lacuna existente entre o conhecimento científico produzido e o uso dos resultados de pesquisas para aperfeiçoar a prática (FUNK; TORNQUIST; CHAMPAGNE, 1995).

Assim, a PBE na enfermagem surge com o objetivo de melhorar a qualidade da assistência prestada ao paciente e incentivar os profissionais na busca de conhecimento científico por meio da utilização de resultados de pesquisas ou de seu desenvolvimento a partir de problemas oriundos da prática clínica (GALVÃO; SAWADA; ROSSI, 2002). Ela é definida por Ingersoll (2000) como o uso consciencioso, explícito e criterioso de informações derivadas de teorias, pesquisas para a tomada de decisão sobre o cuidado prestado a indivíduos ou grupo de pacientes, levando em consideração as necessidades individuais e as preferências.

A tradução do conhecimento é o processo de colocar os resultados de pesquisa e outras evidências para utilização na prática cotidiana. Na área da saúde, para se alcançar as metas do diagnóstico mais preciso, da terapia mais eficaz, e dos melhores resultados tanto para os pacientes quanto para o sistema de saúde, a tradução do conhecimento é necessariamente um processo que envolve todos os componentes de um ambiente cada vez mais complexo (PIERSON, 2009).

A implementação da PBE tem sido um requerimento em diversas áreas da saúde, sendo que estratégias devem ser planejadas de forma individualizada para cada situação clínica. O governo e instituições de saúde particulares têm utilizado cada vez mais a PBE, de forma que as intervenções com boas evidências são mais facilmente aderidas e amparadas por eles do que aquelas com falta de evidências ou evidências duvidosas (LIM et al., 2008).

Apesar de estudos estarem mostrando as vantagens de sua utilização, como uma maior qualidade do cuidado, melhora dos resultados dos pacientes, redução de custos e maior

satisfação do enfermeiro do que quando utilizadas as abordagens tradicionais, muitos enfermeiros ainda são inconsistentes na implementação do cuidado baseado em evidências (MELNYK et al., 2010), sendo várias as barreiras a serem vencidas para conseguir utilizar resultados de pesquisas na prática assistencial (GALVÃO; SAWADA, 2003).

Para alguns enfermeiros com formação anterior à inclusão da PBE no currículo de enfermagem, faltam habilidades com o computador e Internet para a realização das buscas, além de apresentarem dificuldade de assimilação da PBE na atualidade (BRADSHAW, 2010; MELNYK et al., 2010).

Uma das barreiras mais interessantes para a implementação da PBE parece ser a própria cultura na enfermagem. Como profissão, a enfermagem parece não valorizar o conhecimento avançado ou vê-lo como crítico para a prática; é uma profissão baseada em tarefas que enfatizam as tradições, os rituais, a experiência, e a opinião de colegas ao invés de conhecimento formal (BRADSHAW, 2010).

A interpretação errônea da PBE também tem dificultado sua implementação. Enfermeiros clínicos e educadores vêm se opondo por entenderem que somente as evidências oriundas de estudos com delineamento de pesquisa experimental podem ser utilizadas. Porém, na enfermagem, pesquisas com este tipo de delineamento são restritas (CLOSS; CHEATER, 1999), uma vez que a maioria dos enfermeiros ainda está descrevendo os fenômenos que cercam sua profissão. Embora Thompson et al. (2004) afirmem que a utilização de evidências fortes reduz a incerteza do enfermeiro na condução da sua prática clínica, é necessário trabalhar com as evidências disponíveis e a partir daí identificar lacunas e propor o desenvolvimento de novos estudos com evidências mais fortes.

Gerrish et al. (2008) e Yañez e Klijn (2007) citam a existência de barreiras relacionadas aos profissionais e às instituições de saúde para a implementação da PBE na enfermagem. Dentre as barreiras relacionadas aos profissionais estão a falta de motivação e de conhecimento na condução de pesquisas, dificuldades na compreensão de métodos estatísticos utilizados, e dificuldades com o idioma de estudos desenvolvidos em outros países. As barreiras derivadas das instituições de saúde incluem a sobrecarga de atividades e a falta de tempo disponível para que os enfermeiros possam realizar leituras e implementar as evidências disponíveis, além de muitas vezes ser agravado por dificuldades no acesso a periódicos e bases de dados.

Mendes (2006) afirma que é necessário considerar a existência de outras barreiras como as diferenças de conhecimentos, interesses e habilidades no uso da pesquisa na prática

clínica, e ponderar a existência de ferramentas e recursos que auxiliem os enfermeiros auxílio para a incorporação de resultados de pesquisas em sua prática. As políticas de saúde e políticas institucionais também precisam ser consideradas.

Ainda podem ser citadas como barreiras o grande número de periódicos e de novas informações, a dificuldade de entendimento do delineamento metodológico e interpretação crítica dos resultados.

Diante de vários obstáculos, enfermeiros pedem a opinião de colegas de trabalho ou outros profissionais mais experientes ao invés de realizarem buscas formais para analisarem as evidências disponíveis sobre o assunto (GERRISH et al., 2008).

Não há dúvida de que a PBE está se tornando cada vez mais visível na enfermagem, por ser uma abordagem de solução de problemas voltada aos cuidados de saúde, baseada na ciência, visando à melhoria da assistência e segurança do paciente. Desta forma, é necessário superar as barreiras culturais em relação à PBE. A enfermagem deve desenvolver os conhecimentos e habilidades necessários para pesquisar e avaliar criticamente as melhores evidências e aplicar este conhecimento na prática, mantendo os valores dos pacientes em mente (BRADSHAW, 2010).

Assim, estratégias precisam ser traçadas para sua implementação. Segundo Pompeo (2007), a implementação da PBE na enfermagem pode levar a um avanço do conhecimento científico da profissão, além de ser uma importante ferramenta para aprimorar a assistência prestada ao paciente. Além disso, esta abordagem incentiva o enfermeiro a pensar e refletir sobre os problemas de pesquisa oriundos de sua prática profissional, como também a buscar, analisar criticamente, implementar e avaliar os dados de pesquisas disponíveis na literatura que podem auxiliar na tomada de decisão.

O Academic Center for Evidence-Based Nursing da Universidade de Ciências da Saúde do Texas, nos Estados Unidos da América, propõe um caminho para a implementação da PBE na enfermagem em cinco etapas: identificar uma pesquisa original que responda uma questão de prática; sintetizar as evidências oriundas dos resultados desta pesquisa; transferir as evidências para a prática clínica; implementar as evidências no cuidado ao paciente e avaliar os resultados obtidos (GIRARD, 2006).

Já Melnyk et al. (2010) propõem esta implementação em sete etapas numeradas de zero a seis. A etapa zero é designada como “cultivar o espírito de inquérito”, na qual são feitos questionamentos sobre situações do cuidado e prática cotidianos. Baseado nestes questionamentos passa-se para a primeira etapa, ou seja, a formulação de questões clínicas.

Formulada a questão, na segunda etapa buscam-se as melhores evidências com a utilização de palavras-chave selecionadas, e na terceira é feita a avaliação crítica e síntese das evidências a fim de verificar se os estudos apresentam conclusões similares que justifiquem mudanças na prática. A quarta etapa refere-se à integração das evidências com a experiência clínica, preferências e valores dos pacientes; e na quinta etapa é feita a avaliação dos resultados alcançados, de modo que os resultados positivos sejam sustentados e os negativos possam ser remediados. Finalmente, o sexto passo refere-se à disseminação dos resultados alcançados.

Galvão e Sawada (2003) sugerem como estratégias o desenvolvimento de projetos de pesquisa que contemplem os problemas clínicos vivenciados pelos enfermeiros, ou que auxiliem a transferência dos resultados para a prática, como por exemplo, a elaboração de revisões sistemáticas ou diretrizes clínicas, cuja finalidade é a síntese dos resultados de pesquisa encontrados para direcionar a prática fundamentada em conhecimento científico.

A relação entre os resultados de pesquisa e a prática clínica pode ser reforçada com o trabalho conjunto de enfermeiros assistenciais e pesquisadores. Os enfermeiros que atuam no cuidado direto podem fornecer questionamentos que precisam ser respondidos por meio do desenvolvimento de pesquisas, pelos enfermeiros pesquisadores (SIMPSON, 1996).

Outra possibilidade que tem sido enfatizada é o desenvolvimento de diretrizes, sendo estas baseadas em evidências que podem melhorar a qualidade do cuidado aos pacientes através do apoio a intervenções com benefícios comprovados, ou desencorajar o uso de intervenções que não são efetivas ou podem causar danos (LIM et al., 2008).

Fineout-Overholt et al. (2010) relatam que, para a sustentação da PBE são necessárias mudanças organizacionais de forma que os indivíduos integrem o paradigma da PBE em seu pensamento e esta mudança individual de paradigma ajude a provocar uma grande mudança dentro das organizações, clínicas, ou comunidades. Para o alcance deste objetivo, sugerem que os educadores incluam a mudança organizacional em seus currículos e, para que esta aprendizagem seja significativa, utilizem exemplos do mundo real aumentando a probabilidade de que o conhecimento seja aplicado na prática.

Frente ao exposto, selecionou-se a PBE como referencial teórico do estudo proposto, por se entender que essa abordagem incentiva o enfermeiro a buscar conhecimento científico, seja no desenvolvimento de pesquisas frente às lacunas evidenciadas no seu cotidiano, seja na utilização de pesquisas disponíveis na literatura tanto em nível individual quanto organizacional, e fornece subsídios para o desenvolvimento de uma assistência de elevada qualidade e com custos eficazes.

Identificar e avaliar as evidências disponíveis na literatura em relação ao uso de filtros de ar de alta eficiência, isolamento protetor e máscaras pelos pacientes, profissionais de saúde e visitantes como medidas de prevenção de infecção em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas durante o período de internação para a realização do transplante.

6. Procedimiento metodológico

6.1 Método

A proposta deste estudo é a realização de uma revisão integrativa da literatura. Esta escolha pauta-se no fato de que para o desenvolvimento da PBE há necessidade de produção de métodos de revisão de literatura que permitem buscar, avaliar de forma crítica e sintetizar as evidências disponíveis sobre o tema investigado, e dentre elas destaca-se a revisão integrativa da literatura (GALVÃO; SAWADA; MENDES, 2003).

A revisão integrativa é relatada na literatura como método de pesquisa desde 1980 (ROMAN; FRIEDLANDER, 1998), e tem como finalidade reunir e sintetizar o conhecimento já produzido sobre o tema investigado (SILVEIRA, 2005).

Revisões integrativas bem feitas apresentam o estado atual da ciência, contribuem para o desenvolvimento de teorias e tem aplicabilidade direta na prática (WHITTEMORE; KNAFL, 2005). Pela possibilidade e facilidade de se incluir diferentes métodos de pesquisa, ela proporciona uma busca ampla, com variedade do processo amostral, o que pode aumentar a profundidade das conclusões, além de facilitar o acesso dos profissionais às evidências sobre o assunto de interesse (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008; WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

Fernandes (2000) afirma que a revisão integrativa é uma análise ampla da literatura, contribuindo para discussões sobre métodos e resultados de pesquisas, assim como reflexões sobre o direcionamento de futuras pesquisas. Com a utilização deste método pode-se fazer generalizações sobre assuntos estudados por diversos pesquisadores, em diferentes lugares e momentos. Por meio destas generalizações, é possível manter os interessados atualizados e facilitar as modificações da prática como consequência da pesquisa (ROMAN; FRIEDLANDER, 1998).

Quando bem delineada, pode contribuir para a qualidade do cuidado prestado ao paciente (BEYEA; NICOLL, 1998), uma vez que a síntese realizada reduz incertezas sobre recomendações práticas, permite generalizações sobre fenômenos a partir das informações disponíveis, e facilita a tomada de decisões com relação a ações e intervenções a fim de alcançar um cuidado mais efetivo e de melhor custo/benefício.

Uma revisão integrativa é considerada como uma pesquisa de outras pesquisas e, portanto, deve seguir o mesmo rigor metodológico de uma pesquisa com dados primários

(GANONG, 1987) a fim de possibilitar ao leitor identificar as características dos estudos analisados (BEYEA; NICOLL, 1998; POMPEO; ROSSI; GALVÃO, 2009). Os objetivos, materiais, métodos e resultados devem ser analisados de forma sistemática, para que o leitor possa analisar o conhecimento pré-existente sobre o tema investigado (BROOME, 2000).

Assim, vemos que este é um método que permite gerar uma fonte de conhecimento atual sobre o problema e determinar se o conhecimento é válido para ser transferido para a prática (POMPEO; ROSSI; GALVÃO, 2009).

Para a elaboração deste estudo foram percorridas seis etapas distintas, descritas a seguir, conforme propostas de Beyea e Nicoll (1998), Broome (2000), Ganong (1987) e Whittemore e Knafl (2005).

❖ Primeira etapa - Identificação do tema ou questionamento da revisão integrativa

Esta é a fase norteadora para a condução de uma revisão integrativa bem elaborada (BEYEA; NICOLL, 1998; GANONG, 1987; WHITTEMORE; KNAFL, 2005) e consiste na definição da questão de pesquisa que deve ser elaborada de forma clara e específica. Segundo Ganong (1987), essa construção deve estar relacionada a um raciocínio teórico e deve incluir definições já aprendidas pelo pesquisador.

Em relação à intervenção, esta pode ser específica ou mais abrangente, onde são examinadas diversas intervenções ou práticas na área da saúde ou de enfermagem (POLIT; BECK; HUNGLER, 2004).

Ao término dessa fase são identificadas as palavras-chave (BROOME, 2000).

❖ Segunda etapa - Amostragem ou busca na literatura

Após definição do tema, são identificadas as palavras-chave e as bases de dados onde a busca será feita para a identificação dos estudos que serão analisados de acordo com o assunto de interesse (BROOME, 2000). A melhor abordagem seria a inclusão de todos os estudos encontrados, ou a seleção randomizada dos mesmos, ou caso as duas possibilidades não sejam possíveis, os critérios de inclusão e exclusão devem ser claramente expostos e discutidos (GANONG, 1987).

Segundo Beyea e Nicoll (1998), a busca deve conter referências médicas, de enfermagem e relacionadas às áreas da saúde em geral.

A descrição do processo de amostragem deve ser claro e conduzido de forma criteriosa, uma vez que a representatividade da amostra é um indicador da profundidade, qualidade e confiabilidade das conclusões finais da revisão (GANONG, 1987).

❖ Terceira etapa - Categorização dos estudos

Após a seleção dos estudos, é realizada a categorização dos dados que consiste na definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados, utilizando um instrumento previamente elaborado para reunir as informações chaves (BEYEA; NICOLL, 1998). A definição das informações a serem extraídas é a essência de uma revisão integrativa, sendo esta fase análoga à coleta dos dados (GANONG, 1987) e bastante complexa uma vez que inclui estudos primários com diferentes metodologias (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

A organização dos estudos em ordem cronológica possibilita conhecer a evolução histórica do fenômeno ou problema estudado (BROOME, 2000).

Os dados a serem extraídos devem incluir: tamanho da amostra, definição dos sujeitos, metodologia, mensuração de variáveis, método de análise, a teoria ou conceitos embasadores utilizados (GANONG, 1987). Nesta etapa, o nível de evidência dos estudos também deve ser identificado.

❖ Quarta etapa - Avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa

Esta fase é similar à análise dos dados de pesquisas convencionais e, para garantir a integridade científica da revisão, os estudos selecionados devem ser analisados detalhadamente. Por meio desta avaliação é possível verificar se os dados apresentados em cada estudo estão relacionados com nosso objeto de interesse e contribuirão com o resultado final do estudo.

Segundo Beyea e Nicoll (1998), a avaliação e organização sistemática dos dados de cada pesquisa são cruciais para a integridade da revisão integrativa, uma vez que irá nos ajudar a determinar a utilidade da mesma na prática clínica.

Os dados extraídos de cada estudo devem ser comparados item a item de forma que aqueles que apresentam similaridades sejam categorizados e agrupados (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

A competência clínica do revisor irá auxiliar na avaliação crítica dos estudos, como também na tomada de decisão para a utilização dos resultados de pesquisas na prática clínica (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

❖ **Quinta etapa - Interpretação dos resultados**

Nesta fase é realizada a discussão dos dados evidenciados na análise dos artigos incluídos na revisão e sua comparação com o conhecimento teórico a fim de obtermos as conclusões e implicações resultantes da revisão integrativa elaborada (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

Podem ainda ser identificadas lacunas, o que permite ao revisor apontar sugestões para o desenvolvimento de futuras pesquisas direcionadas para a melhoria da assistência à saúde (GANONG, 1987).

❖ **Sexta etapa – Síntese do conhecimento evidenciado nos artigos analisados ou apresentação da revisão integrativa**

A última fase consiste na síntese dos dados de maneira a reunir as informações de forma detalhada, permitindo ao profissional avaliar a adequação dos procedimentos realizados na elaboração da revisão. A proposta da revisão integrativa é sintetizar as evidências obtidas de resultados de pesquisas e essa não terá êxito se for baseada numa metodologia questionável (GANONG, 1987).

Deve incluir informações suficientes que permitam ao leitor avaliar a pertinência dos procedimentos empregados na elaboração da revisão, tópico abordado e detalhamento dos estudos incluídos (GANONG, 1987; WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

6.2 Procedimentos para seleção, análise e apresentação dos artigos incluídos na revisão integrativa

6.2.1 Questão norteadora da revisão integrativa

Formular uma questão clínica de forma sistemática torna possível encontrar uma resposta com mais rapidez e eficiência, de maneira a apoiar mudanças levando a melhoria dos resultados dos cuidados aos pacientes (STILLWELL et al., 2010).

Para a elaboração da questão norteadora deste estudo foi utilizada a estratégia PICO (acrônimo para patient, intervention, comparison e outcomes), que consiste em uma proposta atual e auxilia tanto na elaboração da pergunta clínica quanto na identificação dos descritores ou palavras-chave que serão utilizados na localização dos estudos (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007; SILVEIRA, 2008).

Santos, Pimenta e Nobre (2007) defendem que esta estratégia maximiza a recuperação de evidências nas bases de dados, foca o escopo da pesquisa e evita a realização de buscas desnecessárias; podendo ser utilizada na construção de questões de naturezas diversas, como as oriundas da clínica, do gerenciamento de recursos humanos e materiais, da busca de instrumentos para avaliação de sintomas e outras.

Quanto à sigla PICO atribui-se a P (paciente ou população) – descrição das características da doença ou estágio da doença, da população em investigação ou definição da condição de interesse; a I (intervenção ou indicador) – descrição do que será realizado seja com a população, pacientes ou participantes; a C (comparação ou controle) – descrição dos critérios para avaliação da efetividade da intervenção; e ao O (outcomes) – descrição do desfecho clínico, ou seja, a resposta obtida (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007).

Além da estratégia PICO já conhecida, em estudo recente Stillwell et al. (2010) citam que também pode ser utilizada a estratégia PICOT, na qual T refere-se ao tempo transcorrido entre a implementação de uma intervenção e o alcance do resultado. Contudo, afirmam que o tempo não é requerido para a formulação de todas as questões clínicas. Como neste estudo não foi necessário incluir o tempo na questão clínica, manteve-se a utilização da estratégia PICO citada por Santos, Pimenta e Nobre (2007).

Ao término dessa fase, quando bem sucedida, podem ser facilmente identificadas as palavras-chave (BROOME, 2000).

Nesta revisão integrativa a estratégia PICO foi empregada da seguinte maneira (quadro 1):

Acrônimo	Definição	Descrição
P	Paciente ou problema	Pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas
I	Intervenção	Utilização de filtros de ar de alta eficiência, isolamento protetor e máscaras
C	Controle ou comparação	Não utilização das intervenções citadas ou comparação com outras intervenções
O	Desfecho (outcomes/resultado)	Ocorrência de infecções

Quadro 1 – Descrição da estratégia PICO para elaboração da pergunta de pesquisa. Ribeirão Preto, 2009.

Desta forma, a questão elaborada para a presente revisão integrativa foi: Quais são as evidências disponíveis quanto ao uso de filtros de ar de alta eficiência, isolamento protetor, e máscaras na prevenção de infecções em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas?

6.2.2 Procedimentos adotados para a busca e seleção dos artigos

Nesta revisão optou-se pela utilização de cinco bases de dados para o levantamento dos estudos, sendo elas: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Medical

Literature Analysis and Retrieval Sistem on-line (MEDLINE), Excerpta Médica (EMBASE) e a Biblioteca Cochrane.

A LILACS é uma base de dados que contempla o registro da literatura técnico-científica em saúde produzida na América Latina e no Caribe, publicada desde o ano de 1982. No ano de 2009 atingiu 500 mil registros bibliográficos de artigos publicados em cerca de 1500 periódicos na área de ciências da saúde, além de ter indexados outros tipos de literatura científica como teses, dissertações, monografias, livros, capítulos de livros, trabalhos apresentados em eventos, relatórios e publicações governamentais. O acesso às citações bibliográficas e seus resumos nesta base é gratuito e pode ser realizado por meio do endereço eletrônico <http://www.bireme.br>.

A base de dados CINAHL tem indexados aproximadamente 2.960 periódicos na área de enfermagem e assuntos correlatos desde 1982. O acesso é gratuito para as instituições conveniadas com a Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) no endereço eletrônico <http://www.periodicos.capes.gov.br>.

A MEDLINE é a principal base de dados na área médica e da saúde produzida pela US National Library of Medicine dos EUA e indexa referências bibliográficas e resumos de aproximadamente 5.000 títulos de revistas da área médica e biomédica publicadas nos Estados Unidos e em mais 70 países. Contempla aproximadamente 19 milhões de registros da literatura, desde o ano de 1966 que cobrem as áreas de: medicina, biomedicina, enfermagem, odontologia, veterinária e ciências afins. O acesso às citações bibliográficas e aos resumos é gratuito por meio do pré-MEDLINE, conhecido como Pubmed, sendo disponível no endereço eletrônico <http://www.usp.br/sibi>.

A EMBASE, produzida pela Elsevier Science, é um banco de dados bibliográficos com cobertura européia desde 1974; inclui mais de 7.000 títulos de periódicos publicados em 70 países, e atualmente conta com aproximadamente 20 milhões de referências indexadas nas áreas biomédica, médica, farmacológica e de saúde pública. O acesso é gratuito para as instituições conveniadas com a Universidade de São Paulo no endereço eletrônico <http://www.usp.br/sibi>.

A Biblioteca Cochrane é uma coleção de fontes de informação atualizada sobre a PBE que inclui diferentes bases de dados, dentre as quais ressaltamos: Cochrane de Revisões Sistemáticas (CDRS) e Registro Cochrane de Ensaios Controlados (CENTRAL). O seu acesso é gratuito no endereço eletrônico <http://www.bireme.br>.

Para a localização dos artigos foram selecionadas palavras-chave relacionadas ao tema, tendo como base a estratégia PICO. Em seguida foi verificado nas bases de dados

escolhidas e nos vocabulários Mesh (Medical Subject Headings) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) se estas palavras-chave eram descritores controlados.

Descritores controlados são palavras-chave utilizadas pelas bases de dados para a indexação de artigos, sendo reconhecida nesta base de dados como um termo existente na sua lista interna de descritores. Quando nos referimos ao termo “descriptor não controlado” significa que aquela palavra chave não foi utilizada para a indexação de artigos na base de dados que está sendo utilizada, de forma que não existe em sua lista interna de descritores (LOPES, 2009).

O Mesh, vocabulário com descritores controlados na língua inglesa, foi criado em 1963 pela base de dados MEDLINE e tem auxiliado na padronização da terminologia em saúde para indexação nas principais bases de dados eletrônicas. No ano de 1986, a BIREME criou o DeCS traduzindo e adaptando o MeSH em três línguas, com o objetivo de proporcionar um meio consistente e único de recuperar informações independentemente do idioma.

Pelo fato de a preocupação com a indexação de artigos por meio dos descritores controlados ser recente, é comum identificarmos estudos com palavras-chave que diferem desses descritores. Como estratégia para minimizar o impacto desse fato na localização dos estudos e conseqüente viés na revisão integrativa, pode-se utilizar também os descritores não controlados observados nos artigos que foram localizados a priori (SILVEIRA, 2008).

Os descritores controlados e não controlados selecionados neste estudo são apresentados no quadro 2.

Para a combinação dos descritores nas diferentes estratégias de busca foram utilizados os operadores booleanos, que são delimitadores das bases de dados representados pelos termos AND, OR e NOT, sendo AND uma combinação restritiva, OR uma combinação aditiva e NOT uma combinação excludente. Santos, Pimenta e Nobre (2007) recomendam para o uso da estratégia PICO a seguinte combinação: (P) AND (I) AND (C) AND (O).

Foram necessárias adequações nas combinações das palavras-chave para a busca dos estudos em cada uma das bases de dados, uma vez que elas possuem características específicas e a estratégia para a localização dos artigos é diferenciada.

Base de dados	Descritores controlados			Descritores não controlados
PUBMED	Bone marrow transplantation Hematopoietic stem cell transplantation Patient isolation	Infection Infection control Respiratory protective devices Masks	Air Filtration Environment, controlled	Protective isolation HEPA filters Laminar air flow Surgical mask N95
LILACS	Transplante de medula óssea Transplante de células-tronco hematopoéticas Isolamento de pacientes	Infecção Controle de infecções Máscaras Dispositivos de proteção respiratória	Ar Filtração Filtração do ar	Isolamento protetor Filtros HEPA Fluxo de ar laminar
COCHRANE	Bone marrow transplantation Hematopoietic stem cell transplantation Patient isolation	Infection Infection control Masks Respiratory protective devices	Air Filtration Environment, controlled	Protective isolation HEPA filters Laminar air flow Surgical mask N95
CINAHL	Bone marrow transplantation Hematopoietic stem cell transplantation Patient isolation	Infection Infection control Masks Respiratory protective devices	Air Filtration Environment, controlled	Protective isolation HEPA filters Laminar air flow Surgical mask N95
EMBASE	Bone marrow transplantation Hematopoietic stem cell transplantation Patient care	Infection Infection control Mask	Filtration Air Laminar airflow	Protective isolation HEPA filters Surgical mask N95

Quadro 2 - Descritores controlados e não-controlados empregados nas buscas de acordo com as bases de dados utilizadas. Ribeirão Preto, 2009.

Para a seleção dos estudos utilizamos como eixo norteador a questão da presente revisão integrativa, além dos seguintes critérios de inclusão e exclusão:

Critérios de inclusão:

- ❖ Artigos publicados em periódicos, que abordem os cuidados relacionados ao isolamento protetor, utilização de filtros de ar de alta eficiência e/ou máscaras para a prevenção de infecções em pacientes submetidos ao TCTH durante o período de internação;
- ❖ Artigos publicados em inglês, espanhol ou português;
- ❖ Artigos publicados nos últimos 20 anos (a partir de janeiro de 1989).

Critérios de exclusão:

- ❖ Estudos que incluíram diferentes populações de pacientes neutropênicos nos quais os resultados são apresentados de forma generalizada, não possibilitando analisar os resultados específicos da população de interesse neste estudo;
- ❖ Publicações que não se enquadram na classificação do nível de evidências selecionado para utilização neste estudo (por exemplo, revisões narrativas da literatura, editoriais, carta-resposta e publicação de diretrizes);

Inicialmente foi realizada uma pré-seleção dos artigos encontrados nas buscas efetuadas por meio da leitura do título e resumo, e quando surgiram dúvidas em relação ao conteúdo dos trabalhos, os mesmos foram pré-selecionados para posterior análise na íntegra. Nos casos em que apenas o título estava disponível, retratava com clareza o conteúdo do estudo e não atendia aos propósitos da revisão, o mesmo foi excluído; porém, nos casos que geraram incertezas o trabalho foi incluído também para posterior análise na íntegra. Depois deste processo, os artigos pré-selecionados foram lidos na íntegra para confirmação ou não da seleção.

A coleta de dados foi realizada no mês de outubro de 2009, sendo que para a realização desta revisão optou-se pela localização de estudos publicados nos últimos 20 anos para que pudéssemos, além de levantar as evidências mais recentes, verificar se ocorreram mudanças nas recomendações durante este período.

Para a localização dos estudos foram empregadas inicialmente estratégias de busca apenas com os descritores controlados transplante de medula óssea (bone marrow transplantation) e transplante de células-tronco hematopoéticas (hematopoietic stem cell

transplantation), e para seu refinamento foram realizados novos cruzamentos incluindo descritores controlados relacionados às intervenções e/ou aos resultados de interesse, ou por meio da inclusão de descritores não controlados e termos que são descritores controlados, mas que em alguns casos foram utilizados apenas como palavras-chave. Nas tabelas de 1 a 5 são apresentadas as estratégias de busca utilizadas em cada uma das bases de dados, sendo que em todas as tabelas os descritores não controlados e os descritores controlados que foram utilizados apenas como palavras são apresentados em negrito.

Desta forma, iniciamos a busca pela base de dados PUBMED (tabela 1), na qual foram utilizados como limites: artigos publicados e indexados no PUBMED no período de 01 de janeiro de 1989 a 22 de outubro de 2009, escritos em português, inglês ou espanhol, e realizados com humanos.

Ao comparar os resultados obtidos nas diferentes estratégias de busca utilizadas, verificou-se que foram encontrados 110 e pré-selecionados 33 artigos diferentes nesta base de dados.

Tabela 1 – Cruzamentos realizados com descritores controlados e não controlados na base de dados PUBMED. Ribeirão Preto, 2009.*

Nº	Cruzamentos	Encontrados	Pré-selecionados
01	“bone marrow transplantation” OR “hematopoietic stem cell transplantation”	33562	Novo cruzamento
02	“bone marrow transplantation” OR “hematopoietic stem cell transplantation” AND “infection” OR “infection control”	1644	Novo cruzamento
03	“bone marrow transplantation” OR “hematopoietic stem cell transplantation” AND “infection” OR “infection control” AND “patient isolation” OR “masks” OR “respiratory protective devices” OR “filtration” OR “environment controlled” OR “air”	60	19
04	“bone marrow transplantation” OR “hematopoietic stem cell transplantation” AND “infection” OR “infection control”	3523	Novo cruzamento
05	“bone marrow transplantation” OR “hematopoietic stem cell transplantation” AND “infection” OR “infection control” AND “patient isolation” OR “protective isolation” OR “masks” OR “respiratory protective devices” OR “filtration” OR “environment controlled” OR “air” OR “HEPA filters” OR “laminar air flow” OR “surgical mask” OR “N95”	71	20
06	“bone marrow transplantation” OR “hematopoietic stem cell transplantation” AND “infection” OR “infection control” AND “patient isolation” OR “protective isolation” OR “masks” OR “respiratory protective devices” OR “filtration” OR “environment controlled” OR “air” OR “HEPA filters” OR “laminar air flow” OR “surgical mask” OR “N95”	80	29

*Os termos apresentados em negrito são descritores não controlados ou descritores controlados que foram empregados como palavras-chave nas estratégias de busca

Tabela 2 – Cruzamentos realizados com descritores controlados e não controlados na base de dados LILACS. Ribeirão Preto, 2009.*

Nº	Cruzamentos	Encontrados	Pré-selecionados
07	“transplante de medula óssea” OR ”transplante de células-tronco hematopoéticas”	402	Novo cruzamento
08	“transplante de medula óssea” OR “transplante de células-tronco hematopoéticas” AND “infecção” OR “controle de infecções”	01	0
09	“transplante de medula óssea” OR “transplante de células-tronco hematopoéticas” AND “infecção” OR “controle de infecções”	20	0
10	“transplante de medula óssea” OR “transplante de células-tronco hematopoéticas” AND “isolamento de pacientes” OR “máscaras” OR “dispositivos de proteção respiratória” OR “filtração” OR “filtração do ar” OR “ar”	03	0
11	“transplante de medula óssea” OR “transplante de células-tronco hematopoéticas” AND “isolamento de pacientes” OR “isolamento protetor” OR “máscaras” OR “dispositivos de proteção respiratória” OR “filtração” OR “filtração do ar” OR “ar” OR “filtro HEPA” OR “fluxo de ar laminar”	05	0
12	“transplante de medula óssea” OR ”transplante de células-tronco hematopoéticas”	402	Novo cruzamento
13	“transplante de medula óssea” OR “transplante de células-tronco hematopoéticas” AND “infecção” OR “controle de infecções”	20	0
14	“transplante de medula óssea” OR “transplante de células-tronco hematopoéticas” AND “isolamento de pacientes” OR “isolamento protetor” OR “máscaras” OR “dispositivos de proteção respiratória” OR “filtração” OR “filtração do ar” OR “ar” OR “filtro HEPA” OR “fluxo de ar laminar”	05	0

*Os termos apresentados em negrito são descritores não controlados ou descritores controlados que foram empregados como palavras-chave nas estratégias de busca

Na sequência foi realizada a busca na base de dados LILACS (tabela 2), na qual não é possível adicionar limites.

Nesta base de dados foram localizados 23 artigos por meio das diferentes combinações de palavras-chave, porém nenhum atendeu aos critérios de inclusão. Optamos então por realizar a leitura dos títulos e resumos dos 402 estudos encontrados com o emprego dos descritores “transplante de medula óssea” OR “transplante de células-tronco hematopoéticas”, porém nenhum foi selecionado. Ressalta-se que muitas referências localizadas eram dissertações de mestrado, teses de doutorado e resumos de trabalhos publicados em eventos.

Em seguida foi realizada a busca dos estudos na Biblioteca Cochrane (tabela 3), na qual foram encontrados 18 artigos, e apenas um foi pré-selecionado.

Tabela 3 – Cruzamentos realizados com descritores controlados e não controlados na Biblioteca Cochrane. Ribeirão Preto, 2009.*

Nº	Cruzamentos	Encontrados	Pré-selecionados
15	“bone marrow transplantation” OR “hematopoietic stem cell transplantation”	1806	Novo cruzamento
16	“bone marrow transplantation” OR “hematopoietic stem cell transplantation” AND “infection” OR “infection control”	314	Novo cruzamento
17	“bone marrow transplantation” OR “hematopoietic stem cell transplantation” AND “infection” OR “infection control” AND “patient isolation” OR “masks” OR “respiratory protective devices” OR “air” OR “filtration”	18	Novo cruzamento
18	“bone marrow transplantation” OR “hematopoietic stem cell transplantation” AND “infection” OR “infection control” AND “patient isolation” OR “masks” OR “respiratory protective devices” OR “filtration” OR “environment controlled” OR “air” OR “laminar air flow” OR “HEPA filters” OR “protective isolation” OR “surgical mask” OR “N95”	18	01

*Os termos apresentados em negrito são descritores não controlados ou descritores controlados que foram empregados como palavras-chave nas estratégias de busca

Na consulta à base de dados CINAHL (tabela 4) foram encontrados 28 e pré-selecionados 10 artigos.

Tabela 4 – Cruzamentos realizados com descritores controlados e não controlados na base de dados CINAHL. Ribeirão Preto, 2009.*

Nº	Cruzamentos	Encontrados	Pré-selecionados
19	“bone marrow transplantation” OR “hematopoietic stem cell transplantation”	3244	Novo cruzamento
20	“bone marrow transplantation” OR “hematopoietic stem cell transplantation” AND “infection” OR “infection control”	286	Novo cruzamento
21	“bone marrow transplantation” OR “hematopoietic stem cell transplantation” AND “infection” OR “infection control” AND “patient isolation” OR “masks” OR “respiratory protective devices” OR “filtration” OR “environment controlled” OR “air”	28	Novo cruzamento
22	“bone marrow transplantation” OR “hematopoietic stem cell transplantation” AND “infection” OR “infection control” AND “patient isolation” OR “masks” OR “respiratory protective devices” OR “filtration” OR “environment controlled” OR “air” OR “laminar air flow” OR “HEPA filters” OR “protective isolation” OR “surgical mask” OR “N95”	28	10

*Os termos apresentados em negrito são descritores não controlados ou descritores controlados que foram empregados como palavras-chave nas estratégias de busca

Finalmente foi efetuada a busca na base de dados EMBASE (tabela 5), que utiliza o vocabulário Emtree. Este vocabulário engloba os descritores do Mesh, sendo sinônimos na maioria das vezes. Neste caso, foram necessárias pequenas adequações em relação aos descritores para efetuar a busca.

Foram utilizados os limites: artigos publicados no período de 1989 a 2009, realizados com humanos e foi excluída a busca na base de dados MEDLINE, uma vez que na EMBASE tem-se a opção de realizar a busca apenas de seus estudos ou concomitante ao MEDLINE.

Foram localizados 465 e pré-selecionados 24 artigos por meio das estratégias de busca empregadas.

Tabela 5 – Cruzamentos realizados com descritores controlados e não controlados na base de dados EMBASE. Ribeirão Preto, 2009.*

Nº	Cruzamentos	Encontrados	Pré-selecionados
23	“bone marrow transplantation” OR “hematopoietic stem cell transplantation”	36224	Novo cruzamento
24	“bone marrow transplantation” OR “hematopoietic stem cell transplantation” AND “infection” OR “infection control”	9444	Novo cruzamento
25	“bone marrow transplantation” OR “hematopoietic stem cell transplantation” AND “infection” OR “infection control” AND “patient care” OR “mask” OR “air” OR “filtration” OR “laminar air flow”	457	Novo cruzamento
26	“bone marrow transplantation” OR “hematopoietic stem cell transplantation” AND “infection” OR “infection control” AND “patient care” OR “mask” OR “air” OR “filtration” OR “laminar air flow” OR “HEPA filters” OR “protective isolation” OR “surgical mask” OR “N95”	465	23

*Os termos apresentados em negrito são descritores não controlados ou descritores controlados que foram empregados como palavras-chave nas estratégias de busca

Depois de realizada a pré-seleção dos estudos localizados, procedeu-se à comparação dos mesmos e verificou-se que 17 deles eram repetidos em relação à busca realizada no PUBMED, e um foi localizado nas buscas realizadas na EMBASE e CINAHL. Depois de excluídos os estudos repetidos identificaram-se 1023 publicações indexadas nas diferentes bases de dados e 49 artigos pré-selecionados (tabela 6).

Tabela 6 – Distribuição dos estudos encontrados, pré-selecionados e duplicados em relação às bases de dados. Ribeirão Preto, 2009.

	Encontrados	Pré-selecionados	Duplicados	Total
LILACS	402	0	0	0
PUBMED	110	33	0	33
COCHRANE	18	01	01	0
CINAHL	28	10	06	04
EMBASE	465	23	11	12
Total	1023	61	18	49

Os artigos pré-selecionados foram obtidos pelo acesso das revistas eletrônicas disponíveis no Sistema Integrado de Bibliotecas Integradas da Universidade de São Paulo (SIBi- USP) e no portal de periódicos CAPES, sendo o acesso a estes sistemas livre e gratuito para os usuários de instituições conveniadas. Os estudos também foram reproduzidos dos periódicos impressos disponíveis na Biblioteca Central da Universidade de São Paulo – Campus de Ribeirão Preto, e os que não estavam disponíveis no Brasil foram solicitados ao Serviço de Comutação Bibliográfica desta mesma instituição.

Os artigos pré-selecionados foram lidos na íntegra e a seleção dos mesmos foi realizada tendo como referência a questão norteadora desta revisão, os critérios de inclusão e exclusão. Desta forma, foram selecionados 15 estudos que compuseram a amostra desta revisão.

Os motivos de exclusão dos outros 34 trabalhos são apresentados no quadro 3. Grande parte dos estudos excluídos eram revisões narrativas da literatura. Algumas revisões, embora apresentem a descrição das etapas de seu desenvolvimento, podem não ter rigor metodológico como no caso das revisões tradicionais da literatura, também chamadas de revisões narrativas da literatura. Estas revisões representam a etapa inicial da maioria das pesquisas e são imprescindíveis aos pesquisadores, porém podem apresentar resultados parciais ou inconsistentes (POLIT; BECK; HUNGLER, 2004).

Outros nove estudos foram excluídos, pois, embora utilizassem intervenções de nosso interesse, ou apresentassem dados relacionados à incidência de infecção nos pacientes

submetidos ao TCTH, estes aspectos eram apenas citados, não se caracterizando como o foco do estudo.

Motivos de exclusão	n (%)
Revisão narrativa da literatura, resumo, carta ao editor, guideline	13 (38,3)
Impossibilidade de aquisição do artigo na íntegra	01 (2,9)
Artigos em alemão e japonês	02 (5,9)
Artigos não apresentam separação dos resultados entre pacientes submetidos ao TCTH e os submetidos a outros tipos de tratamento quimioterápico	03 (8,8)
Estudos relacionados ao controle e vigilância do ar, do ambiente e/ou do sistema de ventilação	06 (17,6)
Foco dos estudos voltado para outras intervenções ou resultados	09 (26,5)
Total	34 (100)

Quadro 3 - Distribuição das publicações segundo o motivo de exclusão. Ribeirão Preto, 2009.

6.2.3 Categorização dos estudos

Para a categorização dos estudos, ou seja, extração das informações contidas nos estudos selecionados, foi utilizado o instrumento empregado por Vasques et al. (2008) (Anexo A). Para a utilização do instrumento foram necessárias pequenas adequações (Anexo B). Depois de realizadas as alterações iniciais, o instrumento foi submetido à validação aparente e de conteúdo (Apêndice A e Apêndice B). Este procedimento tem por objetivo avaliar se os itens do instrumento estão claros, proporcionando um bom entendimento, e se representam o universo do conteúdo estudado (POLIT; BECH; HUNGLER, 2004).

A validação foi realizada por três juízes, sendo dois docentes e uma enfermeira da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Em relação à caracterização dos mesmos, estes profissionais defenderam (66,6%) ou estão cursando o doutorado (33,3%) nas áreas de TCTH e/ou controle de infecção; realizaram cursos e têm publicações nas áreas de interesse e têm experiência clínica em TCTH, controle de infecção e/ou trabalham com o referencial teórico PBE. Quanto à validação, os peritos relataram que os

itens apresentados no instrumento são suficientes para caracterizar e analisar os dados dos estudos incluídos na revisão integrativa, sendo sugeridas pequenas modificações em relação ao conteúdo e apresentação do instrumento, as quais foram aceitas, aumentando assim a clareza dos itens e facilitando a compreensão e análise dos estudos.

Depois de concluída a validação aparente e de conteúdo, foi verificado se havia concordância no preenchimento do instrumento quando dois pesquisadores o faziam de forma independente. Este procedimento foi realizado pela pesquisadora responsável pelo estudo e por um enfermeiro, especialista e doutorando na área de oncologia, com experiência clínica em TCTH e conhecimento sobre métodos de revisão. Foram selecionados três artigos originários das buscas efetuadas de forma aleatória para preenchimento do instrumento de coleta de dados.

Cada um dos pesquisadores realizou a leitura dos artigos e preenchimento dos instrumentos de forma independente, os quais foram comparados posteriormente. Apenas em um caso houve divergência quanto ao nível de classificação do artigo, sendo esta divergência sanada após discussão do delineamento metodológico utilizado no estudo. Assim, observou-se concordância em relação ao entendimento e aos dados coletados quando os artigos foram lidos e os instrumentos foram preenchidos por diferentes pesquisadores de forma independente.

6.2.4 Avaliação dos estudos selecionados

Após leitura e análise do conteúdo das publicações selecionadas pelo autor deste estudo, os dados foram transcritos para o instrumento apresentado.

A análise do delineamento de pesquisa dos artigos foi fundamentada nos conceitos descritos por Polit, Beck e Hungler (2004).

Várias classificações são propostas e descritas na literatura para a categorização dos estudos de acordo com seu nível de evidência. Selecionamos neste estudo a classificação proposta por Melnyk e Fineout-Overholt (2005) que possui sete níveis de evidência e engloba estudos com abordagens metodológicas quantitativas e qualitativas (quadro 4).

Nível de evidência	Tipo de estudo
I	Evidência proveniente de revisões sistemáticas ou metanálise de todos os ensaios clínicos randomizados controlados (ECRC) relevantes ou oriundas de diretrizes clínicas baseadas em revisões sistemáticas de ECRC
II	Evidência derivada de pelo menos um ECRC bem delineado
III	Evidência obtida de ensaios clínicos bem delineados sem randomização
IV	Evidência proveniente de estudo caso-controle ou estudo de coorte bem delineado
V	Evidência proveniente de revisão sistemática de estudos qualitativos e descritivos
VI	Evidência derivada de um único estudo descritivo ou qualitativo
VII	Evidência oriunda da opinião de autoridades e/ou relatórios de comitês de especialistas

Fonte: MELNYK, B. M.; FINEOUT-OVERHOLT, E. **Evidence-based practice in nursing & healthcare**. A guide to best practice. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2005, p. 10.

Quadro 4 – Sistema de classificação hierárquico da qualidade da evidência segundo Melnyk e Fineout-Overholt (2005)

6.2.5 Apresentação da revisão integrativa

Os dados trazidos pelos estudos incluídos nesta revisão integrativa foram apresentados de forma descritiva. Com esta apresentação pretendeu-se fornecer ao leitor subsídios para a avaliação da qualidade das evidências, assim como verificar a possibilidade de implementação das recomendações na prática cotidiana e o reconhecimento de lacunas existentes que justifiquem o desenvolvimento de outros estudos.

7. Resultados e discussão

A seguir são apresentados os resultados obtidos por meio das buscas realizadas para localização dos artigos que abordam o uso do isolamento protetor, filtros de ar de alta eficiência, e máscaras como estratégias para a prevenção de infecções entre pacientes submetidos ao TCTH autólogo ou alogênico durante o período de hospitalização.

No quadro 5 são apresentados dados em relação à data de publicação dos artigos, periódico no qual foram publicados, idioma e base de dados onde foram localizadas as 15 publicações incluídas nesta revisão integrativa da literatura (Apêndice C).

Em relação ao período de publicação, cinco estudos (33,3%) foram publicados na década de 90, enquanto 10 artigos (66,7%) foram publicados entre os anos de 2000 e 2009, sendo possível observar um aumento considerável no número de publicações que abordam esta temática. Este aumento pode estar relacionado ao fato de os transplantes estarem se tornando um procedimento cada vez mais difundido e utilizado como terapia de escolha para doenças para as quais não se dispunha de outras alternativas de tratamento. Uma vez que o procedimento se torna mais difundido, a preocupação com os cuidados relacionados a ele também tende a ser crescente.

Verificou-se que quatro estudos (26,6%) foram publicados no Bone Marrow Transplantation, periódico constituído por corpo editorial criterioso e que publica artigos específicos e atuais na área de TCTH. Outros cinco (33,3%) são provenientes de periódicos que publicam estudos relacionados ao TCTH, hematologia e/ou oncologia; e três (20%) artigos foram publicados em revistas que abordam o tema infecção. Observa-se que existe grande preocupação por parte dos autores em divulgar suas pesquisas em revistas com conteúdos direcionados aos profissionais de saúde que atuam ou estão envolvidos com estas temáticas.

Quanto ao país de origem dos periódicos, a maioria deles é proveniente da Inglaterra (46,6%) e dos Estados Unidos da América (40%), sendo que no primeiro país é publicado o periódico Bone Marrow Transplantation, e o segundo foi o pioneiro e abriga centros de excelência na realização do TCTH. A maioria dos estudos foi publicada no idioma inglês, sendo apenas uma publicação em espanhol.

Em relação à base de dados na qual os estudos foram localizados, existe predominância de indexação no PUBMED, sendo que sete publicações (46,6%) foram localizadas nesta base de dados e outras cinco (33,3%) foram encontradas concomitantemente no PUBMED e EMBASE.

Nº do estudo	Ano	País de origem do periódico	Idioma	Periódico	Base de dados
01	1989	Inglaterra	Inglês	Journal of Hospital Infection	PUBMED EMBASE
02	2000	Inglaterra	Inglês	British Journal of Nursing	PUBMED
03	2001	Estados Unidos da América	Inglês	American Journal of Hematology	PUBMED EMBASE
04	2002	Estados Unidos da América	Inglês	Infection Control and Hospital Epidemiology	EMBASE
05	2003	Estados Unidos da América	Inglês	Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research	PUBMED
06	2007	Inglaterra	Inglês	Bone Marrow Transplantation	PUBMED
07	1998	Inglaterra	Inglês	Bone Marrow Transplantation	PUBMED
08	2001	Estados Unidos da América	Inglês	Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research	PUBMED EMBASE
09	2009	Estados Unidos da América	Inglês	The Lancet infectious diseases	EMBASE
10	2009	Inglaterra	Inglês	Bone Marrow Transplantation	PUBMED EMBASE
11	1992	Espanha	Espanhol	Anales españoles de pediatría	PUBMED
12	1992	Inglaterra	Inglês	The Lancet	PUBMED EMBASE
13	1994	Inglaterra	Inglês	Bone Marrow Transplantation	PUBMED COCHRANE EMBASE
14	2000	Estados Unidos da América	Inglês	Biology of blood and marrow transplantation	PUBMED
15	2003	Escócia	Inglês	European Journal of Oncology Nursing	PUBMED

Quadro 5 – Distribuição dos estudos incluídos na revisão integrativa, segundo ano de publicação, país de origem, idioma, periódico e base de dados. Ribeirão Preto, 2009.

Ressalta-se que doze estudos (80%) foram conduzidos em hospitais, e os três restantes (20%) não tiveram instituição sede por se tratar de uma meta-análise, um survey e uma apresentação de opinião de especialistas.

Na maioria dos estudos não foi possível definir com clareza a qual categoria profissional os autores pertenciam, uma vez que era relatado apenas o departamento da instituição no qual trabalhavam.

Após extração de dados dos artigos selecionados, os mesmos foram agrupados de acordo com o nível de evidência e categorias temáticas: utilização do filtro HEPA, utilização de quartos com isolamento protetor, e uso de máscaras como medidas para a prevenção de infecção durante o período de hospitalização para o TCTH (quadro 6). Assim, os artigos ficaram distribuídos da seguinte forma: seis estudos na categoria utilização de filtro HEPA (40%), quatro publicações na categoria utilização de isolamento protetor (26,6%), três estudos fizeram parte das duas categorias anteriores (20%), um trabalho foi incluído nas categorias isolamento protetor e uso de máscaras (6,7%), e um outro estudo fez parte das três categorias (6,7%).

Em relação ao delineamento de pesquisa e nível de evidência, os estudos ficaram distribuídos da seguinte forma:

- ✓ Um estudo com nível de evidência I (revisão sistemática e meta-análise);
- ✓ Um estudo com nível de evidência IV (estudo de coorte);
- ✓ Um estudo com nível de evidência V (revisão sistemática de estudos descritivos);
- ✓ Onze estudos com nível de evidência VI (estudos descritivos);
- ✓ Um estudo com nível de evidência VII (opinião de especialistas).

Nº do estudo	Título	Ano	Categoria temática	Nível de evidência
01	Control of an outbreak of nosocomial aspergillosis by laminar air-flow isolation	1989	Filtro HEPA	VI
02	Preventing fungal infections in immunocompromised patients	2000	Filtro HEPA	VII
03	Invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients during hospital construction: before and after chemoprophylaxis and institution of HEPA filters	2001	Filtro HEPA	VI
04	Efficacy of high-efficiency particulate air filtration in preventing aspergillosis in immunocompromised patients with hematologic malignancies	2002	Filtro HEPA	IV
05	Effective protection of allogeneic stem cell recipients against aspergillosis by HEPA air filtration during a period of construction – a prospective survey	2003	Filtro HEPA	VI
06	The utility of intensified environmental surveillance for pathogenic moulds in a stem cell transplantation ward during construction work to monitor the efficacy of HEPA filtration	2007	Filtro HEPA	VI
07	Influence of protective isolation on outcome of allogeneic bone marrow transplantation for leukemia	1998	Filtro HEPA e isolamento protetor	VI
08	Practices of Infectious Disease Prevention and Management During Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Survey from the European Group for Blood and Marrow Transplantation	2001	Filtro HEPA, Isolamento protetor e Máscaras	VI
09	Infection-control interventions for cancer patients after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis	2009	Filtro HEPA e Isolamento protetor	I
10	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation performed in non-HEPA filtered rooms: initial experience from a single center in India	2009	Filtro HEPA e Isolamento protetor	VI
11	Trasplante de médula ósea en enfermedades malignas en la edad pediátrica con aislamiento inverso convencional: valoración de resultados	1992	Isolamento protetor	VI
12	Allogeneic bone marrow transplantation without protective isolation in adults with malignant disease	1992	Isolamento protetor	VI
13	Infection prevention in autologous bone marrow transplantation and the role of protective isolation	1994	Isolamento protetor	VI
14	Early outcomes after allogeneic stem cell transplantation for leukemia and myelodysplasia without protective isolation: a 10 year experience	2000	Isolamento protetor	VI
15	Is there still an indication for nursing patients with prolonged neutropenia in protective isolation? An evidence-based nursing and medical study of 4 years experience for nursing patients with neutropenia without isolation	2003	Isolamento protetor e Máscaras	V

Quadro 6 – Distribuição dos estudos incluídos na revisão integrativa, segundo título, ano de publicação, categoria temática e nível de evidência. Ribeirão Preto, 2009.

❖ Filtro HEPA

Numerosos avanços no campo dos transplantes (incluindo o uso de fatores estimuladores de crescimento celular, antimicrobianos mais potentes e estratégias de profilaxia para a prevenção de infecções) têm feito com que este procedimento se torne mais seguro e apresente melhores resultados, além de permitirem que mais pacientes se tornem elegíveis para a realização do mesmo. Todavia, apesar destes resultados, a infecção continua sendo a segunda maior causa de morbidade e mortalidade relacionada ao transplante (PARK et al., 2006).

Assim, os resultados de sucesso nos transplantes estão intimamente relacionados à ocorrência de complicações infecciosas. De acordo com dados do International Bone Marrow Transplant Research (IBMTR), no período de 1996 a 2000, as infecções contribuíram para 17% das mortes nos transplantes alogênicos e 21% nos autólogos (ULLAH et al., 2008).

Tendo em vista as diferentes possibilidades de fontes de infecção, medidas diversas são instituídas na tentativa de evitar o contato dos receptores de TCTH com agentes infecciosos e, a depender da instituição, elas variam desde procedimentos simples como a higienização das mãos, até a utilização de equipamentos sofisticados e de alta tecnologia.

Um dos equipamentos que tem sido amplamente empregado é o filtro HEPA, com capacidade de remoção de até 99,97% das partículas em suspensão de até 0,3 µm de diâmetro, sendo sua principal função a prevenção de infecções veiculadas pelo ar, em especial as infecções fúngicas.

A inalação de esporos consiste no meio usual para a ocorrência de infecções fúngicas, especialmente por espécies de *Aspergillus*, que constituem a maior causa de morbidade e mortalidade entre pacientes imunocomprometidos, sugerindo um papel determinante da contaminação ambiental por esporos na epidemiologia da aspergilose pulmonar invasiva. Assim, as medidas preventivas devem estar baseadas na eliminação de *Aspergillus* do ambiente, particularmente por meio do uso de procedimentos de filtração do ar, com ou sem o emprego de sistemas de fluxo de ar laminar (KIMBERLY et al., 2009; MAEHARA et al., 2010; OREN et al., 2001), uma vez que a aspergilose invasiva é difícil de tratar e muitas vezes fatal.

O risco de desenvolvimento de infecções fúngicas, especialmente por espécies de *Aspergillus*, é dez vezes maior nos receptores de TCTH do que nos outros pacientes hospitalizados. Porém, salienta-se que, embora a aspergilose seja a infecção mais

preocupante, outras espécies de fungos veiculadas pelo ar podem causar infecção nestes pacientes (MOONEY; REEVES; LARSON, 1993).

Dos 15 artigos que fizeram parte da amostra deste estudo, 10 abordaram a utilização do filtro HEPA como uma medida de prevenção de infecção e trouxeram recomendações em relação ao seu emprego. A síntese destes estudos é apresentada nos quadros 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 e 16.

Nº do estudo: 01		Nível de evidência: VI
Autores	Barnes, R.A.; Rogers, T.R.	
Título	Control of an outbreak of nosocomial aspergillosis by laminar air-flow isolation	
Periódico	Journal of Hospital Infection	
Ano	1989	
Objetivo	Verificar a incidência de aspergilose pulmonar invasiva antes e após a abertura de uma unidade de transplante equipada com filtro HEPA e fluxo de ar laminar.	
Método/ intervenção	Trata-se de um estudo descritivo realizado com crianças submetidas ao TCTH alogênico, no qual foi verificada a incidência de aspergilose pulmonar invasiva. A amostra foi composta por 38 crianças que realizaram o transplante antes ou após a abertura da nova unidade com filtro HEPA. Para a análise estatística foi utilizado o teste exato de Fisher (efeito do filtro nas complicações pós-transplante) e análise de regressão (significância estatística em relação ao efeito do filtro e fatores de risco individuais para o desenvolvimento de infecção fúngica sistêmica).	
Resultado	Das 19 crianças transplantadas nas 14 semanas antes da instalação do filtro, 32% morreu de aspergilose pulmonar invasiva, sendo que o período que elas permaneceram internadas coincidiu com o momento em que houve uma maior exposição aos esporos fúngicos; com crescimento de mais de 133 UFC/m ³ de <i>A. fumigatus</i> em amostras de ar coletadas nos quartos. Após o término da construção e início das atividades na nova unidade não foram documentados outros casos de aspergilose pulmonar invasiva ($p = 0,02$). Neste período de 18 semanas não foram isolados esporos fúngicos nas amostras de ar dos quartos. Não houve diferença estatística em relação à incidência de outras infecções ou DECH entre os dois grupos.	
Conclusão	Os resultados indicam que a utilização do filtro HEPA pode oferecer proteção efetiva contra infecções fúngicas transmitidas pelo ar.	

Quadro 7 – Síntese do estudo 01.

Nº do estudo: 02		Nível de evidência: VII
Autores	Johnson, E.; Gilmore, M.; Newman, J.; Stephens, M.	
Título	Preventing fungal infections in immunocompromised patients	
Periódico	British Journal of Nursing	
Ano	2000	
Objetivo	Apresentar as recomendações oriundas da reunião realizada pelo Grupo europeu de enfermeiros e profissionais relacionados em transplante de medula e sangue em relação à profilaxia e prevenção de infecções fúngicas sistêmicas em pacientes imunocomprometidos.	
Método/ intervenção	Este estudo apresenta recomendações derivadas das opiniões de especialistas. O encontro foi realizado com o intuito de discutir o papel de enfermeiros no manejo de pacientes em risco de desenvolver infecções fúngicas sistêmicas.	
Resultado	As estratégias apresentadas para a prevenção de infecção fúngica sistêmica incluem o controle do ambiente, uso de quimioprofilaxia, e aumento das defesas do hospedeiro. Uma das medidas gerais recomendadas é a utilização do filtro HEPA para a realização de transplantes alogênicos, sendo que mesmo nos quartos com filtro HEPA a vigilância do ambiente e/ou do paciente deve ser realizada. São apresentadas também recomendações para pacientes imunocomprometidos de maneira geral em relação à higienização das mãos, controle de visitas, limpeza da unidade, utilização de carpetes e tapetes, restrição da entrada de plantas e alguns alimentos.	
Conclusão	A utilização do filtro HEPA é recomendada nos TCTH alogênicos nos quais a imunossupressão e o risco de desenvolvimento de infecções fúngicas são maiores. Em relação aos TCTH autólogos, anteriormente à recomendação de utilização do filtro HEPA, é necessário verificar o risco de desenvolvimento de infecções, especialmente quando os transplantes não são realizados em quartos individuais.	

Quadro 8 – Síntese do estudo 02.

Nº do estudo: 03		Nível de evidência: VI
Autores	Oren, I.; Haddad, N.; Finkelstein, R.; Rowe, J.M.	
Título	Invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients during hospital construction: before and after chemoprophylaxis and institution of HEPA filters	
Periódico	American Journal of Hematology	
Ano	2001	
Objetivo	Verificar a incidência de aspergilose pulmonar invasiva depois da instituição de medidas preventivas.	
Método/ intervenção	Este estudo descritivo foi desenvolvido em três períodos. No 1º período foram incluídos pacientes com leucemia aguda sem uso de profilaxia com antifúngicos (n = 12). No 2º período foram incluídos pacientes com leucemia aguda após ser instituída profilaxia com anfotericina B (n = 28). O 3º período correspondeu ao início do programa de TCTH, abertura da unidade com filtro HEPA e manutenção da profilaxia com anfotericina, sendo tratados pacientes com leucemia aguda (n = 26), e submetidos ao TCTH autólogo (n = 168) e alogênico (n = 26). Em todos os períodos estavam acontecendo construções ou reformas em outros locais do hospital. Foi verificada a incidência de aspergilose pulmonar invasiva e coletadas amostras de ar dos quartos. Na análise estatística foi utilizado o teste de Mann-Whitney (comparação da duração da neutropenia) e Qui-quadrado (incidência da infecção nos grupos).	
Resultado	Durante o 1º e 2º períodos, 50% e 43% dos pacientes desenvolveram aspergilose pulmonar invasiva respectivamente. Após aberta a nova unidade, nenhum paciente submetido ao TCTH ou que realizou tratamento para leucemia na mesma desenvolveu aspergilose pulmonar invasiva (p = 0,0003). Em contrapartida, 29% dos pacientes com leucemia tratados nas unidades convencionais desenvolveram aspergilose. No 1º e 2º períodos foram encontrados em média 15 esporos/m ³ de ar nas áreas onde estavam acontecendo construções e nos quartos; no 3º período este número manteve-se nas enfermarias regulares, e foi de 0,18 esporos/m ³ de ar nas enfermarias com filtro HEPA.	
Conclusão	A não ocorrência de infecções, inclusive entre receptores de transplantes alogênicos severamente imunocomprometidos, pode ser atribuída à utilização dos filtros, pois não houve diferença nas técnicas de diagnóstico, tempo de neutropenia e profilaxia com anfotericina B.	

Quadro 9 – Síntese do estudo 03.

Nº do estudo: 04		Nível de evidência: IV
Autores	Hahn, T.; Cummings, M.; Michalek, A.M.; Lipman, B.J.; Segal, B.H.; McCarthy Jr., P.L.	
Título	Efficacy of high-efficiency particulate air filtration in preventing aspergillosis in immunocompromised patients with hematologic malignancies	
Periódico	Infection Control and Hospital Epidemiology	
Ano	2002	
Objetivo	Descrever e investigar a causa de um surto de infecção nosocomial invasiva por <i>Aspergillus flavus</i> em uma unidade de cuidados a pacientes onco-hematológicos.	
Método/ intervenção	Neste estudo de coorte retrospectivo foram incluídos 91 pacientes maiores de 16 anos, internados por pelo menos quatro dias (tempo necessário para o desenvolvimento de infecção nosocomial) na unidade de hematologia ou de TCTH (esta com filtros HEPA, além de fluxo de ar laminar em quatro quartos). O posto de enfermagem era compartilhado pelas unidades e ambas recebiam ventilação através de uma tubulação composta por um filtro com 30% e outro com 95% de eficiência. Foi verificada a incidência de aspergilose e coletadas amostras do ar semanalmente em áreas que compunham as unidades de transplante e de hematologia. Para a análise dos dados foi utilizado o programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS).	
Resultado	No 1º semestre foram admitidos 36 pacientes (14 transplantes e 22 internações), sem ocorrência de casos de aspergilose. No 2º semestre, dentre 55 pacientes internados (20 transplantes e 35 internações na unidade de hematologia), 10 (18%) tiveram infecção comprovada ($p = 0,004$), sendo que apenas um havia sido submetido ao TCTH. Todos apresentaram crescimento de <i>A. flavus</i> , e em dois casos ocorreu crescimento concomitante de <i>A. niger</i> . A contagem de conídios variou de 5 a >150 UFC/m ³ de ar na unidade de hematologia (a depender do local onde as amostras foram coletadas), comparado com <4 UFC/m ³ na unidade de TCTH. A fonte primária destes conídios aparentemente era uma parede próxima ao posto de enfermagem. Após descontaminação da parede e utilização intermitente do filtro HEPA na unidade de hematologia, ocorreram apenas mais dois casos de aspergilose nosocomial nos dois anos seguintes.	
Conclusão	Foi demonstrada a efetividade do filtro HEPA, assim como a necessidade de um ambiente protegido para pacientes com malignidades hematológicas que estão imunocomprometidos para a proteção e controle efetivo contra surtos de aspergilose, sendo recomendada sua utilização.	

Quadro 10 – Síntese do estudo 04.

Nº do estudo: 05		Nível de evidência: VI
Autores	Krüger, W.H.; Zöllner, B.; Kaulfers, P.M.; Zander, A.R.	
Título	Effective protection of allogeneic stem cell recipients against aspergillosis by HEPA air filtration during a period of construction – a prospective survey	
Periódico	Journal of Hematotherapy & Stem Cell Research	
Ano	2003	
Objetivo	Realizar a monitorização biológica do ar na unidade de transplante e em uma área de construção próxima, e verificar a incidência de aspergilose.	
Método/ intervenção	Trata-se de um estudo descritivo, realizado com pacientes submetidos ao TCTH autólogo (n = 232) ou alogênico (n = 448). As enfermarias tinham filtro HEPA, ante-sala com portas duplas e pressão positiva. A porta da unidade próxima à área de construção foi selada com fita adesiva, e a entrada alterada para outro local. Os pacientes utilizavam máscara simples ao sair da unidade e recebiam profilaxia antimicrobiana. Foram coletadas amostras de ar na área em construção, nos corredores das enfermarias e nas enfermarias antes, durante e após o período de construção (novembro de 1999 a fevereiro de 2000). Dados relativos à caracterização dos pacientes e incidência de aspergilose foram coletados de 1990 a janeiro de 2001. Foram feitas análise de variância por meio do teste de Bonferroni e mínima diferença significativa.	
Resultado	Durante todo o período a contaminação do ar nos corredores e na área em construção foi significativamente maior do que nas enfermarias. Durante o período de construção, a carga de esporos no ar foi maior no corredor do que nas enfermarias ($p < 0,05$). Foram identificados esporos em 52 placas (8%) colocadas nos quartos, e em nove (1,4%) cresceu mais do que uma UFC por placa. Em 96 placas (38,7%) colocadas no corredor houve crescimento de esporos e em 28 (11,3%) houve crescimento de mais de uma UFC. Após a construção, a área externa passou a ser parte do corredor das enfermarias, e a carga de esporos neste local não teve mais diferença em relação aos quartos e ao corredor já existente. Durante todo o período de análise foi comprovado um caso de aspergilose invasiva em um paciente que realizou o TCTH autólogo (1/232) e em 14 submetidos ao alogênico (14/448). Considerando apenas o período de construção, foram realizados 26 transplantes alogênicos e 02 autólogos, e a incidência de infecção foi de 3,6% (pneumonia por <i>Aspergillus</i> em um paciente submetido ao TCTH alogênico); antes e após este período a incidência foi de 2,2% ($p = 0,88$). Quando analisados apenas os transplantes alogênicos, a incidência foi praticamente igual nos dois grupos (3,9 e 3,1% respectivamente, $p = 0,81$).	
Conclusão	A utilização do filtro HEPA em quartos com portas duplas e pressão de ar positiva é suficiente para proteger os pacientes contra esporos de fungos liberados pela construção nas proximidades, sendo esta medida considerada efetiva. Considera-se importante proteger as enfermarias da entrada de poeira de áreas de construção por meio da construção de barreiras.	

Quadro 11 – Síntese do estudo 05.

Nº do estudo: 06		Nível de evidência: VI
Autores	Nihtinen, A.; Anttila, V-J.; Richardson, M.; Meri, T.; Volin, L.; Ruutu, T.	
Título	The utility of intensified environmental surveillance for pathogenic moulds in a stem cell transplantation ward during construction work to monitor the efficacy of HEPA filtration	
Periódico	Bone Marrow Transplantation	
Ano	2007	
Objetivo	Verificar se os quartos de uma enfermaria de TCTH equipada com filtro HEPA permaneceram sem contaminação por fungos durante um trabalho de construção próximo.	
Método/ intervenção	Trata-se de um estudo descritivo, em uma unidade onde ocorreram internações para realização de TCTH autólogo (n = 07) e alogênico (n = 15), e reinternações de pacientes transplantados (n = 33). A unidade é equipada com filtro HEPA, janelas lacradas, portas duplas e, como estavam acontecendo trabalhos de escavação e construção no terreno adjacente ao hospital, foi construída uma barreira ao redor da área de construção e dos dutos de ventilação próximos da unidade. Os procedimentos realizados foram a medida da pressão nos canais de ventilação, a contagem de partículas maiores de 0,3 µm de diâmetro e de fungos no ar, cultura da poeira de superfícies dos quartos, análise de dados clínicos dos pacientes e coleta de amostras para cultura das cavidades oral e nasal dos pacientes.	
Resultado	A pressão nos canais de ventilação manteve-se estável. A contagem média de partículas/l de ar foi 174 nos quartos e 173.659 fora do hospital. Das 33 amostras de ar coletadas nos quartos, uma foi positiva para <i>A. niger</i> e <i>Penicillium glabrum</i> , e uma para <i>Cladosporium sphaerospermum</i> (1 UFC/m ³ cada). Houve crescimento de pelo menos duas espécies de fungos em cada uma das 24 amostras de ar coletadas no ambiente externo (média de 9 UFC/m ³) e na entrada principal do hospital (média de 7 UFC/m ³), sendo que espécies de <i>Penicillium</i> foram isoladas em 13 amostras, <i>Rhizopus</i> em 5 amostras, e <i>A. fumigatus</i> em quatro amostras. Na análise da poeira de superfícies dos quartos foi isolado <i>A. fumigatus</i> em duas amostras do mesmo quarto, e <i>A. versicolor</i> em uma amostra de outro quarto. Das 30 restantes, sete foram positivas para microrganismos não patogênicos. As amostras de material da cavidade nasal foram negativas. Dentre as 35 amostras de material da cavidade oral, uma foi positiva para <i>A. niger</i> em um paciente com história de aspergilose pulmonar diagnosticada antes do início do período de construção, 11 foram positivas para <i>C. albicans</i> , e em cinco casos cresceram outras leveduras. Nenhum caso novo de aspergilose foi diagnosticado num período de seguimento médio de 214 dias.	
Conclusão	Além da utilização do filtro HEPA, é recomendada a vigilância ambiental durante períodos de construção. A vigilância ambiental regular em condições normais também pode ser um bom marcador para problemas na limpeza e filtração do ar, a coleta de amostras de superfícies é um procedimento complementar.	

Quadro 12 – Síntese do estudo 06.

Nº do estudo: 07		Nível de evidência: VI
Autores	Passweg, J.R.; Rowlings, P.A.; Atkinson, K.A.; Barrett, A.J.; Gale, R.P.; Gratwohl, A. et al.	
Título	Influence of protective isolation on outcome of allogeneic bone marrow transplantation for leukemia	
Periódico	Bone Marrow Transplantation	
Ano	1998	
Objetivo	Verificar se o uso do filtro HEPA combinado ou não ao fluxo de ar laminar ao invés de técnicas de isolamento convencional influenciam os resultados do transplante.	
Método/ intervenção	Foi realizada uma análise dos dados disponíveis no IBMTR em relação a 5065 pacientes, independente da idade, que receberam transplantes alogênicos para leucemia entre 1988 e 1992. Para que os pacientes fossem incluídos, algum tipo de isolamento deveria ter sido utilizado durante o transplante. Os pacientes foram incluídos no grupo tratado em isolamento convencional (quartos individuais com qualquer combinação de outras medidas como higienização das mãos, luvas, máscaras e aventais para a prevenção de transmissão de infecções, n = 827) ou no grupo que utilizou filtro HEPA (n = 4238). Os resultados do transplante avaliados foram ocorrência de DECH aguda e crônica, pneumonia fúngica, mortalidade relacionada ao transplante e sobrevida após um ano. Foi utilizado o teste de Qui-quadrado e de Mann Whitney (comparação das variáveis entre os grupos; estimador de Kaplan Meyer (cálculo da probabilidade dos resultados); e teste de log rank (comparações univariadas).	
Resultado	<p>Transplantes com doadores HLA idêntico: 627 foram transplantados no isolamento convencional, e 3355 em quartos com filtro. Foi verificada uma maior probabilidade de mortalidade entre os > 25 anos tratados no isolamento convencional (40±6%) em comparação ao filtro (31±2%) (p = 0,0005). Não houve diferença estatística em relação à ocorrência de pneumonia fúngica entre os grupos em seguimento de um ano. A sobrevida foi maior no grupo de > 25 anos tratados nos quartos com filtro (isolamento: 50±5%, filtro: 61±2%; p = 0,0001).</p> <p>Transplantes com doadores alternativos (com disparidades HLA): a probabilidade de ocorrência de pneumonia fúngica no período de um ano entre os < 25 anos transplantados no isolamento (23±13%) foi maior do que no grupo transplantado nos quartos com filtro (6±3%) (p = 0,0001). Entre os > 25 anos, esta probabilidade foi de 14±9% no isolamento e de 10±3% no filtro (sem diferença significativa). A diferença entre os grupos com menos de 25 anos também foi verdadeira em relação à mortalidade (isolamento: 56±13%, filtro: 43±6%; p = 0,0008). A sobrevida foi maior no grupo < 25 anos (isolamento: 36±11%, filtro: 45±6%; p = 0,02).</p> <p>O uso do filtro HEPA diminuiu a mortalidade global e relacionada ao transplante no primeiro ano pós-transplante; sem diferença significativa em relação à causa primária de morte.</p>	
Conclusão	O filtro HEPA, com ou sem fluxo de ar laminar, pareceu diminuir a mortalidade relacionada ao transplante e aumentar a sobrevida depois do transplante alogênico quando comparado ao isolamento convencional, sendo este benefício mais evidente entre pacientes com doadores que não apresentam histocompatibilidade HLA total.	

Quadro 13 – Síntese do estudo 07.

Nº do estudo: 08		Nível de evidência: VI
Autores	Krüger, W.H.; Hornung, R.J.; Hertenstein, B.; Kern, W.V.; Kröger, N.; Ljungman, P.; Zander, A.R.	
Título	Practices of Infectious Disease Prevention and Management During Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Survey from the European Group for Blood and Marrow Transplantation	
Periódico	Journal of Hematotherapy & Stem Cell Research	
Ano	2001	
Objetivo	Avaliar a situação atual das estratégias contra infecção utilizadas em centros de transplante da Europa.	
Método/ intervenção	Foi realizado um survey em relação às intervenções para prevenção de infecção em pacientes submetidos ao TCTH. O questionário foi enviado para centros de transplante cadastrados no Grupo Europeu de Transplante de Medula Óssea. 180 centros retornaram 308 questionários (128 centros realizam TCTH autólogos e alogênicos; quatro realizam apenas alogênicos e 48 apenas TCTH autólogos). O questionário incluiu aspectos relacionados ao isolamento do paciente, regras para visitantes e profissionais, nutrição, higiene corporal, vigilância microbiológica, quimioprofilaxia, estrutura da unidade, transplantes realizados, acesso venoso, uso de fatores de crescimento e outros aspectos.	
Resultado	<p>TCTH autólogos: 64,2% eram realizados em unidades de tratamento específicas para transplante; sendo 83,5% em quartos individuais. Isolamento em “ilhas de sobrevivência” era utilizado em 9,7%, fluxo de ar laminar em 24,4% e filtro HEPA em 47,2% das unidades. Em relação ao isolamento reverso, 63,6% dos centros o utilizavam associado ou não aos filtros HEPA e fluxo de ar laminar, e 16,5% não utilizavam quartos especiais.</p> <p>TCTH alogênicos: 84,5% eram realizados em unidades de tratamento específicas para transplante, 81,8% em quartos individuais e 2,3% em quartos duplos. Isolamento em “ilhas de sobrevivência” era utilizado em 18,9%, filtro HEPA por 60,6% dos centros, e o fluxo de ar laminar em 42,4%. 78% relataram que utilizavam isolamento reverso, e 5,3% não utilizavam nenhum tipo de quarto com cuidados especiais.</p> <p>Máscaras faciais eram utilizadas pelos profissionais em 65,1% dos centros de transplante autólogo e em 74,2% dos alogênicos. Seu uso pelos visitantes era requerido em 60,8% dos autólogos e 63,6% dos alogênicos.</p>	
Conclusão	A intensidade das estratégias utilizadas no transplante alogênico pode ser explicada pela alta morbidade e mortalidade relacionadas à infecção; enquanto as medidas utilizadas nos transplantes autólogos não refletem o desenvolvimento desta terapia durante a última década, nem está de acordo com as recomendações atuais.	

Quadro 14 – Síntese do estudo 08.

Nº do estudo: 09		Nível de evidência: I
Autores	Schlesinger, A.; Paul, M.; Gafer-Gvili, A.; Rubinovitch, B.; Leibovici, L.	
Título	Infection-control interventions for cancer patients after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis	
Periódico	The Lancet infectious diseases	
Ano	2009	
Objetivo	Realizar revisão sistemática e meta-análise de estudos que avaliaram medidas de controle de infecção para pacientes com câncer submetidos à quimioterapia.	
Método/ intervenção	Esta revisão sistemática da literatura e meta-análise incluiu 40 estudos comparativos prospectivos, que abordaram o cuidado a pacientes submetidos ao TCTH autólogo ou alogênico, ou à quimioterapia para tratamento de tumores sólidos e doenças hematológicas no hospital ou em tratamento ambulatorial. Foram avaliadas duas intervenções principais: isolamento protetor (que incluía a utilização de filtros de ar combinados com medidas de isolamento de barreira ou supressão da flora endógena) e cuidados ambulatoriais. Dos 40 estudos analisados, 22 retratavam cuidados a pacientes submetidos ao TCTH. Para a análise dos dados foi utilizado risco relativo; média ponderada e teste de Qui-quadrado.	
Resultado	<p>Pacientes submetidos ao TCTH alogênico (n = 5931): a utilização do isolamento protetor reduziu significativamente a mortalidade [RR 0,81 (95% CI 0,73-0,89)]; assim como a incidência de infecções documentadas clínica ou microbiologicamente, sendo três estudos randomizados [RR 0,49 (95% CI 0,36-0,66)], e seis estudos não randomizados [RR 0,67 (95% CI 0,53-0,86)].</p> <p>Pacientes submetidos ao TCTH autólogo ou com leucemia aguda tratados com quimioterapia (n = 916): benefício significativo com a utilização do isolamento protetor foi verificado em relação à menor mortalidade [(RR 0,72 (95% CI 0,58-0,88)] e redução de infecções documentadas clínica ou microbiologicamente (nove estudos randomizados [RR 0,69 (95% CI 0,59-0,81)], e três estudos não randomizados [RR 1,13 (95% CI 0,93-1,37)]).</p> <p>Não foram demonstrados efeitos do controle da qualidade do ar e isolamento de barreira sem a utilização de antibióticos profiláticos, porém, o isolamento de barreira contribuiu significativamente para redução de candidíase e infecções por gram-positivos (RR 0,49 (95% CI 0,40-0,62)). O uso de antibióticos isolados mostrou reduzir todas as causas de mortalidade.</p>	
Conclusão	Os antibióticos foram os principais componentes mediando os efeitos benéficos do isolamento protetor e esforços deveriam ser feitos a fim de se administrar profilaxia efetiva. A utilização de medidas de barreira pode aumentar a eficácia da profilaxia e permitir um melhor tratamento empírico por reduzir a transmissão cruzada de patógenos nosocomiais resistentes. O filtro HEPA deveria ser reservado para pacientes de alto risco para a prevenção de infecções fúngicas invasivas, e para locais onde ocorram surtos de infecção fúngica.	

Quadro 15 – Síntese do estudo 09.

Nº do estudo: 10		Nível de evidência: VI
Autores	Kumar, R.; Naithani, R.; Mishra, P.; Mahapatra, M.; Seth, T.; Dolai, T.K.; Bhargava, R.; Saxena, R.	
Título	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation performed in non-HEPA filtered rooms: initial experience from a single center in India	
Periódico	Bone Marrow Transplantation	
Ano	2009	
Objetivo	Apresentar a experiência de realização de TCTH alogênicos em quartos individuais sem a utilização de filtros HEPA.	
Método/ intervenção	Este estudo descritivo incluiu 40 pacientes, independente da idade. Uma vez que os filtros não estavam disponíveis, era necessário verificar a segurança e eficácia dos resultados do transplante sem sua utilização. A enfermaria era composta por quartos individuais que eram fumados antes das internações com uma preparação de peróxido de hidrogênio e nitrato de prata. Os pacientes eram mantidos em isolamento do início do condicionamento até a enxertia das células e recebiam profilaxia antimicrobiana. Era realizada limpeza úmida do quarto, restrita entrada a dois profissionais, as pessoas que entravam no quarto eram orientadas a trocar seus calçados, colocar máscara e gorro, e higienizar as mãos. Eram permitidos alimentos cozidos, água fervida ou mineral. A unidade tinha ar condicionado. Foram iniciados antibióticos de amplo espectro na ocorrência de febre, e antifúngicos sistêmicos se a febre persistisse por mais de três dias ou se houvesse alguma suspeita de infecção fúngica em exames de imagem.	
Resultado	95% dos pacientes apresentaram febre e utilizaram antibióticos sistêmicos, e 57,5% utilizaram antifúngicos sistêmicos. Em 50% destes não foi diagnosticada infecção. A hemocultura foi positiva em sete casos (17,5%), com crescimento de <i>S. aureus</i> (duas amostras), <i>Enterococcus</i> (duas amostras), <i>E. coli</i> (duas amostras), <i>Acinetobacter</i> (uma amostra) e <i>Enterobacter</i> (uma amostra). Seis pacientes (15%) apresentaram evidências radiológicas e outros seis (15%) evidências clínicas de infecção. Um paciente apresentou urocultura positiva para <i>Klebsiella</i> . Em relação à mortalidade, um paciente (2,5%) com LMA e pneumonia fúngica pré-transplante faleceu no D+66. Após o D+100 ocorreram oito óbitos, sendo que em apenas um caso infecção foi a provável causa da morte (tuberculose disseminada e aspergilose), embora um paciente apresentasse também pneumonia fúngica e outro mucormicose.	
Conclusão	A baixa mortalidade inicial e a ausência de infecções graves sugerem que o TCTH alogênico pode ser realizado em quartos individuais sem filtro HEPA mesmo na Índia, onde há muita poeira e poluição no ambiente. O número de pacientes é pequeno para afirmar que o filtro HEPA não é necessário, e os autores seriam mais criteriosos no uso de antimicrobianos se dispusessem do filtro. A experiência sugere que a existência de unidades com equipamentos especiais de tratamento do ar não deve ser uma condição crítica e essencial para a realização de transplantes alogênicos em pacientes que de outra forma sucumbiriam a doenças hematológicas potencialmente tratáveis com este procedimento.	

Quadro 16 – Síntese do estudo 10.

Tendo como base os dados apresentados na síntese dos artigos, observa-se que a população e amostras dos pacientes incluídos nos estudos apresentaram diversidade. Os **estudos 01, 07 e 10** foram desenvolvidos exclusivamente com receptores de TCTH alogênico. Os **estudos 05, 06 e 08** incluíram receptores tanto de transplante autólogo quanto alogênico; e os **estudos 02, 03, 04 e 09** trazem recomendações também para pacientes com imunossupressão decorrente de outros tratamentos quimioterápicos.

Acrescenta-se que, embora um dos critérios adotados seja a exclusão de estudos desenvolvidos com diferentes populações de pacientes neutropênicos nos quais os dados são apresentados de forma generalizada, não possibilitando analisar os resultados específicos da população de interesse nesta revisão, os **estudos 02, 03, 04 e 09** foram incluídos por apresentarem os resultados relativos aos pacientes submetidos ao TCTH de forma independente.

Desta forma verifica-se que, embora a preocupação com a prevenção de infecção esteja voltada principalmente para os pacientes submetidos ao transplante alogênico provavelmente em virtude do caráter diferenciado da imunossupressão que os acomete; existe também interesse em relação aos cuidados a outros pacientes que apresentam estados prolongados de imunossupressão intensa.

Conforme apresentado na síntese do quadro 7, o **estudo 01** trata-se de um trabalho descritivo. Este estudo foi desenvolvido em dois momentos. Durante o período de construção, quando a unidade não dispunha de filtro HEPA, 32% das crianças transplantadas foram a óbito por aspergilose pulmonar invasiva, e neste período houve crescimento de grande quantidade de *A. fumigatus* nas amostras de ar coletadas nos quartos. Depois da abertura da nova unidade com filtro HEPA não foram isolados mais esporos fúngicos nas amostras de ar, assim como não foram diagnosticados outros casos de aspergilose, o que resultou em uma redução significativa da incidência de infecção. Embora a utilização do filtro tenha sido iniciada após o término da construção, ele mostrou-se efetivo no controle da infecção. Por isso, os pesquisadores acreditam que estes sistemas de filtração são efetivos na prevenção de infecções fúngicas veiculadas pelo ar, e recomendam seu uso em unidades que realizam regularmente o TCTH alogênico.

Ainda segundo estes autores, a ocorrência dos casos de aspergilose coincidindo com o crescimento expressivo de *Aspergillus* nas amostras de ar configurou-se como um surto, tendo como fonte a poeira proveniente da construção.

Embora a inalação de esporos fúngicos aderidos a micropartículas de poeira do ambiente seja considerada como a principal forma de aquisição, colonização e potencial

desenvolvimento de infecção fúngica invasiva por fungos filamentosos, outras fontes têm sido relatadas. Enquanto a fonte de *Aspergillus* é o próprio ambiente, incluindo o solo, plantas, matéria orgânica em decomposição, gêneros alimentícios e poeira (inclusive as originárias de construções); as espécies de *Candida* são organismos comensais encontrados na pele, membrana mucosa, trato gastrointestinal, gêneros alimentícios, água; além dos efeitos sazonais (JOHNSON et al., 2000; KIMBERLY et al., 2009; MASCHMEYER, 2009).

Estudo desenvolvido por Anaissie et al. (2003) evidenciou crescimento de fungos oportunistas em cerca de 25% das amostras de água coletadas em um hospital, sendo as maiores concentrações encontradas nos tanques de armazenamento. Nas amostras de água e nos swabs coletados de todas as linhas de água que serviam diretamente aos pacientes foram isoladas espécies de *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Paecilomyces*, *Acremonium* e *Cladosporium*. Foram ainda coletadas amostras de ar, sendo que uma concentração média de esporos fúngicos significativamente maior foi encontrada nos banheiros em relação aos quartos e ante-sala ($p = 0,00004$); e as espécies mais comuns isoladas na água foram as mesmas isoladas nas amostras de ar, o que sugere que os fungos transmitidos através da via respiratória podem ser originários da água e não só do ar externo, recomendando-se que sejam implementadas medidas para evitar a aerolização da água além da utilização dos filtros de ar.

Além dos fungos isolados no ambiente, outros são parte da microbiota do indivíduo e podem causar sérias infecções especialmente em pacientes imunocomprometidos.

Embora não tenha sido relatado no **estudo 01** se houve contaminação do ar e/ou ocorrência de infecções provocadas por outras espécies de fungos além do *Aspergillus*, estudo desenvolvido por Oliveira et al. (2002) mostrou a ocorrência de infecções fúngicas causadas por espécies de *Candida*, *Fusarium*, *R. arhizus*, *S. prolificans* e *Aspergillus* entre pacientes submetidos ao TCTH.

É importante ressaltar que a aspergilose invasiva pode levar a uma mortalidade de 74 a 95%, sendo o primeiro pico de ocorrência da infecção na fase de neutropenia, e o segundo pico durante o tratamento da DECH crônica, de forma que o segundo pico ocorre apenas entre os transplantes alogênicos (HO; YEN, 2000; SOUBANI, 2006).

Em relação ao local acometido, os pulmões são o sítio primário de infecção, podendo ocorrer invasão vascular, necrose e hemorragia, além de disseminação para outros órgãos (HO; YEN, 2000; SOUBANI, 2006). De acordo com estudo desenvolvido por Carvalho-Dias et al. (2008), dentre os pacientes que desenvolveram aspergilose, 77% tinham alguma evidência de doença pulmonar e 37,5% envolvimento dos seios paranasais.

Infecções causadas por outras espécies de fungos também influenciam nas taxas de mortalidade e cerca de 50% dos pacientes evoluem para o óbito, seja pelo diagnóstico tardio ou pela gravidade da doença (OLIVEIRA et al., 2002).

O diagnóstico de aspergilose em pacientes imunossuprimidos constitui um desafio para a equipe médica, sendo que estudos têm mostrado que de 10 a 20% dos diagnósticos são feitos apenas após a morte. O achado mais comum é a ocorrência de febre sem um foco clínico e que não responde a antibióticos de amplo espectro, lembrando que a febre pode estar ausente naqueles recebendo terapia com esteróides (HO; YEN, 2000).

Os estudos **03, 05 e 06** foram desenvolvidos em situações similares ao **estudo 01**, com áreas de construção e/ou reforma próximas. De acordo com Russel et al. (2003), os maiores fatores de risco para a ocorrência de infecções fúngicas hospitalares veiculadas pelo ar em enfermarias de hematologia e unidades de TCTH são períodos de construção ou demolição na unidade ou nas proximidades, sendo que nestas situações o fungo mais frequentemente isolado na Europa é o *A. fumigatus* seguido por outros membros do gênero como o *A. flavus* e *A. Niger*.

Ho e Yen (2000) relatam que, dentre os fatores ambientais que podem predispor ao desenvolvimento de aspergilose invasiva, a contagem de esporos no ambiente de cuidado ao paciente constitui o fator de maior importância, sendo que os surtos de aspergilose nosocomial têm ocorrido em associação com a sazonalidade, contaminação dos sistemas de ventilação, trabalhos de construção ou reforma na instituição de saúde, e ainda atividades não conhecidas que podem levar a um aumento da contagem de fungos no ar.

O **estudo 03** foi desenvolvido em três momentos, sendo que havia trabalhos de construção acontecendo praticamente de forma ininterrupta. Averiguou-se no primeiro período uma alta incidência de infecção entre os pacientes com leucemia que não recebiam nenhum tipo de profilaxia antifúngica e, mesmo depois de instituída a profilaxia com anfotericina B, a redução da incidência de aspergilose foi pequena. Somente depois da abertura da nova unidade provida de filtro HEPA é que foram iniciados os TCTH autólogos e alogênicos, não sendo diagnosticados casos de aspergilose nestes pacientes e nem nos pacientes com leucemia aguda tratados na nova unidade. Enquanto isso, entre os pacientes com leucemia tratados nas unidades convencionais continuaram a ser diagnosticados casos de aspergilose. A incidência de infecção nestes pacientes foi menor do que nos outros períodos, porém sem diferença estatística e, segundo os autores, esta redução pode estar relacionada ao fato de algumas vezes os pacientes terem sido colocados nas enfermarias com filtro HEPA.

A contagem de esporos no ar foi menor dentro da unidade com filtro do que nas unidades convencionais (0,18 e 15 esporos/mm³ de ar respectivamente).

Tendo em vista a ocorrência de um surto de infecção nosocomial quase contínuo relacionado a trabalhos de construção e renovação extensos que ocorreram no hospital, e seu controle após a instalação do filtro HEPA, sua utilização é recomendada pelos pesquisadores do **estudo 03** para os dois tipos de transplante, além de enfatizarem que o controle deveu-se exclusivamente à instalação do filtro HEPA, não tendo relação com a utilização da anfotericina.

Conforme evidenciado neste estudo, agentes antimicrobianos em doses profiláticas têm sido utilizados na prevenção de infecções durante o período de neutropenia induzida pela quimioterapia. As drogas e doses empregadas são variáveis de acordo com as instituições e tipos de transplante, mas de forma geral incluem antibióticos, antivirais e antifúngicos.

Dentre os antifúngicos, os agentes que têm sido rotineiramente recomendados e utilizados são o fluconazol, itraconazol e anfotericina B. De acordo com Zitella et al. (2006), o uso de antifúngicos em doses profiláticas deve ser limitado aos pacientes que apresentam alto risco de desenvolvimento de infecções como aqueles com leucemia mielóide aguda ou submetidos ao TCTH por reduzir a colonização fúngica e o risco de infecções fúngicas invasivas nestes pacientes severamente neutropênicos.

Porém, embora venha sendo documentado em alguns estudos uma diminuição na incidência de infecções por fungos após a instituição de regimes profiláticos, estes devem ser utilizados com cautela uma vez que podem apresentar uma série de efeitos colaterais, além de induzir resistência entre as espécies de fungos (MASCHMEYER, 2009).

Os autores do **estudo 03** consideraram ainda que períodos de neutropenia prolongados seja um importante fator de risco para o desenvolvimento de aspergilose invasiva, uma vez que este tempo sempre foi maior entre os pacientes que desenvolveram a infecção.

Além da neutropenia, a terapia imunossupressora representa um importante fator de risco para o desenvolvimento de infecções fúngicas em pacientes transplantados (CARVALHO-DIAS et al., 2008; SOUBANI, 2006).

No **estudo 5**, com a programação de acontecimento de uma obra, foi feito primeiramente um levantamento da incidência de aspergilose desde a abertura da unidade. Além da existência de filtro HEPA, portas duplas e pressão positiva; os pacientes utilizavam máscara simples ao sair da unidade e recebiam profilaxia com quinolonas, fluconazol ou anfotericina, aciclovir, sulfametoxazol e trimetropina ou pentamidina. Antes do início das obras foi iniciada a coleta de amostras de ar para a contagem de esporos.

Conforme apresentado na síntese do **estudo 05**, a incidência de aspergilose foi comparável em todos os períodos, enquanto a contaminação do ar se manteve significativamente maior nos corredores da unidade e área externa do hospital do que dentro das enfermarias ($p < 0,05$). Assim, os autores recomendam a utilização do filtro e enfatizam a importância de se ter portas duplas e pressão positiva para a manutenção da qualidade do ar filtrado. Relatam ainda que os resultados encontrados contrastam com dados de outros estudos que apontam um aumento de até 50% na incidência de infecção durante períodos de construção em áreas onde o filtro HEPA não foi utilizado, reforçando assim a utilidade deste equipamento.

Embora os pesquisadores do **estudo 05** não relatem se a recomendação de utilização é para os dois tipos de transplante realizados na unidade, a construção efetuada teve como objetivo disponibilizar uma área sem filtro para reinternações de pacientes já transplantados e para a realização de transplantes autólogos, o que sugere que esta recomendação seja exclusiva para os transplantes alogênicos.

Um dado apresentado neste estudo que reforça a idéia de contaminação por *Aspergillus* durante períodos de construção é que a carga de esporos no ar fora da unidade, que já era grande antes da construção (em média 3 UFC por placa), aumentou significativamente durante este período (em média 11 UFC por placa). Contudo, nenhum esporo foi isolado no período entre o feriado de Natal e o dia sete de janeiro, ocasião em que os trabalhos de construção foram temporariamente interrompidos ($p = 0,012$).

Outro fato interessante é que a carga de esporos no corredor diminuiu durante o período de construção ($p = 0,025$) quando comparado ao período anterior, e apresentou uma redução ainda maior após o término da construção ($p = 0,01$), o que pode ser explicado, de acordo com os autores, pelo fato de as portas terem sido lacradas impedindo a entrada de poeira e partículas.

O último trabalho dentre os examinados que testou a eficácia do filtro HEPA durante períodos de construção foi o **estudo 06**, no qual foi desenhado um sistema de vigilância epidemiológica composto por cinco itens para a verificação do correto funcionamento e efetividade dos filtros. Os itens consistiam em medidas diárias da pressão nos canais de ventilação, e exames microbiológicos para identificação de fungos na poeira coletada de superfícies do quarto dos pacientes, uma vez que os esporos podem não estar mais no ar e terem sido depositados nas superfícies.

Foram coletadas ainda amostras de material da cavidade nasal e oral dos pacientes, verificada a incidência de aspergilose e realizada a contagem de partículas e de esporos fúngicos no ar nos quartos da unidade, na entrada do hospital e na área de construção.

Outros cuidados empregados além da utilização dos filtros foram a lacração das janelas, existência de portas duplas e construção de uma barreira ao redor da área em obras e dos dutos de ventilação próximos da unidade. A construção de barreiras, segundo os autores, é indicada como uma medida preventiva da invasão de esporos fúngicos nos quartos dos pacientes, porém, não foi mencionado como a mesma foi construída.

Conforme apresentado no quadro 12, assim como nos outros estudos, a contagem de partículas no ar foi maior nas amostras coletadas no ambiente externo do que nos quartos. Foi observada grande variedade de espécies de fungos isoladas, mas chama a atenção o fato de *A. fumigatus*, espécie rotineiramente presente em áreas de construção, ter sido isolada também em amostras coletadas de superfícies dos quartos, embora não tenha sido isolado em amostras de ar deste local. Destaca-se o crescimento de *Penicillium* em mais da metade das amostras de ar coletadas no ambiente externo, indicando a prevalência desta espécie de fungo.

Este foi o único estudo no qual foram coletadas periodicamente amostras de material da cavidade nasal e oral dos pacientes para cultura, sendo o alto índice de *C. albicans* nas amostras da cavidade oral explicado pelo fato de esta espécie de fungo poder ser de origem endógena. Vale lembrar que estas amostras também foram coletadas dos pacientes de reinternação e os resultados não são apresentados separadamente. Em nenhum dos pacientes foi feito o diagnóstico de aspergilose.

Embora os pesquisadores do **estudo 06** relatem que os filtros HEPA parecem ter sido eficientes na prevenção de um surto de aspergilose, tendo em vista que a incidência de aspergilose no ano anterior tinha sido de 1,5% entre os transplantes alogênicos e que mantiveram os quartos dos pacientes quase livres de esporos fúngicos durante o período de construção, eles questionam sua capacidade de filtragem. Esta indagação é feita porque ao comparar a contagem de partículas nas amostras de ar coletadas nos quartos e fora do hospital, verifica-se que não foram filtradas 99,97% das partículas maiores de 0,3µm. Em contrapartida, acreditam que isto se deveu ao fato de as amostras não terem sido coletadas imediatamente nas saídas de ar, mas a uma altura de cerca de um metro, onde partículas provenientes das roupas dos pacientes e visitas, das roupas de cama e de outros objetos podem estar em suspensão.

De acordo com Mooney; Reeves e Larson (1993), roupas e tecidos contaminados com esporos podem se constituir em uma fonte de infecção quando são agitados e transmitem

esporos aderidos às peças para o ar; citam também que se o filtro HEPA for adequadamente utilizado, tem a capacidade de diminuir o nível de esporos circulantes para $0,01/\text{mm}^3$ de ar, bem abaixo do nível que se pensa poder causar a doença.

Apesar do questionamento, os autores recomendam a utilização do filtro HEPA em unidades de transplante autólogo e alogênico, assim como a vigilância ambiental durante períodos de construção para a prevenção de surtos de aspergilose, sendo que este último procedimento pode ser um bom marcador para problemas na limpeza e filtração do ar, enquanto a coleta de amostras da superfície pode ser utilizada como um procedimento complementar, porém não necessário.

Com base nos resultados trazidos por estes quatro estudos, apesar de nenhum deles apresentar níveis fortes de evidência, verifica-se que os filtros mostraram reduzir a contaminação do ar por esporos fúngicos e a incidência de aspergilose durante períodos de construção, os quais constituem um fator de risco para o desenvolvimento de infecção fúngica por acarretarem um aumento da contagem de esporos fúngicos no ar.

Embora não tenham sido feitas análises em relação à sobrevida, o emprego do filtro parece trazer benefícios durante o cuidado a estes pacientes. Salienta-se que um estudo indica a utilização deste equipamento apenas em unidades que realizam transplantes alogênicos, dois trazem a recomendação tanto para os autólogos quanto para os alogênicos, e em um artigo, embora não esteja explícito, a indicação parece ser também apenas para os transplantes alogênicos, uma vez que uma unidade sem filtro foi construída para a realização de transplantes autólogos.

Carvalho-Dias et al. (2008) também conduziram um estudo que os levou a identificar a importância da utilização e correto funcionamento dos filtros HEPA em unidades próximas a áreas de construção. Eles verificaram que durante um período no qual foram feitas mudanças estruturais em uma unidade de TCTH que tinha o filtro HEPA, porém o mesmo estava inoperante em vários momentos, o desenvolvimento de infecções fúngicas foi significativo e a mortalidade entre estes pacientes foi de 83%.

As diretrizes dos CDC publicadas em 2000 e 2007 também sustentam o emprego dos filtros, sobretudo nestas situações em que existem áreas com atividades de construção, reforma ou outras atividades geradoras de poeira.

Reiterando as informações apresentadas na revisão de literatura na introdução deste trabalho, nas diretrizes publicadas pelos CDC são trazidas recomendações para a prática relacionadas à prevenção e controle de infecções baseadas em estudos científicos, sendo que estas recomendações são classificadas de acordo com o nível de evidência dos estudos.

No sistema de classificação utilizado na publicação de 2000, as evidências são classificadas de acordo com a **Força de recomendação** (A: fortemente recomendada, evidência forte em relação à eficácia e benefício clínico substancial, B: Geralmente recomendada, evidência moderada quanto à eficácia, ou apenas limitado benefício clínico, C: Opcional, não há evidência suficiente quanto à eficácia, ou o benefício pode não superar os riscos ou custo, D: Geralmente não recomendada, evidência moderada contra a eficácia, ou existência de efeitos adversos, E: Nunca recomendado, evidência forte contra a eficácia ou existência de efeito adverso) e **Qualidade da evidência** (I: evidência oriunda de pelo menos um estudo clínico randomizado controlado bem delineado; II: evidência oriunda de pelo menos um estudo não randomizado bem delineado, estudos de coorte ou caso-controle, múltiplos estudos tempo-série, ou resultados dramáticos de experimentos não controlados; III: evidência oriunda de opinião de especialistas baseada em experiência, estudos descritivos ou opiniões de comitês).

Na publicação dos CDC de 2007 é apresentada a seguinte classificação para os níveis de evidência: IA: fortemente recomendadas para implementação e fundamentadas em bons estudos experimentais, clínicos ou epidemiológicos; IB: fortemente recomendadas para implementação e fundamentadas em alguns estudos experimentais, clínicos ou epidemiológicos, e em fortes modelos teóricos; IC: sugeridas para implementação, regras ou padronizações das regulamentações federais dos EUA; II: sugeridas para implementação e fundamentadas em estudos clínicos ou epidemiológicos sugestivos ou em modelos teóricos; Problema sem desfecho: o CDC não encontra evidências suficientes que suportem sua recomendação, ou não há consenso em relação à existência de eficácia.

A recomendação apresentada pelos CDC é que os pacientes submetidos ao TCTH alogênico sejam alocados em ambiente protetor para diminuir a exposição aos fungos do ambiente (evidência BI), sendo que vários itens são constituintes do ambiente protetor (SIEGEL et al., 2007). Acresce-se que esta recomendação foi feita inicialmente pelos CDC no ano 2000, reiterada nas diretrizes publicadas em 2007 (SIEGEL et al, 2007) e, no ano de 2009, foi feita uma atualização por Yokoe e colaboradores (2009) em relação às estratégias de prevenção de infecção entre pacientes submetidos ao TCTH recomendadas pelos CDC na publicação de 2000. A classificação das evidências utilizada nesta atualização é a mesma utilizada no guideline publicado em 2000.

Nesta atualização recente é mantida a recomendação de utilização do ambiente protetor. Um dos itens do ambiente protetor consiste no foco de interesse deste trabalho, ou seja, a utilização do filtro HEPA com capacidade de filtragem de 99,97% das partículas com

diâmetro $\geq 0,3 \mu\text{m}$ (evidência AIII). É relatado que seu uso é particularmente crítico em instituições com construções ou reformas em andamento (YOKOE et al., 2009).

Além da utilização do filtro HEPA, observou-se que nos estudos analisados foram empregadas medidas que também são recomendadas pelos CDC (2000) e constituintes do ambiente protetor. Destacam-se a manutenção de no mínimo 12 trocas de ar por hora; assim como a pressão de ar positiva entre o hall de entrada e o quarto do paciente (evidência BIII), o fluxo de ar direcionado, de forma que entre em um lado e saia do outro lado do quarto (evidência BIII), portas com fechamento automático para auxiliar na manutenção de uma diferença de pressão contínua (evidência BIII) e monitorização contínua da pressão, especialmente quando os quartos estão ocupados (evidência BIII) (YOKOE et al., 2009). Siegel et al.(2007) recomendam ainda que os quartos sejam bem selados para a prevenção de entrada de ar externo (evidência BI).

Especificamente nos períodos de construção ou demolição, os ductos de ar devem ser vedados (evidência BIII) e, se não for possível, deve-se verificar o correto funcionamento dos filtros e substituí-los quando necessário. Além disso, devem ser construídas barreiras rígidas, à prova de poeira e com selos herméticos entre a área de cuidado do paciente e áreas de construção ou renovação para impedir a entrada de poeira (evidência BIII), devendo estes obstáculos ser impermeáveis aos esporos de *Aspergillus* (YOKOE et al., 2009).

É importante relatar que embora nesta atualização não seja especificado para que tipo de transplante são as recomendações, nas diretrizes de 2000 e 2007 fica explícito que são para pacientes submetidos ao TCTH alogênico. De acordo com o guideline dos CDC de 2000, a necessidade do emprego de filtros HEPA para os receptores de transplantes autólogos ainda não havia sido estabelecida nesta época. Porém, já era relatado que seu uso deveria ser avaliado para estes pacientes se apresentassem neutropenia prolongada, um fator de risco importante para a aspergilose nosocomial.

Nos quatro estudos apresentados, além do **estudo 04** que será discutido posteriormente, foram feitas análises de amostras de ar. As amostras foram coletadas para a quantificação de partículas, esporos fúngicos e/ou identificação de outros microrganismos. Nos **estudos 01, 03, 04 e 06** elas foram coletadas utilizando equipamentos que causam a impactação do ar em placas de Petri. O tempo de incubação variou de 2 a 14 dias e a temperatura de 27 a 37°C. Apenas no **estudo 05** foi utilizado um método em que ocorre a deposição do ar nas placas de Petri por gravidade, sendo que as mesmas eram mantidas no local por uma hora e depois incubadas a 37°C por sete dias.

O **estudo 02** trata-se de um relatório de opinião de especialistas em relação às intervenções que podem ser utilizadas para a prevenção de infecções fúngicas sistêmicas entre pacientes que apresentam risco de desenvolvê-las, estando entre eles os submetidos ao TCTH.

Embora venha sendo recomendado que as decisões clínicas tomadas sejam embasadas em pesquisas e não apenas na opinião e experiência de profissionais, este ainda é um tipo de estudo presente na enfermagem e pode ser considerado principalmente como um meio de fazer indagações sobre a prática que vem sendo desenvolvida e identificar a necessidade de desenvolvimento de estudos em determinadas áreas.

Nesta publicação é feita a recomendação de utilização do filtro HEPA para pacientes submetidos ao TCTH alogênico, sendo que a mesma pauta-se no fato de os filtros poderem reduzir o risco de inalação de esporos fúngicos transmitidos pelo ar e conseqüente desenvolvimento de infecções sistêmicas em virtude da imunossupressão severa. Também é enfatizada a necessidade de vigilância microbiológica do ambiente e/ou do paciente.

Os autores dos **estudos 02 e 06** relatam a importância da realização de vigilância tanto do ambiente quanto do paciente para assegurar que as medidas de prevenção utilizadas estejam sendo efetivas. A indicação de vigilância ambiental pauta-se na idéia de que, uma vez que a inalação de esporos é o meio usual de aquisição de infecções fúngicas, pode haver um papel determinante da contaminação ambiental na epidemiologia desta infecção. De acordo com os autores do **estudo 02**, embora um aumento na contagem de fungos em amostras de ar coletadas não necessariamente represente uma correlação com surtos de infecção, um aumento pode indicar contaminação e advertir sobre a necessidade de descontaminação de algum ponto do sistema de ventilação ou de outros itens da unidade.

Dentre as recomendações dos CDC (2000) em relação à vigilância dos pacientes, é relatado que não se deve coletar amostras de cultura de rotina em receptores de TCTH assintomáticos (evidência DII). Quanto à vigilância ambiental, os hospitais devem executar rotina de amostragem de ar, telhas, dutos de ventilação e filtros para verificar a existência de fungos, sobretudo quando há áreas de construção ou renovação próximas ou em torno dos quartos de pacientes imunocomprometidos ou quando a vigilância clínica demonstra um possível aumento nos casos de infecções fúngicas (evidência CIII).

Yokoe et al. (2009) ressaltam que o monitoramento da qualidade do ar durante a construção pode incluir a contagem diária de partículas em amostras de ar e medições freqüentes de diferenciais de pressão (evidência CIII), e reafirmam que a rotina de amostragem microbiológica do ar para esporos fúngicos em situações que não configurem um surto não é recomendada, uma vez que seu papel não foi estabelecido (evidência DIII).

Sobre este tópico, Alberti et al. (2001) desenvolveram um estudo com o intuito de verificar a correlação entre a contaminação ambiental por espécies de *Aspergillus* ou outros fungos, e a incidência de aspergilose nosocomial invasiva em pacientes das unidades de transplante e de hematologia, no qual se constatou uma maior concentração de esporos fúngicos no ar das áreas de circulação do que nas enfermarias equipadas com filtro HEPA e fluxo de ar laminar, onde a contaminação foi virtualmente ausente. As análises efetuadas mostraram relação significativa entre a contaminação do ambiente por fungos e incidência de aspergilose nosocomial invasiva, sendo muito mais relacionado com o grau de contaminação das áreas sem filtro HEPA. Assim, os pesquisadores enfatizam a recomendação de realização de vigilância do ambiente, mesmo em situações não relacionadas a surtos. Relatam também que a coleta de amostras de superfície deve fazer parte desta vigilância, uma vez que pode ocorrer depósito de partículas presentes no ar, além de ter sido encontrada correlação entre a incidência de infecção e a contaminação de superfícies.

Desta forma, depreende-se que o emprego de vigilância ambiental de rotina como um preditor de ocorrência de infecção ou funcionamento inadequado dos filtros HEPA ainda é controversa, devendo a mesma, a priori, ser utilizada apenas em situações de surto.

Em relação às opiniões dos especialistas apresentadas no **estudo 02** sobre o uso dos filtros HEPA durante a realização de transplantes autólogos, os mesmos indicam que primeiramente seja feita uma análise da incidência de infecções passíveis de serem prevenidas com o uso dos filtros para posterior indicação ou não de sua utilização em cada centro de transplante, indicação que corrobora com a recomendação feita pelos CDC.

Outro aspecto apresentado no **estudo 02** é a indicação do emprego de antimicrobianos em doses profiláticas para a prevenção de infecções, assim como o aumento das defesas do hospedeiro por meio da administração de imunoglobulinas, fatores estimuladores do crescimento celular e transfusões de granulócitos.

Além da utilização de CTH periféricas que vem modificando o perfil dos transplantes por proporcionarem uma enxertia mais rápida e diminuir o tempo de neutropenia, outros produtos têm sido utilizados com este mesmo intuito, podendo reduzir também o risco de infecção. A utilização de fatores estimuladores de crescimento celular, embora reduzam o tempo de neutropenia, não tem mostrado redução na mortalidade, de forma que seu uso rotineiro após o transplante ainda é controverso. Assim como os fatores de crescimento, infusão de imunoglobulina endovenosa vem sendo realizada a fim de aumentar as defesas do hospedeiro, porém não há indicação de utilização rotineira de imunoglobulinas antes de 100

dias de transplante para a prevenção de infecção, especialmente bacteriana (ENGELHARD, 2009).

Ao verificar os dados apresentados pelo **estudo 04**, observa-se que dentre os 10 pacientes que tiveram infecção fúngica comprovada durante um surto nosocomial, apenas um havia sido submetido ao TCTH na unidade provida de filtro HEPA, enquanto os outros pacientes tinham sido tratados na unidade de hematologia que não dispunha de filtro.

Verifica-se nos estudos que, além das comprovadas, as infecções fúngicas podem ser classificadas em prováveis ou possíveis. As primeiras são as infecções diagnosticadas com certeza e que podem ser diferenciadas entre fungemia (hemoculturas positivas acompanhadas de sinais e sintomas clínicos compatíveis com o microrganismo isolado) e infecção fúngica em tecidos profundos (confirmação por meio de exames histo ou citopatológicos - biópsia ou aspirado - com evidência de destruição de tecidos, ou cultura positiva e alterações clínicas ou radiológicas compatíveis com infecções, sendo que o diagnóstico definitivo apenas com imagens radiológicas não é aceitável). Os pacientes alocados nas categorias provável e possível apresentam informações suficientes que sugerem a existência de uma infecção fúngica invasiva e justificam a utilização de terapia empírica. Para ser considerado como um caso provável, o paciente deve apresentar pelo menos um fator relacionado ao hospedeiro (como neutropenia, febre e uso prolongado de corticóides), características clínicas (infiltrados em exames de imagem) e evidências micológicas (como culturas positivas). Porém, se apresentar apenas o fator relacionado ao hospedeiro e uma evidência micológica ou clínica, é considerado um caso possível (ASCIOGLU et al., 2002).

Em todos os casos de infecção comprovada no **estudo 04** foi isolado *A. flavus*, sendo que em dois casos houve crescimento concomitante de *A. Niger*. A contagem de conídios nas amostras de ar variou de 5 a mais de 150 UFC/m³ na unidade de hematologia a depender do local onde foram coletadas, e no máximo 4 UFC/m³ na unidade de transplante.

Acredita-se que o fato de ser sido isolado *A. flavus* em todas as amostras indica que a fonte de infecção era única, no caso, uma parede com bolor na unidade de hematologia. Quando comparados dados relativos à doença de base e tratamento, tempo de internação, tempo de neutropenia e taxa de mortalidade entre pacientes internados na unidade de transplante e na unidade de hematologia, verificou-se que os pacientes internados na unidade com filtro HEPA apresentavam mais fatores de risco, porém menor incidência de infecção. Assim, os pesquisadores acreditam que o surto de infecção ocorreu entre os pacientes considerados de menor risco devido à alta contagem de conídios de *Aspergillus* no ar e estes

dados fornecem informação baseada em evidência e confirmam achados prévios em relação à necessidade de utilização do filtro HEPA.

Neste estudo, filtros HEPA portáteis eram colocados em alguns momentos nos corredores da unidade, mas sem descrição sobre como este procedimento era realizado. Em situações nas quais não for possível utilizar o filtro HEPA e o conjunto de itens que compõem um ambiente protetor, tais filtros portáteis podem ser utilizados, mas devem ser colocados no centro dos quartos de forma que haja espaço disponível ao redor de todas as superfícies para permitir a circulação de ar. Embora estes filtros não sejam tão eficientes quanto os filtros centrais, em alguns estudos os mesmos mostraram reduzir a contagem de esporos fúngicos no ar, sendo utilizados como parte de uma estratégia bem sucedida para prevenir infecções fúngicas durante períodos de construção em unidades que não disponham dos filtros centrais (SIEGEL et al., 2007; YOKOE et al., 2009).

Conforme apresentado no quadro 13, no **estudo 07** foi realizada uma análise entre pacientes com leucemia submetidos ao TCTH alogênico, para verificar se existem diferenças nos resultados dos transplantes quando utilizado o filtro HEPA e quando é utilizado o isolamento convencional. Um dos resultados avaliados foi a probabilidade de ocorrência de pneumonia fúngica, sendo esta probabilidade maior entre os pacientes menores de 25 anos, que receberam células de doadores alternativos e foram transplantados em quartos com isolamento convencional, quando comparado ao grupo com as mesmas características e transplantado em quartos com filtro HEPA ($p = 0,0001$). No grupo com doadores HLA idêntico não houve diferença estatística em relação à ocorrência de pneumonia fúngica. De maneira geral, a probabilidade de sobrevida foi maior entre os pacientes transplantados em quartos com filtro HEPA, assim como apresentaram menor risco relativo de mortalidade relacionada ao transplante nos primeiros 100 dias ($p = 0,009$ entre os HLA idênticos e $0,003$ entre os doadores alternativos). Desta forma, o uso do filtro HEPA, embora com benefício mais evidente entre os pacientes com doadores que não apresentam histocompatibilidade HLA total, é recomendado para pacientes submetidos ao TCTH alogênico, sendo seu uso preferível ao isolamento convencional por apresentar resultados superiores.

Além da neutropenia já citada, um dos maiores fatores de risco para o desenvolvimento de infecção fúngica invasiva é a disparidade HLA entre doador e receptor, que prediz o risco e a severidade de ocorrência de DECH. Em decorrência da disparidade, a intensidade da terapia imunossupressora deve ser maior, o que também aumenta o risco de desenvolvimento de infecção fúngica (KIMBERLY et al., 2009).

Os pesquisadores do **estudo 07** também relatam que, embora existam trabalhos demonstrando que em países com clima tropical e subtropical, onde as temperaturas são mais elevadas, o risco de exposição a esporos fúngicos transmitidos pelo ar é maior, neste estudo o efeito do filtro HEPA foi similar entre pacientes transplantados em localidades com temperaturas elevadas ou amenas.

De acordo com Russel et al. (2000), os locais de maiores altitudes, secos e com temperaturas mais baixas podem ter uma importante contribuição nas menores taxas de infecção entre pacientes que não são mantidos isolados em quartos especiais. Anaissie et al. (2003), ao realizarem a contagem de fungos em amostras de ar na área externa de um hospital, observaram que esta foi menor durante o inverno (46 UFC/m³) quando comparada ao verão (173 UFC/m³) e outono (168 UFC/m³).

Desta forma, os resultados do **estudo 07** sugerem que, além da influência na incidência de infecção durante os períodos de construção e situações de surtos observadas nos outros trabalhos analisados (**estudos 01, 03, 04, 05, 06**), a utilização dos filtros também influencia os efeitos e resultados relacionados à sazonalidade, ou seja, alterações climáticas como aumento de temperatura, que propiciam o crescimento de fungos.

No **estudo 08**, em relação às práticas adotadas pelos centros participantes como medidas preventivas de infecção nos transplantes autólogos, observou-se que o filtro HEPA era utilizado em 47,2% das unidades e o fluxo de ar laminar em 24,4% dos serviços, não ficando claro se eles eram sempre utilizados associados aos filtros. Quanto ao transplante alogênico, o filtro HEPA era utilizado em 60,6% dos centros e o fluxo de ar laminar em 42,4%. Verifica-se que existe um cuidado maior para que o transplante alogênico seja realizado em unidades planejadas e desenvolvidas especificamente para a realização de transplantes (84,5%) quando comparado ao transplante autólogo (64,2%).

Este survey documenta uma ampla variedade de rotinas em diferentes centros e reflete o estado atual de polêmica encontrado na literatura. De acordo com Polit, Beck e Hungler (2004), é necessário considerar que as informações obtidas por meio de surveys ou pesquisas de levantamento tendem a ser relativamente superficiais, sendo mais adequadas para a análise extensiva do que para a intensiva.

Segundo os pesquisadores do **estudo 08**, a intensidade das estratégias utilizadas nos centros de transplante pode ser explicada pela alta morbidade e mortalidade em decorrência de infecções após o transplante alogênico, de forma que eles não rejeitam a possibilidade de utilização do filtro HEPA. Porém, acreditam ser necessária a investigação de estratégias para a prevenção de infecção separadamente para pacientes submetidos ao transplante alogênico e

para outras modalidades de tratamento contra o câncer, de forma a abolir medidas desnecessárias, aumentar a custo-efetividade, e para uma maior conveniência dos pacientes e profissionais. Segundo os autores, o fato de os centros que realizam transplantes autólogos ainda manterem tantas medidas de prevenção relacionadas principalmente ao ambiente, embora com menor intensidade do que nos transplantes alogênicos, provavelmente se deve a questões históricas, uma vez que antes o período de neutropenia nestes pacientes era muito maior do que atualmente, em virtude dos avanços na terapêutica que propiciam uma enxertia mais precoce.

Sobre a utilização do fluxo de ar laminar, apurou-se que este equipamento é utilizado em algumas unidades, combinado ou não aos filtros HEPA, tanto no **estudo 08** quanto em outros estudos. Na atualização feita por Yokoe et al. (2009) é relatado que, uma vez que estudos existentes não mostraram benefício substancial com a sua utilização, não há recomendação de instalação e uso em unidades novas.

Um aspecto apresentado no **estudo 08** que chama a atenção é em relação à higienização das mãos. Constatou-se que esta prática é requerida pelos profissionais antes do contato com os pacientes em apenas 85,2 e 86,4% dos centros que realizam transplante autólogo e alogênico respectivamente; e em 90,3% dos centros de transplante autólogo e 92,4% dos alogênicos sua execução é requerida pelos visitantes. De acordo com os CDC (2000), a higienização das mãos é o procedimento isolado mais crítico e eficaz para a prevenção de infecção hospitalar. Todas as pessoas, mas particularmente os profissionais da saúde, devem lavar as mãos antes de entrar e depois de deixar os quartos de receptores de TCTH submetidos à terapia de condicionamento ou, antes e após qualquer contato direto com os pacientes, independentemente das mãos estarem sujas.

O **estudo 09** é uma meta-análise, que se configura como um método conveniente e objetivo para integrar um grande corpo de dados, padrões de observação e relações que não poderiam ser detectados em estudos isolados (POLIT; BECK; HUNGLER, 2004).

Este estudo incluiu trabalhos realizados com pacientes submetidos ao transplante alogênico, assim como aqueles submetidos ao transplante autólogo ou a outros tratamentos quimioterápicos. Destaca-se que as medidas de prevenção apresentadas nos artigos analisados nesta publicação foram categorizadas da seguinte forma: controle da qualidade do ar (incluindo uso de filtros de alta eficiência), isolamento de barreira (luvas, máscaras, gorros, coberturas de sapatos, quartos individuais, higiene das mãos e desinfecção da pele do cuidador), supressão da flora endógena (incluindo dieta estéril com baixa carga microbiana, higiene oral, descontaminação da pele, e antimicrobianos profiláticos), e suas várias

combinações. Desta forma, a definição de isolamento protetor se refere ao controle da qualidade do ar (incluindo a filtração do ar), combinado com medidas de isolamento de barreira e/ou supressão da flora endógena.

Quando analisados os pacientes de maneira geral, independente de serem transplantados ou terem realizado tratamento com quimioterapia, a utilização do isolamento protetor com qualquer combinação de medidas que incluísse o controle da qualidade do ar (ou seja, filtros HEPA) reduziu significativamente o risco de morte aos 30 dias [RR 0,60 (95% CI 0,50-0,72)], aos 100 dias [RR 0,78 (95% CI 0,71-0,86)], e no seguimento mais longo disponível entre 100 dias e 3 anos [RR 0,86 (95% CI 0,81-0,91)]. Em contrapartida, a incidência de infecções fúngicas não teve redução significativa, sendo que apenas um estudo não randomizado mostrou diminuição. Assim, os autores do **estudo 09** relatam que o filtro HEPA deveria ser reservado para pacientes de alto risco para a prevenção de infecções fúngicas invasivas, ou seja, receptores de transplantes alogênicos, e para locais onde exista a ocorrência de surtos de infecção fúngica.

Um fator complicador para o entendimento dos dados apresentados neste estudo foi o fato de o filtro HEPA ser considerado como parte do isolamento protetor, o que ilustra as divergências existentes em relação aos componentes de um isolamento protetor discutido a seguir. Assim, com o intuito de minimizar a possibilidade de interpretações errôneas, o trabalho foi incluído nas duas categorias temáticas, sendo considerada esta questão na análise dos dados, especialmente na indicação do emprego do isolamento protetor.

No **estudo 10** é relatada a experiência de realização do transplante alogênico sem a utilização do filtro HEPA, porém com isolamento protetor. As medidas utilizadas como componentes do isolamento protetor foram o processo de defumação dos quartos, profilaxia com ciprofloxacina, fluconazol, aciclovir e co-trimoxazol. Os antibióticos de amplo espectro imipenem ou meropenem eram utilizados como tratamento de primeira linha se ocorresse febre no período após a infusão das CTH e antes da enxertia, e antifúngicos (anfotericina, voriconazol ou formulações lipídicas de anfotericina) eram empregados se houvesse persistência da febre por três dias ou mais, ou se houvesse alguma suspeita de sinusite ou pneumonia fúngica em imagens radiológicas ou de tomografia computadorizada. Também eram utilizados hemocomponentes irradiados e G-CSF.

Embora 95% dos pacientes tenham apresentado febre, apenas em metade deles foi diagnosticada infecção. Os pesquisadores acreditam que a alta ocorrência de febre pode estar associada ao uso de gamaglobulina anti-timócitos (ATG), uma vez que a maioria dos pacientes que recebeu ATG durante o condicionamento apresentou febre acompanhada por

tremores e calafrios, e esta é uma reação comum relacionada à infusão desta droga. Como todos os pacientes com anemia aplástica já eram severamente neutropênicos, foi iniciado antibioticoterapia empírica, o que contribuiu para um aumento do uso de antibióticos. Dos seis pacientes (15%) que apresentaram focos infecciosos em exame radiológico, três tinham pneumonia, um apresentava nódulos no peito, um tinha nódulos no peito que já existiam pré-transplante e em um caso foi feito diagnóstico de mucormicose nos seios paranasais também pré-transplante. Em relação aos seis pacientes (15%) que apresentaram evidências clínicas de infecção, foram feitos os seguintes diagnósticos: um abscesso na pele, um na região perianal, um apresentou flebite, e quatro apresentaram infecções relacionadas ao cateter.

Os autores do **estudo 10** acreditam que alguns aspectos podem ter contribuído para as baixas taxas de infecção, dentre eles: o fato de a maioria dos pacientes ter recebido o enxerto de CTH mobilizadas para o sangue periférico acelerou o processo de enxertia, uso de profilaxia com agentes antimicrobianos, uso de antibióticos de amplo espectro nos casos de febre e, uma vez que a principal vantagem do filtro HEPA é a redução de infecções por *Aspergillus*, foi previsto um aumento nas taxas desta infecção e os antifúngicos foram iniciados no terceiro dia de febre, ao invés do quinto ou sétimo dias.

Neste trabalho os pesquisadores mencionam que o clima e a atmosfera não são fatores contribuintes para as baixas taxas de infecção, uma vez que Nova Delhi, cidade na qual o estudo foi desenvolvido, é considerada a cidade mais poluída da Índia e as partículas em suspensão estão em níveis acima do permitido. Relatam que a baixa mortalidade inicial e a ausência de infecções graves sugerem que o TCTH alogênico pode ser realizado em quartos individuais sem filtro HEPA. Em contrapartida, dizem que o número de pacientes é pequeno para afirmar que o filtro não é necessário, e seriam mais criteriosos antes de iniciar terapia empírica com antibióticos e antifúngicos na vigência de febre se dispusessem do mesmo. A experiência sugere que a existência de unidades com equipamentos especiais de tratamento do ar não deve ser uma condição crítica e essencial para a realização de transplantes alogênicos em pacientes que de outra forma sucumbiriam a doenças hematológicas potencialmente tratáveis com este procedimento.

Embora não considerado pelos autores, é importante salientar que dentre os pacientes que evidenciaram focos infecciosos em exames radiológicos, os casos de pneumonia e de nódulos no peito podem estar associados à infecção por fungos durante a internação e, se confirmado, poderiam ser prevenidos com o emprego dos filtros.

Além dos trabalhos incluídos nesta amostra, outros estudos apresentam dados relativos à efetividade dos filtros HEPA na prevenção de infecção entre receptores de TCTH. Ullah et

al. (2008) identificaram os patógenos causadores de infecção entre pacientes submetidos ao TCTH, não sendo diagnosticado nenhum caso de aspergilose durante o período de neutropenia nos pacientes transplantados na unidade equipada com filtro. Recentemente, Maehara et al. (2010) constataram diminuição significativa da incidência de aspergilose após a abertura de uma nova unidade de transplante equipada com filtro HEPA.

Estudo que analisou a presença de fungos em amostras de água e de ar evidenciou que nas amostras de ar coletadas nos quartos a concentração dos mesmos era muito menor do que nas amostras coletadas nas áreas externas, o que mostra a adequação das medidas utilizadas nesta unidade, ou seja, filtro HEPA e janelas seladas (ANAISSIE et al., 2003).

Há ainda pesquisadores cautelosos em afirmar a utilidade deste equipamento. Em revisão sistemática e meta-análise realizada por Eckmanns; Rüden e Gastmeier (2006) foi verificada a influência da utilização de filtros HEPA na mortalidade e incidência de infecções fúngicas em pacientes imunocomprometidos, sendo que os pacientes do grupo controle foram tratados em quartos convencionais, podendo estar associada alguma outra medida. Embora a maioria dos estudos tenha apontado diminuição nas taxas de infecção fúngica quando utilizado o filtro HEPA associado ou não ao fluxo de ar laminar, estes resultados foram significativos apenas em estudos não randomizados. Foi constatada menor mortalidade em relação ao grupo controle, mas esta diferença não foi significativa. Desta forma, segundo os autores, embora a colocação de pacientes neutropênicos em áreas protegidas pareça ter benefícios, ainda não se podem tomar decisões definitivas baseadas nestes dados.

Apesar dos benefícios apresentados com a utilização dos filtros HEPA, deve-se considerar que os mesmos são eficientes apenas para a prevenção de infecções fúngicas, o que pode ser evidenciado ao analisar os resultados do levantamento realizado por McCann et al. (2004), no qual verificou-se que 40% dos surtos bacterianos e 100% dos virais reportados pelos centros de transplante participantes do estudo aconteceram em unidades equipadas com filtro HEPA.

Além disso, o emprego e manutenção do ambiente protetor é um procedimento caro, trabalhoso e representa importante carga emocional aos pacientes, de forma que seu uso deve ser avaliado de acordo com as características de cada centro, sobretudo nas situações de realização de transplantes autólogos. Outra desvantagem dos filtros HEPA é a dificuldade de instalação, que requer na maioria dos casos a reforma da unidade onde será utilizado para que possa ser instalado.

Diante desta dificuldade, Loo et al. (1996) conduziram um estudo em uma unidade de hematologia antiga. Após a ocorrência de um surto de aspergilose durante um período de

construção, foram instituídas medidas que incluíram a colocação dos pacientes em quartos individuais, selagem das janelas, substituição das superfícies ásperas por superfícies lisas e de fácil limpeza, e a utilização de filtros HEPA portáteis. Com a instituição destas medidas houve redução significativa da incidência de infecção, assim como não foram mais isoladas espécies de *Aspergillus* das amostras de ar e de superfície coletadas. Desta forma, os resultados mostram que, mesmo em unidades antigas com sistemas de ventilação mais primitivos, um surto de infecção associado à construção pode ser controlado com a implementação de medidas mais simples, sem requerer alterações estruturais caras, sendo uma destas medidas a instalação de filtros HEPA portáteis que promovem a redução na contagem de esporos fúngicos no ar por meio da diluição do ar do quarto com o ar filtrado. Embora seja ressaltado pelos autores que não é possível dizer o quanto cada uma das intervenções contribuiu para a redução da contagem de *Aspergillus*, eles concluem que os sistemas de ventilação apresentam um papel primordial no controle de aspergilose nosocomial. Neste caso, a utilização do filtro portátil vai de encontro à recomendação dos CDC relatada anteriormente.

Assim, verifica-se que os dados apresentados pelos artigos selecionados e que fizeram parte da amostra deste estudo corroboram com as recomendações feitas pelos CDC. Embora a maioria dos estudos apresente níveis de evidência fracos, a recomendação é que se utilizem os filtros HEPA para a realização de transplantes alogênicos, assim como na ocorrência de surtos de infecções fúngicas e períodos no qual estejam sendo desenvolvidas atividades relacionadas à construção ou geradoras de poeira na unidade de transplante ou nas proximidades da mesma.

Os autores do **estudo 10** são os únicos a relatar que os filtros não seriam necessários, porém, são cautelosos em não eliminar completamente esta possibilidade tendo em vista que o número de pacientes incluídos no estudo ainda é pequeno e que outras medidas, como o uso de antifúngicos, foram utilizadas prevendo que este tipo de infecção poderia ocorrer uma vez que o filtro HEPA não estava sendo utilizado.

Quanto aos transplantes autólogos, estudos com nível de evidência mais forte necessitam ser desenvolvidos para comprovar ou refutar a utilidade desta medida quando empregada para esta população de pacientes. Embora alguns estudos descritivos relatem que os filtros devem ser utilizados para a realização de transplantes autólogos, esta indicação é refutada pelos dados trazidos pelo estudo com o nível de evidência mais alto desta amostra; além de não ser uma recomendação apresentada pelos CDC. Desta forma, sugere-se a avaliação das condições, características e realidade de cada unidade e sua respectiva clientela

para tomar decisões sobre a implementação ou não desta medida para os receptores de transplantes autólogos.

Além da recomendação da utilização dos filtros HEPA, depreende-se dos resultados de alguns estudos que deve haver, além de um sistema de vigilância ambiental implantado, métodos que permitam avaliar o adequado funcionamento destes filtros. Ressalta-se que a vigilância ambiental deve ser utilizada em situações de surto, e não rotineiramente.

Finalmente, é importante relatar que, além dos itens do ambiente protetor já citados, há outros não relacionados ao sistema de ventilação e que compreendem: diminuir a quantidade de poeira por meio do uso de superfícies não porosas e que possam ser lavadas, ao invés de materiais texturizados (evidência II), evitar o uso de tapetes e carpetes nas ante-salas e quartos dos pacientes (evidência BI), proibir a entrada de flores frescas e secas e de vasos de plantas (evidência II), minimizar o tempo que os pacientes que requerem um ambiente protetor fiquem fora desta unidade para a realização de procedimentos ou outras atividades (evidência BI), e usar precauções padrão na interação com todos os pacientes (evidência AI) (SIEGEL et al., 2007).

❖ *Isolamento protetor*

Infecções oportunistas causadas por bactérias, vírus e fungos são comuns depois do TCTH, especialmente na fase de neutropenia. Elas são variáveis em relação a severidade, acometem mais de 90% dos pacientes, e são consideradas a causa isolada mais comum de mortalidade (HAYES-LATTIN; LEIS; MAZIARZ, 2005).

Os principais fatores que levam a predisposição aumentada para o desenvolvimento de infecções são as alterações na imunidade celular e humoral, neutropenia, quebra das barreiras cutânea e mucosa, e terapia imunossupressora (SOUBANI, 2006).

Tendo em vista a severidade e a alta incidência dos processos infecciosos, muitas medidas e intervenções têm sido utilizadas para sua prevenção e controle, porém, apenas algumas delas têm sido provadas como apropriadas em estudos randomizados (HAYES-LATTIN; LEIS; MAZIARZ, 2005) ou recomendadas com níveis de evidência fortes pelos CDC.

Uma destas medidas é o isolamento protetor, recomendado pela primeira vez pelos CDC na década de 70 do século passado para pacientes imunodeprimidos. Foi também nesta época, após a descoberta e entendimento do sistema HLA, que os TCTH começaram a ser desenvolvidos com resultados de sucesso, porém tendo os processos infecciosos como dificultadores para o alcance de bons resultados.

Assim, o isolamento protetor foi intensamente utilizado nesta década para a realização dos TCTH. Contudo, já neste período, além dos itens componentes do isolamento protetor recomendados pelos CDC, ou seja, o uso de quartos individuais, higienização das mãos e utilização de medidas de barreira (avental, máscaras e luvas esterilizadas), cada centro adicionava medidas extras que julgavam poder melhorar ainda mais os resultados relacionados à prevenção de infecção, conseguidos com o emprego do isolamento protetor.

De acordo com Mank e Lelie (2003), quando os tratamentos com quimioterapia em altas doses e o TCTH foram iniciados, os pacientes eram mantidos em isolamento estrito. O procedimento adotado pelas equipes consistia em colocar os pacientes neutropênicos em tendas plásticas, então chamadas “ilhas da vida ou “ilhas de sobrevivência”; ou em quartos com fluxo de ar laminar, filtração do ar e pressões altas. A ele eram adicionadas medidas especiais em relação à higiene dos pacientes, preparo da comida e limpeza.

Porém, tendo em vista o avanço no uso de agentes antimicrobianos, a falta de dados que comprovassem os efeitos do isolamento protetor na melhora da sobrevida, e a constatação

de que as infecções que acometiam estes pacientes eram causadas principalmente por microrganismos da microbiota endógena, a indicação de utilização do mesmo foi abolida na década de 80. Foi justificado pelos CDC que o emprego das precauções padrão e, quando necessário, precauções baseadas na transmissão eram suficientes para a prevenção de infecções adquiridas de outras pessoas ou do ambiente nas instituições hospitalares.

Contudo, mesmo depois de abolido, muitos centros foram e continuam relutantes até os dias atuais em abandoná-lo. Além de não mostrar efetividade na prevenção de infecções, esta prática também tem recebido críticas em relação ao custo, dificuldade de utilização, e prejuízos emocionais e psicológicos que pode causar aos pacientes. Além disso, observa-se grande divergência entre os centros que ainda o utilizam em relação aos itens que compõem o isolamento protetor.

Dos 15 artigos que fizeram parte da amostra desta revisão integrativa, nove abordaram a utilização do isolamento protetor como uma medida de prevenção de infecção e trouxeram recomendações em relação ao seu emprego.

Conforme apresentado no quadro 06, os **estudos 07, 08, 09 e 10** apresentam recomendações tanto em relação ao uso dos filtros HEPA quanto ao emprego do isolamento protetor. As sínteses destes quatro estudos estão nos quadros 13, 14, 15 e 16 apresentados anteriormente. As sínteses dos **estudos 11 a 15** são feitas nos quadros 17 a 21 apresentados a seguir.

Nº do estudo: 11		Nível de evidência: VI
Autores	Tejada, E.O.; Regalado, M.S.M.; Villa, A.M.; Oteya, J.P.; Laraña, J.G.	
Título	Trasplante de medula ósea em enfermedades malignas en la edad pediátrica com aislamiento inverso convencional: valoración de resultados	
Periódico	Anales españoles de pediatria	
Ano	1992	
Objetivo	Avaliar a incidência de complicações infecciosas e de DECH após o TCTH em um programa realizado com técnicas de isolamento reverso em quartos convencionais para pacientes pediátricos com neoplasias.	
Método/ intervenção	Trata-se de um estudo descritivo que incluiu crianças submetidas ao transplante autólogo (n = 09) e alogênico (n = 22). Os transplantes eram realizados em quartos individuais com isolamento reverso, medidas de barreira (higienização das mãos, luvas, máscaras, gorro, avental e calças) e filtros de ar para filtragem de partículas grossas; além da utilização de solução degermante antisséptica no banho, dieta estéril e descontaminação do trato gastrointestinal com antibióticos orais não absorvíveis (vancomicina e nistatina). Na ocorrência de febre durante o período de neutropenia era iniciada antibioticoterapia empírica, e se a febre persistisse por mais de 48 horas ou se houvesse suspeita de infecção do CVC, era adicionada vancomicina.	
Resultado	16 pacientes (73%) apresentaram neutropenia febril. Em cinco crianças foram identificados sinais inflamatórios relacionados ao CVC; em dois casos foram identificados focos dentários; e os outros quatro apresentaram focos clínicos diversos. Foram isolados microrganismos em 12 crianças submetidas ao TCTH alogênico, sendo 07 bacteremias por <i>S. epidermidis</i> , duas polimicrobianas e uma candidemia; além de positividade para antígeno de <i>Candida</i> em uma criança, e crescimento de <i>Aspergillus</i> e <i>Mucor</i> e antigenemia positiva para vírus sincicial respiratório detectados em broncoaspirado de paciente com pneumonia intersticial.	
Conclusão	O isolamento reverso com barreira simples permite realizar o transplante em condições de segurança, uma vez que a incidência de infecções é similar àquelas onde existem instalações mais sofisticadas.	

Quadro 17 – Síntese do estudo 11.

Nº do estudo: 12		Nível de evidência: VI
Autores	Russell, J.A.; Poon, M.C.; Jones, A.R.; Woodman, R.C.; Ruether, B.A.	
Título	Allogeneic bone marrow transplantation without protective isolation in adults with malignant disease	
Periódico	The Lancet	
Ano	1992	
Objetivo	Verificar se o isolamento protetor apresenta benefício enquanto profilaxia de complicações infecciosas no TCTH.	
Método/ intervenção	Neste estudo descritivo foram incluídos 50 pacientes adultos submetidos ao TCTH alogênico, em quartos individuais, sendo abolidas as medidas de isolamento estrito. Os pacientes podiam deixar livremente o quarto e o hospital respeitando as restrições impostas pelo regime de tratamento, era oferecida dieta com baixa carga microbiana, e nenhuma alteração no ambiente domiciliar foi orientada. A profilaxia incluía aciclovir e sulfametoxazol e trimetropina, ou norfloxacin e cotrimoxazol. A contagem dos dias fora do hospital foi feita tendo como base o dia da enxertia ou da alta (aquele que acontecesse primeiro).	
Resultado	Nos primeiros 28 dias depois do transplante não ocorreram bacteremias por gram-negativos ou infecções fúngicas, 41 (82%) pacientes apresentaram febre, sendo que pneumonia foi diagnosticada em três casos (6%) e celulite e foliculite um caso cada (2%). Em relação às hemoculturas, 11 (22%) foram positivas para <i>S. epidermidis</i> e duas (4%) para <i>S. viridans</i> . Duas amostras de urocultura foram positivas (<i>Candida</i> e <i>S. epidermidis</i>). Antibiótico parenteral foi utilizado em 43 casos (86%). A permanência no hospital foi em média 25 dias (18-41). Os 20 pacientes que moravam na cidade onde ficava o centro de transplante puderam ir para casa por algumas horas, geralmente à noite, em média oito dias (0-25 dias), e três deles ficaram 90% do tempo fora da unidade de internação. Dos 20, sete (35%) receberam alta antes da enxertia.	
Conclusão	Tendo em vista que as taxas de bacteremia neste centro são semelhantes a outros que utilizam o isolamento e outras medidas protetoras, além de não terem apresentado infecções fúngicas ou por gram-negativos antes da enxertia, os autores concluem que o TCTH pode ser realizado seguramente sem a utilização de isolamento protetor ou a necessidade de confinar os pacientes continuamente no hospital. Porém, não haveria razão de não utilizar o isolamento se os pacientes não pudessem ter alguma vantagem em relação à liberdade aumentada.	

Quadro 18 – Síntese do estudo 12.

Nº do estudo: 13		Nível de evidência: VI
Autores	Dekker, A.W.; Verdonck, L.F.; Rozenberg-Arska, M.	
Título	Infection prevention in autologous bone marrow transplantation and the role of protective isolation	
Periódico	Bone Marrow Transplantation	
Ano	1994	
Objetivo	Avaliar os resultados obtidos com a mesma profilaxia antimicrobiana em grupos comparáveis de pacientes com ou sem isolamento protetor.	
Método/ intervenção	<p>Neste estudo descritivo prospectivo foram incluídos pacientes acima de 16 anos submetidos ao TCTH autólogo com (n = 59) ou sem a utilização de isolamento protetor (n = 54). O isolamento constava de quartos individuais, todas as pessoas que entravam utilizavam máscara, gorro, avental, luvas e protetores para os pés, era oferecida dieta com uma baixa carga microbiana, os itens que entravam no quarto eram esterilizados, e ar filtrado era fornecido para toda a unidade (não era o filtro HEPA). Em setembro de 1989 o isolamento foi abolido, sendo mantida a profilaxia antimicrobiana, higienização das mãos e dieta com baixa carga microbiana. Foram coletadas amostras de lavado oral, urina, fezes e outras lesões relevantes antes do início do tratamento e depois, pelo menos uma vez por semana. Na ocorrência de febre ou sinais de infecção era iniciada antibioticoterapia empírica; e nos casos de persistência da febre, infiltrado pulmonar ou infecção confirmada foi utilizada anfotericina B.</p>	
Resultado	<p>Dentre os transplantados no isolamento: foram diagnosticadas 25 infecções, sendo 10 diagnósticos clínicos e 15 microbiológicos; cinco pacientes receberam anfotericina B e dois (3%) morreram devido a infecções causadas por <i>A. fumigatus</i> e <i>C. albicans</i>.</p> <p>Dentre os transplantados sem isolamento: foram diagnosticadas 19 infecções, sendo seis diagnósticos clínicos e 13 microbiológicos; três pacientes receberam anfotericina B e dois (4%) morreram devido à infecção (em um caso foi isolado <i>Acinetobacter</i> e no outro foi diagnosticada pneumonia sem isolamento do agente causador).</p> <p>Não houve diferença significativa entre os dois grupos quanto à incidência de infecções documentadas ou episódios febris. Dos quatro pacientes que contraíram infecções fúngicas invasivas durante a fase de aplasia, três foram transplantados no isolamento e dois destes evoluíram para o óbito.</p>	
Conclusão	Os resultados obtidos com a utilização de um regime de prevenção de infecção incluindo culturas de vigilância indicam que procedimentos de isolamento não são necessários sob estas circunstâncias; não tendo sido encontrado benefício do isolamento quando utilizada profilaxia antimicrobiana.	

Quadro 19 – Síntese do estudo 13.

Nº do estudo: 14		Nível de evidência: VI
Autores	Russel, J.A.; Chaudhry, A.; Booth, K.; Brown, C.; Woodman, R.C.; Valentine, K.; Stewart, D.; Ruether, J.D.; Ruether, B.A.; Jones, A.R.; Coppes, M.J.; Bowen, T.; Anderson, R.; Bouchard, M.; RAllisonm L.; Stotts, M.; Poon, M.C.	
Título	Early outcomes after allogeneic stem cell transplantation for leukemia and myelodysplasia without protective isolation: a 10 year experience	
Periódico	Biology of blood and marrow transplantation	
Ano	2000	
Objetivo	Avaliar os padrões de infecção e a mortalidade relacionada ao transplante nos primeiros 100 dias em pacientes submetidos ao TCTH para mielodisplasia e leucemia sem isolamento.	
Método/ intervenção	Foram incluídos neste estudo descritivo 288 pacientes submetidos ao TCTH alogênico realizado em quartos individuais. Os pacientes podiam deixar livremente o quarto e o hospital respeitando as restrições necessárias ao regime de tratamento, era oferecida dieta com baixa carga microbiana, os visitantes eram instruídos a lavar as mãos, os pacientes eram orientados a evitar o contato com multidões e pessoas com infecções, utilizavam máscara fora do hospital quando alguma reforma estava sendo realizada, recebiam profilaxia antimicrobiana e nenhuma alteração no ambiente da casa foi orientada. Foram registrados os casos de infecção comprovados que ocorreram nos primeiros 28 dias de transplante. Para a análise foram utilizados os testes de Kaplan-Meier (cálculo da estimativa da mortalidade relacionada ao tratamento) e Log-rank (comparação dos resultados).	
Resultado	57% dos pacientes tiveram febre; sendo 44% destas de origem desconhecida. 30 pacientes apresentaram focos clínicos ou radiológicos de infecção, além de culturas positivas. Os focos com maior prevalência foram os pulmões (10 casos - 29%), pele (9 casos - 26%), trato gastrointestinal (4 casos - 12%) e trato respiratório superior (2 casos - 6%). Dentre as hemoculturas positivas, em 69% delas foram isoladas bactérias gram-positivas. Em 25% das uroculturas coletadas houve crescimento de <i>S. epidermidis</i> e em outros 25% de <i>C. albicans</i> . Dentre as 38 mortes ocorridas nos primeiros 100 dias, em 24% foram isolados microrganismos que podem ter causado ou contribuído para a morte, sendo em quatro casos citomegalovírus, em um influenza A e em quatro <i>Aspergillus</i> . Apenas 25% dos dias de internação ocorreram fora da unidade, porém 80% dos mesmos foram durante o período de neutropenia.	
Conclusão	A prática adotada é viável para ser utilizada em outros centros, é barata em curto prazo, e certamente melhor tolerada pelos pacientes e profissionais. Porém, seu uso seria imprudente em instituições que estão vivenciando altas taxas de infecções veiculadas pelo ar.	

Quadro 20 – Síntese do estudo 14.

Nº do estudo: 15		Nível de evidência: V
Autores	Mank, A.; Lelie, H. van der	
Título	Is there still an indication for nursing patients with prolonged neutropenia in protective isolation? An evidence-based nursing and medical study of 4 years experience for nursing patients with neutropenia without isolation.	
Periódico	European Journal of Oncology Nursing	
Ano	2003	
Objetivo	Realizar um estudo sobre a importância do isolamento protetor, e determinar se as diretrizes em relação aos cuidados com isolamento para pacientes com neutropenia poderiam ser revisadas.	
Método/ intervenção	Foi realizada uma revisão sistemática da literatura em relação à utilização do isolamento protetor. Em seguida, foi desenvolvido um estudo descritivo em três etapas. Na primeira etapa foram enviados questionários com itens sobre isolamento, higienização das mãos, uso de aventais, máscaras, precauções quanto à dieta, regras quanto às visitas e procedimentos de limpeza para 154 hospitais europeus. Na sequência foram avaliadas potenciais fontes de infecção por meio da coleta de amostras para cultura do ar, mãos dos profissionais e objetos como escovas de dente, torneiras, camas, campainhas, bombas de infusão e maçanetas. Ao final foi desenvolvido um estudo de acompanhamento comparando a incidência de infecção antes e depois do isolamento protetor ter sido banido em uma unidade de hematologia e TCTH.	
Resultado	<p>Revisão sistemática da literatura: na maioria dos estudos randomizados prospectivos não foram encontradas diferenças na incidência de infecção entre pacientes que foram mantidos no isolamento ou não. Apenas um estudo mostrou menor mortalidade entre pacientes mantidos em isolamento.</p> <p>Levantamento sobre as práticas utilizadas: dentre os 101 questionários que retornaram; foram encontradas diferenças notáveis entre os centros participantes quanto ao uso de máscaras, luvas, aventais e álcool nas mãos. Os motivos para início do isolamento foram início da quimioterapia (n = 59), leucócitos < 0,5 x 10⁹/l (n = 20), outras razões (n = 19), não responderam (n = 2) e em apenas um caso não era utilizado nenhum tipo de isolamento.</p> <p>Potenciais fontes de infecção: as mãos dos profissionais freqüentemente continham microrganismos, especialmente se não tivessem sido bem secas, sendo que o uso de álcool diminuiu significativamente a colonização. Nas amostras de ar não foram encontradas diferenças entre os quartos de isolamento e os convencionais.</p> <p>Estudo de acompanhamento: foram incluídos 81 pacientes com leucemia mielóide aguda e 97 submetidos ao TCTH. Os resultados são comparáveis nos dois grupos, sendo que a taxa de mortalidade por infecção foi ligeiramente maior entre os pacientes mantidos em isolamento. ECN foi o patógeno mais freqüentemente isolado, associado à infecção de CVC.</p>	
Conclusão	O emprego do isolamento protetor não mantém os patógenos fora do quarto dos pacientes se as mãos de profissionais e visitantes não forem adequadamente lavadas e secas. O uso do isolamento protetor não é baseado em evidências, e os resultados apresentados sugerem que ele poderia ser interrompido sem a ocorrência de efeitos prejudiciais ao paciente.	

Quadro 21 – Síntese do estudo 15.

Assim como nas publicações que trazem recomendações sobre a utilização dos filtros HEPA, as populações e amostras de pacientes incluídos nos trabalhos que avaliaram o isolamento protetor enquanto medida para a prevenção de infecções são diversificadas. Os estudos **07**, **10**, **12** e **14** incluíram pacientes submetidos ao TCTH alogênico, o estudo **13** foi desenvolvido com pacientes submetidos ao TCTH autólogo, os estudos **08** e **11** estudaram o isolamento protetor nos transplantes autólogos e alogênicos e, nos estudos **09** e **15**, além dos pacientes transplantados foram incluídos aqueles submetidos a tratamento quimioterápico para leucemia aguda.

Desta forma, verifica-se mais uma vez que em alguns centros, tendo em vista o período de neutropenia prolongado, as medidas de prevenção e controle de infecção são consideradas para todos os pacientes, independente do tratamento instituído.

Conforme apresentado no quadro 13, no **estudo 07** foi realizada a comparação dos resultados apresentados por pacientes submetidos ao TCTH alogênico quando utilizado o filtro HEPA (combinado ou não ao fluxo de ar laminar) ou o isolamento convencional. Os componentes do isolamento incluíam quartos individuais com qualquer combinação de outras medidas como higienização das mãos, luvas, máscaras e aventais, ou seja, os itens inicialmente recomendados pelos CDC.

Foi evidenciado que a probabilidade de sobrevida foi maior e a de mortalidade foi menor entre os pacientes transplantados em quartos com filtro HEPA, sendo este benefício mais evidente entre aqueles que tinham doadores com disparidades HLA.

Em relação à probabilidade de ocorrência de infecção, foi analisada especificamente a pneumonia fúngica. Desta forma, é necessário considerar que este resultado realmente seria melhor entre os pacientes transplantados nos quartos com filtro HEPA, pois estes equipamentos são utilizados especificamente para a prevenção de infecções fúngicas transmitidas por via aérea. Ao contrário, não foram feitas análises em relação a outros tipos de infecção que poderiam ser prevenidas com o emprego do isolamento protetor.

Além da gravidade das infecções fúngicas já discutida, as infecções bacterianas são a principal causa de complicações graves nestes pacientes, que geralmente se apresentam como pneumonia, bacteremia ou choque séptico; sendo que os agentes causadores são os patógenos gram-negativos como *Pseudomonas* e *Klebsiella*, e os patógenos gram-positivos como *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Enterococcus* (SOUBANI, 2006). Desta forma, o isolamento protetor deveria ser voltado para a prevenção de infecções ocasionadas por estes patógenos.

Estudo desenvolvido por Ullah et al. (2008) mostrou que a maioria das infecções diagnosticadas antes da enxertia das CT foi causada por microrganismos gram-negativos,

embora venha sendo mostrado um aumento na incidência de infecções causadas por gram-positivos. Neste estudo, os patógenos gram-positivos mais frequentes foram ECN e *S. aureus* resistente. Entre os microrganismos gram-negativos, os de maior prevalência foram *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia* e *E. coli*. O fungo *C. albicans* também foi responsável pela ocorrência de várias infecções.

De qualquer forma, neste estudo no qual não foi considerada a ocorrência de infecções causadas por outros patógenos, o emprego dos filtros mostrou ser superior ao isolamento convencional quando analisados os resultados do transplante.

O **estudo 08**, survey feito com o intuito de conhecer as práticas utilizadas pelos centros de transplante na prevenção de infecções, revela que 63,6% dos centros que realizavam o transplante autólogo utilizavam o isolamento reverso combinado ou não ao fluxo de ar laminar e/ou filtro HEPA, enquanto esta porcentagem era de 78% entre os transplantes alogênicos. Além disso, o isolamento em “ilhas de sobrevivência” era utilizado em 9,7% dos transplantes autólogos e em 18,9% dos alogênicos.

Os autores do **estudo 08** concluem que as medidas utilizadas nos transplantes autólogos não refletem o desenvolvimento desta terapia durante a última década, nem estão de acordo com as recomendações atuais. Acreditam que o isolamento protetor e as “ilhas de sobrevivência” poderiam ser abolidos para os transplantes autólogos e alogênicos respectivamente, porém, ressaltam que as unidades construídas na década de 80 e início da década de 90 do século passado ainda estão em uso; e os centros de transplantes alogênicos muitas vezes também realizam transplantes autólogos, e provavelmente por isso as unidades de isolamento estão disponíveis. Desta forma, o isolamento deveria ser mantido apenas para os receptores de transplantes alogênicos.

Cantoni et al. (2009) mostraram que, após abolido o uso das “ilhas de sobrevivência” e iniciado o cuidado em quartos individuais equipados apenas com filtro HEPA e comida preparada de acordo com as recomendações dos CDC; não ocorreram alterações significativas nas taxas de infecção. Apesar de não ter ocorrido aumento nas taxas de sobrevida, os autores acreditam que outros fatores também podem ter contribuído para um aumento ou diminuição nas taxas de infecção, como o aumento do uso de doadores não relacionados e de CTH periféricas respectivamente. Desta forma, acreditam que os dados obtidos suportam a decisão tomada em relação a não utilização das “ilhas de sobrevivência”.

Acrescenta-se que não são relatadas no **estudo 08** as medidas utilizadas para a composição do isolamento nestes centros, mas, baseado nos outros dados levantados com a aplicação do questionário, aparentemente incluem quarto individual, higienização das mãos,

utilização de máscaras, aventais, gorro e cobertura de sapatos por profissionais e visitantes, além das "ilhas de sobrevivência" em alguns casos.

Conforme apresentado no quadro 15, o **estudo 09** é uma meta-análise na qual foram analisados trabalhos que avaliaram medidas de controle de infecção para pacientes com câncer submetidos a quimioterapia. Foram estudados os resultados de transplantes realizados no isolamento protetor ou em esquema ambulatorial.

É importante salientar que a definição de isolamento protetor utilizada neste trabalho se refere ao controle da qualidade do ar (incluindo a filtragem), isolamento de barreira (luvas, máscaras, gorros, coberturas de sapatos, quartos individuais, higiene das mãos e desinfecção da pele do cuidador) ou supressão da flora endógena (incluindo dieta com baixa carga microbiana, higiene oral, descontaminação da pele, e antimicrobianos profiláticos) e suas várias combinações. Assim, conforme já mencionado, este estudo foi incluído nas duas categorias, devendo-se levar em consideração que neste caso o isolamento protetor incluiu os filtros HEPA, refletindo as divergências em relação às medidas que compõem o isolamento.

Uma vez utilizada esta definição, no **estudo 09** verificou-se que tanto entre os TCTH autólogos quanto entre os alogênicos ocorreu redução significativa da mortalidade e da incidência de infecções documentadas clínica ou microbiologicamente quando utilizado o isolamento protetor, sendo a redução da incidência de infecção mais pronunciada entre os transplantes alogênicos. Reitera-se que, independente da combinação de medidas utilizada, o controle da qualidade do ar estava presente em todas elas. Nos pacientes de forma geral também foi observada redução significativa da mortalidade relacionada à infecção, bacteremia e infecções do trato respiratório.

Ao contrário, no grupo geral de pacientes, só foi verificada melhora da sobrevida quando utilizada profilaxia com antibióticos e antifúngicos em conjunto com o controle da qualidade do ar ou isolamento de barreira. Esta associação reduziu significativamente a taxa de infecções por gram-positivos e espécies de *Candida* em todos os pacientes. Assim, os pesquisadores relatam que os antimicrobianos foram os principais componentes mediando os efeitos benéficos do isolamento protetor e esforços deveriam ser feitos a fim de se administrar profilaxia efetiva.

Conforme relatado, os agentes antimicrobianos têm sido amplamente utilizados na prevenção de infecções em pacientes imunossuprimidos associados ou não a outras medidas. Muitos protocolos têm sido sugeridos com inúmeras combinações de drogas, porém, na maioria dos casos eles são compostos por um antibiótico, um antiviral e um antifúngico.

De acordo com as recomendações apresentadas por Engelhard et al. (2009), a profilaxia bacteriana deve ser iniciada quando ocorre a infusão das CTH e mantida até a recuperação da neutropenia ou início de terapia empírica com antibióticos devido a ocorrência de neutropenia febril. Sugerem que quinolonas (por exemplo, a levofloxacina) sejam utilizadas especialmente para pacientes adultos que já tenham apresentado períodos de neutropenia antes do início do regime de condicionamento, para a prevenção de infecções causadas por gram-negativos. Relatam ainda que, antes de iniciar a administração da medicação, devem ser analisados os dados epidemiológicos de cada instituição. Estes mesmos autores mencionam que deve ser desconsiderado o emprego de agentes específicos para a prevenção de patógenos gram-positivos.

Quanto à profilaxia antiviral, tradicionalmente tem sido empregado aciclovir para prevenção de infecções causadas pelo vírus herpes simples, ou para a prevenção de reativação do mesmo, sendo recomendado que sua administração seja iniciada no início do condicionamento e mantida até a enxertia das CT ou resolução da mucosite. Os antifúngicos tradicionalmente utilizados são o fluconazol, itraconazol ou a anfotericina B.

Desta forma, de acordo com os autores do **estudo 09**, a utilização do isolamento protetor deve ser planejada de acordo com o risco de cada paciente (ficando reservada para pacientes críticos, ou seja, receptores de transplantes alogênicos), devendo ser observada a prevalência de infecções fúngicas invasivas na unidade, uma vez que inclui o emprego do filtro HEPA, e considerada a utilização de agentes antimicrobianos.

Embora a combinação de medidas seja diversa e não seja possível afirmar se alguma delas isoladamente é responsável pela diminuição da incidência de infecção, uma colocação feita pelos autores (**estudo 9**) é que a utilização de medidas de barreira com parte integrante do isolamento protetor tem grande importância nos dias atuais devido às altas taxas de patógenos resistentes nos hospitais, podendo aumentar a efetividade da profilaxia e permitindo um melhor tratamento por reduzir a transmissão cruzada de patógenos nosocomiais resistentes.

Contudo, esta colocação está em desacordo com as recomendações dos CDC. Deve-se considerar que a higienização das mãos, assim como o emprego de precauções baseadas na transmissão por meio do contato são suficientes para a prevenção de infecções cruzadas quando adequadamente empregadas. McCann et al. (2004) enfatizam o uso de quartos individuais e a adequada higienização das mãos para a prevenção de infecções cruzadas causadas especialmente por vírus e bactérias.

De acordo com Kibbler e Prentice (1994), um dos itens do isolamento de barreira são os aventais. Eles relatam que o uso de roupas de proteção apresenta dois benefícios em potencial: a redução na disseminação de organismos carreados pelos profissionais de saúde, e a prevenção de transmissão pelo contato, porém os benefícios de sua utilização não foram comprovados.

Em relação à existência de patógenos nosocomiais resistentes, Engelhard et al. (2009), após fazerem recomendações de possíveis antibióticos que podem ser utilizados em doses profiláticas, indicam que seja feita a monitorização de ocorrência de resistência bacteriana uma vez que tem sido visto aumento significativo de resistência induzida por quinolonas entre microrganismos gram-negativos. Em relação ao emprego de glicopeptídeos como a vancomicina e teicoplanina para a profilaxia de infecções causadas por agentes gram-positivos, os pesquisadores relatam que eles não devem ser utilizados com este propósito por não haver evidências do benefício dos mesmos na prevenção de infecção por gram-positivos, além de poderem induzir resistência bacteriana.

Desta forma, embora indicado pelos autores do **estudo 9** que o uso de antimicrobianos em doses profiláticas tenham contribuído para a redução na incidência de infecções, os mesmos devem ser empregados com cautela tendo em vista uma possível indução de resistência bacteriana.

Os **estudos 10** e **11** foram desenvolvidos em unidades que não eram equipadas com o filtro HEPA, com o objetivo de verificar se era seguro realizar os transplantes apenas com o emprego do isolamento protetor.

O **estudo 10** foi conduzido em uma unidade que realizava transplantes alogênicos localizada em uma cidade com altos índices de poluição e poeira no ar. Os autores relatam que o país onde o estudo foi conduzido está em desenvolvimento e, como os filtros HEPA ainda não estavam disponíveis, optou-se por verificar a segurança de realização dos transplantes com o uso do isolamento protetor porque, até então, muitos pacientes que poderiam ser submetidos ao transplante acabavam evoluindo para óbito, pois o tratamento não estava disponível.

Os itens utilizados para a composição do isolamento no **estudo 10** foram quartos individuais com ar condicionado, defumação do quarto com peróxido de hidrogênio e nitrato de prata antes da internação de cada paciente, limpeza úmida do quarto, restrição de entrada de duas pessoas de cada vez, todos que entravam no quarto eram orientados a trocar seus calçados, colocar máscara e gorro, e higienizar as mãos. Eram permitidos alimentos cozidos, água fervida ou mineral, e foi utilizada profilaxia antimicrobiana.

Segundo os autores, diante da baixa mortalidade e ausência de infecção graves, o isolamento protetor pode ser recomendado. Contudo, acrescentam que seu uso deve ser restrito aos receptores de transplantes alogênicos quando não se dispõe de filtros HEPA em locais com o clima similar ao encontrado na Índia. Em países que apresentam um clima melhor e menores índices de poluição, este tipo de isolamento também já não é mais recomendado.

Acreditam ainda que alguns aspectos possam ter contribuído para as baixas taxas de infecção, dentre eles: o fato de a maioria dos pacientes ter recebido o enxerto de CTH mobilizadas para o sangue periférico acelerou o processo de enxertia, uso de profilaxia antimicrobiana, e de antibióticos de amplo espectro nos casos de febre e antifúngicos se a febre persistisse, não devendo o sucesso ser atribuído apenas ao isolamento protetor.

Ao verificar os microrganismos isolados em hemoculturas de pacientes que apresentaram quadros infecciosos no **estudo 10**, observa-se que vários deles, como o *S. aureus*, *Acinetobacter* e *E. coli* fazem parte da microbiota do indivíduo, de forma que as infecções causadas por eles não poderiam ser preveníveis com as medidas utilizadas no isolamento protetor inicialmente idealizado.

Tem sido mostrado que muitas infecções que acometem pacientes submetidos ao TCTH são causadas por microrganismos da microbiota endógena. Em revisão de literatura desenvolvida por West e Mitchell (2004) é relatado que 85 a 90% de todas as infecções que se desenvolvem no período de neutropenia são bacterianas, sendo estes patógenos usualmente originários da microbiota endógena que coloniza o trato gastrointestinal, respiratório, genitourinário e pele. Lesões nas mucosas permitem que estes microrganismos entrem na corrente sanguínea. Os gram-negativos são responsáveis pelas infecções mais deletérias e estavam entre as maiores causas de infecção até alguns anos recentes quando os gram-positivos começaram a ser responsáveis por um maior número de infecções como resultado do aumento do uso de cateteres e antibióticos profiláticos, induzindo a resistência de algumas espécies. Os gram-negativos mais comuns são Enterobactérias e *Pseudomonas aeruginosa*; e os gram-positivos são espécies de *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium* e *Clostridium*.

Park et al. (2006) fizeram uma análise em relação às infecções que acometeram pacientes transplantados. Verificou-se que no período de neutropenia a orofaringe foi o sítio de infecção mais comum, seguido pelo trato gastrointestinal, trato respiratório baixo, pele e tecidos moles. Quanto aos microrganismos isolados, houve predominância das bactérias, sendo *E. coli* o patógeno gram-negativo causador de grande parte das infecções, seguido pelos

gram-positivos *Staphylococcus* e *Streptococcus*, microrganismos que podem estar presentes na microbiota normal do indivíduo.

Já o **estudo 11** foi desenvolvido em uma unidade especializada em transplantes pediátricos. Neste estudo foi adotado o isolamento reverso que consistia em quartos individuais, medidas de barreira (higienização das mãos, luvas, máscaras, gorro, avental e calças), filtros de ar para filtragem de partículas grossas, uso de solução antisséptica no banho, dieta estéril e descontaminação do trato gastrointestinal com antibióticos orais não absorvíveis (vancomicina e nistatina). Não é relatado o uso de antimicrobianos profiláticos.

Embora 55% dos pacientes tenham apresentado febre, em apenas 32% do total de transplantados foi feito o diagnóstico de infecção. Em relação aos microrganismos isolados, a causa mais freqüente de bacteremia foi por *S. epidermidis*, que em muitos casos está associada ao uso de CVC. Segundo os autores estas infecções têm pouca relação com o isolamento ambiental, porém têm relação com o manejo do paciente pelos profissionais de saúde.

De acordo com Ullah et al. (2008), além do dano às mucosas, a presença de CVC também influencia o risco de desenvolvimento de infecção, uma vez que permitem que bactérias comensais atinjam facilmente a circulação sistêmica. O uso de cateteres venosos centrais pode resultar em infecção local e sepse, sendo os patógenos mais comuns as bactérias gram-positivas, especialmente ECN, seguidas por microrganismos gram-negativos como *E. coli*, *Klebsiella* e *P. aeruginosa*.

Aspergillus foi isolado em exames de apenas uma criança, e espécies de *Candida*, que também podem ser provenientes da microbiota endógena, em dois casos.

Diante dos resultados obtidos no **estudo 11**, os pesquisadores acreditam que o uso do isolamento com medidas de barreira permite a realização de transplantes autólogos e alogênicos com segurança, não sendo necessário o uso de equipamentos mais sofisticados.

Contudo, é importante lembrar que além do isolamento protetor e medidas de barreira, foram utilizadas outras intervenções como a descontaminação do trato gastrointestinal com antibióticos orais não absorvíveis, e alimentos cozidos ou processados na dieta dos pacientes. Mackall et al. (2009) relatam que estes procedimentos são adotados tendo em vista o dano que os regimes de condicionamento empregados podem causar nas superfícies mucosas, de forma que patógenos comensais que habitam o trato gastrointestinal podem invadir a corrente sanguínea causando infecções. Outra medida que tem sido bastante empregada é o uso de soluções degermantes no banho dos pacientes com o intuito de diminuir a quantidade de microrganismos na pele dos mesmos.

Os **estudos 12 e 14** retratam a experiência de realização de transplantes sem a utilização do isolamento protetor. Os dois estudos foram conduzidos na mesma unidade de transplante, porém com um intervalo de oito anos.

Conforme dados apresentados no quadro 18, os pacientes incluídos no **estudo 12** realizaram o transplante alogênico sem a utilização do isolamento protetor, podendo deixar o hospital quando quisessem, respeitando apenas as restrições impostas pelo regime de tratamento. As únicas medidas instituídas eram a profilaxia antimicrobiana, dieta com baixa carga microbiana, e os visitantes eram orientados a lavar as mãos. Ao sair do hospital os pacientes eram instruídos a evitar multidões e contato com pessoas com infecção ativa. A alta hospitalar era dada quando os pacientes estivessem bem e não necessitassem de medicações endovenosas, independente da contagem de células sanguíneas.

Embora 82% dos pacientes tenham apresentado febre, infecção não foi confirmada em todos os casos, assim como não ocorreram bacteremias por gram-negativos ou infecções fúngicas no período de neutropenia. Como já evidenciado em outros estudos, ao fazer a análise da ocorrência de infecções, observou-se que a maioria delas foi provocada provavelmente por microrganismos de origem endógena, o que não seria prevenido por medidas de isolamento. Também não ocorreram óbitos por infecção nos primeiros 100 dias.

Os dados apresentados no **estudo 12** mostram que vários pacientes passaram uma parte substancial do período em casa, apreciaram esta liberdade aumentada e ficaram menos ansiosos em relação à alta. Porém, os dados em relação à incidência de infecção são apresentados como um todo, não sendo relatado pelos pesquisadores se esta incidência foi similar entre o grupo que ficou na unidade e aquele que teve a oportunidade de permanecer períodos fora dela. Outra lacuna identificada neste estudo é que, apesar de relatada a necessidade de utilização de antibiótico parenteral em 43 (86%) casos, não é feita nenhuma discussão em relação a este alto índice de utilização de medicação.

Segundo os pesquisadores do **estudo 12**, mesmo que o isolamento reduzisse significativamente a frequência de infecções, isto poderia não compensar o custo e inconveniência tanto para a instituição quanto para o paciente, além do estresse imposto pelas rígidas técnicas de isolamento. A experiência deste estudo demonstra que o cuidado com os pacientes pode ser simplificado sem comprometer sua segurança, mas a prática adotada por este centro não é recomendável em localidades onde existe um número alto de infecções por *Aspergillus*, onde é necessária a utilização dos filtros HEPA.

Complementando os resultados apresentados no **estudo 12**, seus autores, junto com outros pesquisadores, desenvolveram o **estudo 14** de forma similar. Os pacientes podiam

deixar a unidade de transplante quando desejassem, respeitando as restrições impostas pelo regime de tratamento. Os cuidados adotados dentro e fora do hospital foram os mesmos apresentados no estudo 12, sendo a profilaxia antimicrobiana composta por aciclovir e sulfametoxazol e trimetropina ou co-trimoxazol, ciprofloxacina e um antifúngico. Fatores estimuladores de crescimento celular foram dados a 22 pacientes com leucemia linfóide aguda como parte de um estudo que estava sendo realizado simultaneamente e; após a enxertia, 58 pacientes do grupo com doadores alternativos receberam ganciclovir em doses profiláticas.

Neste grupo, 24% dos pacientes tiveram hemoculturas positivas. Os microrganismos isolados foram em sua maioria bactérias gram-positivas (*S. epidermidis* em 37 amostras, *S. viridans* em dez amostras, e *Enterococcus sp.* em quatro amostras); seguido de gram-negativos (*E. coli* em duas amostras e *Enterobacter cloacae* em outras duas), e fungos (sete casos de candidíase). De 24 amostras de urina coletadas, em seis houve crescimento de *S. epidermidis* e em outras seis de *C. albicans*. Foram diagnosticados três casos de infecção gastrointestinal por rotavírus, um caso de pneumonia por *Aspergillus* e dois casos de infecção do trato respiratório superior por vírus sincicial respiratório. Os pesquisadores acreditam que contaminação no momento da coleta das amostras pode ter superestimado o número de casos de infecção, uma vez que se observa que muitos microrganismos isolados são parte da microbiota da pele. Assim, no **estudo 14** também foi identificado que a maioria das infecções que ocorreram parecem ser de origem endógena; e apenas quatro pacientes (1%) morreram com evidências de infecção por *Aspergillus*, sendo este índice menor do que o apresentado em outros estudos.

Desta forma os autores concluem que a política liberal adotada é mais barata e parece ser mais aceitável pelos pacientes e profissionais do que os regimes de isolamento, porém só pode ser justificada se a segurança do paciente não for comprometida. Ainda é citado pelos autores que os resultados também podem ter sido melhores nesta região devido às temperaturas frias, clima seco e altitude de mais de 1000 metros.

Assim como no **estudo 12**, os resultados não foram apresentados separadamente entre os pacientes que permaneceram todo o tempo no hospital e aqueles que passaram alguns períodos fora do mesmo.

Conforme evidenciado, a não obrigatoriedade de utilização do isolamento protetor permitiu que os pacientes passassem períodos em suas casas, mesmo antes da enxertia das CTH, sem alteração dos resultados, porém com maior satisfação de pacientes e familiares.

Para Hayes-Lattin, Leis e Maziarz (2005), apesar das rigorosas tentativas para tentar manter os pacientes submetidos ao TCTH em um ambiente hospitalar microbiologicamente

seguro, é necessário considerar que os hospitais também são fonte de exposição a organismos oportunistas resistentes, de forma que os cuidados ao paciente prestados em casa ou em serviços ligados ao hospital, como ambulatório ou hospital-dia, devem ser considerados como uma possível alternativa para se evitar infecções nosocomiais.

Neste sentido, trabalhos têm sido desenvolvidos com o intuito de avaliar efeitos e resultados de transplantes conduzidos em esquema ambulatorial. Herrmann et al. (1999) avaliaram os resultados de transplantes autólogos, Svahn (2002) analisou os resultados de transplantes alogênicos, e McDiarmid et al. (2009) fizeram a análise de ambos.

Nestes estudos, para serem elegíveis para o tratamento ambulatorial, os pacientes tinham que respeitar uma série de critérios a depender do centro no qual foram tratados. Dentre eles estavam a distância entre a residência e o centro de transplante (que variou de 45 minutos a uma hora), ter um cuidador disponível 24 horas por dia, compreender os conceitos de infecção, desinfecção e esterilização, apresentar adequada higiene da casa, não ter plantas e animais (em um estudo os animais eram permitidos), demonstrar entendimento em relação aos cuidados domiciliares orientados, demonstrar habilidade para manter o auto-cuidado e atividades diárias, apresentar condições clínicas estáveis, e aceitar o tratamento oferecido.

Caso não aceitassem ou não preenchessem algum dos critérios, os pacientes recebiam o tratamento em unidades hospitalares, nas quais os cuidados podiam incluir uma série de medidas como quartos individuais, filtro HEPA, dieta com baixa carga microbiana e controle microbiológico do ar e água.

O tratamento dos pacientes transplantados em esquema ambulatorial diferiu um pouco entre os três trabalhos. Herrmann et al. (1999) realizavam apenas a infusão das células-tronco em um leito de hospital-dia, enquanto todos os outros cuidados eram dispensados em casa. Svahn (2002) administrava o regime de condicionamento e a infusão das CTH em um leito hospitalar, e depois da infusão os pacientes eram liberados para casa. Nestes dois grupos os pacientes eram visitados por enfermeiros até duas vezes ao dia e uma equipe estava disponível para atendimento de forma ininterrupta. No estudo desenvolvido por McDiarmid et al. (2009) o serviço não dispunha de atendimento domiciliar, de forma que os pacientes eram avaliados diariamente e recebiam medicações endovenosas quando necessário no hospital-dia.

Nos três estudos os pacientes eram orientados a procurar a equipe da unidade e poderiam ser internados se apresentassem febre com instabilidade hemodinâmica, náusea, vômito, diarreia e dor incontroláveis, ou qualquer deterioração no estado clínico. Se os mesmos apresentassem febre, mas estivessem bem, podiam retornar para casa mesmo em uso de antibiótico endovenoso.

Desta forma, apesar de algumas diferenças no tratamento instituído, como os antimicrobianos profiláticos utilizados e o emprego de fatores estimuladores de crescimento celular, os pesquisadores chegaram a resultados bastante semelhantes. Observou-se que o tempo de enxertia, ocorrência de febre, dias em uso de antibióticos, porcentagem de hemoculturas positivas e tipos de infecção foram similares nos grupos tratados no hospital e em esquema ambulatorial. Em contrapartida foi verificada maior incidência de bacteremia entre os pacientes tratados no hospital, com predominância de patógenos gram-negativos (McDIARMID et al., 2009; HERRMANN et al., 1999; SVAHN, 2002).

Em relação às infecções fúngicas, estas não foram diagnosticadas por Herrmann et al. (1999) e Svahn (2002) apesar da falta de filtro HEPA no domicílio. McDiarmid et al. (2009) relataram que a incidência de infecções fúngicas foi igual nos dois grupos de transplante autólogo tratados no domicílio ou no hospital, e maior no grupo de receptores alogênicos tratados no hospital.

Para Herrmann et al. (1999), os resultados mostram a possibilidade de se prestar o cuidado domiciliar a pacientes submetidos ao TCTH autólogo cuidadosamente selecionados durante a fase de neutropenia. Svahn (2002) citam que estes achados confirmam outros dados que relatam que o isolamento protetor não é necessário e acrescentam que uma possível explicação para a diminuição das bacteremias entre os pacientes tratados em casa é que existem menos patógenos resistentes neste ambiente. Enfatizam ainda que este método parece ser mais barato, pois requer menor uso de nutrição parenteral, antibióticos e transfusões.

McDiarmid et al. (2009) acreditam que o programa desenvolvido é seguro, aumenta a qualidade de vida de pacientes e suas famílias, e maximiza o uso dos leitos e recursos hospitalares.

Contudo, para a implantação destes programas é necessário que as equipes estejam preparadas tanto para a seleção quanto para o atendimento dos pacientes selecionados. Svahn (2002) destaca que, embora o cuidado domiciliar apresente benefícios, este só deve ser instituído se enfermeiros experientes e leitos nos hospitais estiverem disponíveis para atendimentos de emergência, podendo ser empregado como um cuidado complementar em hospitais que dispõem de unidades especializadas.

West e Mitchell (2004) acrescentam que protocolos baseados em evidências podem ser implementados para o cuidado de pacientes transplantados em ambiente domiciliar e devem incluir profilaxia antimicrobiana, fatores estimuladores de crescimento celular, considerações em relação à dieta, cuidado oral, higiene das mãos e higiene pessoal, cuidados com o sítio de inserção do CVC, neutropenia febril, limitação de exposição à comunidade,

educação do paciente, e acompanhamento do cuidado; embora estudos ainda sejam necessários para avaliar o efeito do conjunto e das medidas individualmente.

No **estudo 13** são comparados dois grupos de pacientes adultos submetidos ao transplante autólogo quanto à ocorrência de infecções. Inicialmente a unidade utilizava o isolamento protetor (incluindo as medidas descritas no quadro 19) e profilaxia antimicrobiana (ciprofloxacina e anfotericina ou fluconazol; além de roxitromicina ou cefalotina durante 10 dias após o transplante para prevenção de bacteremias por *Streptococcus* alfa-hemolíticos). A partir de um determinado momento as medidas de isolamento foram abolidas sendo mantida apenas a profilaxia antimicrobiana, higienização das mãos e dieta com baixa carga microbiana.

Em relação aos pacientes transplantados no isolamento, 41% não apresentaram sinais ou sintomas de infecção e 27% tiveram febre não explicada. Neste grupo foram isolados gram-negativos (*E. coli* = um caso), gram-positivos (ECN em seis casos, ECN associado a *Corynebacterium* em um caso, *Enterococcus* em um caso, e *S. viridans* em três casos), além dos fungos *A. fumigatus* em dois casos e *C. albicans* em um caso. Ressalta-se que dois pacientes deste grupo evoluíram para óbito em decorrência de infecções fúngicas. Dentre os pacientes que foram transplantados sem isolamento, 37% não apresentaram sinais ou sintomas de infecção e 26% tiveram febre não explicada. Neste grupo foram isolados gram-negativos (*Acinetobacter* = um caso), gram-positivos (ECN em oito casos, ECN associado a *Corynebacterium* em dois casos, e *Enterococcus* em um caso), além do fungo *C. albicans* em um caso. Em um dos dois casos de óbito por infecção a causa de morte foi pneumonia sem agente etiológico identificado. Assim, os autores do **estudo 13** relatam que não houve diferença significativa em relação às infecções microbiologicamente documentadas nos dois grupos. Além disso, acredita-se que a baixa incidência de infecções por *Streptococcus* pode estar associada ao uso de profilaxia contra o mesmo, o que reforça a importância da profilaxia com antimicrobianos.

Outro dado apresentado é que 13 das 17 infecções causadas por ECN foram relacionadas ao cateter, não havendo relação com a contaminação ambiental.

Desta forma, os pesquisadores do **estudo 13** relatam que a eficácia do esquema profilático pode ser verificada, uma vez que 39% dos pacientes não apresentaram febre ou infecção, e afirmam que os transplantes podem ser realizados sem o isolamento protetor se estes esquemas de profilaxia forem empregados. Acrescentam que, embora venha sendo mostrada a importância da utilização dos filtros HEPA em locais onde a incidência de aspergilose é alta, em centros como este onde o estudo foi desenvolvido, no qual a incidência

deste tipo de infecção é baixa, ainda é incerto se o uso do filtro, levando em consideração seu custo e inconveniência, é benéfico aos pacientes.

Por fim, o **estudo 15** foi composto por quatro etapas, sendo a primeira delas uma revisão sistemática da literatura sobre o isolamento protetor, método utilizado para sintetizar rigorosamente todas as informações disponíveis sobre um problema específico. Embora não tenham sido explicitadas no artigo todas as etapas percorridas para a seleção e avaliação dos estudos prospectivos incluídos na amostra desta revisão, é relatado que foram utilizadas as bases de dados MEDLINE e CINAHL. As palavras-chave utilizadas para a busca foram: isolamento protetor, ambiente protetor, isoladores de pacientes, neutropenia, transplante de medula óssea e transplante de células-tronco hematopoéticas periféricas.

As outras etapas deste estudo incluíram um survey e um estudo descritivo prospectivo. Desta forma, o estudo foi classificado com nível de evidência V, ou seja, revisão sistemática de estudos descritivos, embora apresente outras etapas que se encaixariam no nível de evidência VI.

Dos seis estudos incluídos na revisão, dois relatam que a incidência de infecção foi menor entre pacientes que foram mantidos em isolamento, enquanto os outros quatro não encontraram diferenças. Porém, os autores não deixam claro se os estudos foram desenvolvidos apenas com pacientes submetidos ao TCTH ou se foram incluídos pacientes neutropênicos de forma geral. Também foram apresentados resultados de estudos não randomizados, sendo que um deles mostrou taxas de mortalidade menores entre pacientes que transplantaram em quartos com isolamento protetor combinado com filtração do ar, quando comparado apenas com o uso do isolamento protetor. Desta forma, estudos sugeriram que a filtração do ar é obrigatória para oferecer proteção significativa, o que não foi demonstrado com a utilização do isolamento protetor.

Baseado nestes dados, os pesquisadores do **estudo 15** desenvolveram a segunda etapa do estudo que consistiu em um survey sobre medidas de isolamento utilizadas por centros de TCTH. Dos 101 centros que participaram, apenas um não utilizava nenhuma medida de isolamento e no restante a combinação de diferentes medidas era variada, porém sem especificação sobre quais itens eram considerados como parte de um isolamento protetor. Na terceira etapa, quando foram levantadas as potenciais fontes de infecção na unidade onde o estudo foi desenvolvido, identificou-se que as mãos dos profissionais frequentemente continham microrganismos e os autores relataram que as amostras coletadas foram muito instrutivas e utilizadas para o treinamento dos profissionais sobre técnicas de higienização das

mãos. Não foram apresentados dados em relação aos microrganismos isolados e outras fontes de infecção identificadas.

Ao final, levando em consideração os resultados obtidos nas etapas anteriores, os pesquisadores decidiram abolir o isolamento protetor tanto para pacientes submetidos ao TCTH quanto para aqueles com leucemia que haviam recebido quimioterapia. Inicialmente os pacientes eram colocados em quartos com filtração do ar e pressão positiva, ante-sala e portas duplas. Os cuidados incluíam higiene cuidadosa das mãos, uso de avental, dieta com baixa carga microbiana, desinfecção de materiais que entravam nos quartos e profilaxia com anfotericina e ciprofloxacina. Depois de tomada esta decisão, embora os quartos ainda fossem individuais, os pacientes tinham liberdade para entrar e sair quando desejassem, sendo mantida a higiene das mãos, proibição da entrada de flores e plantas, os pacientes eram orientados a evitar grupos de pessoas em áreas pequenas, o agendamento de exames era feito de maneira a não ocorrer espera, e o isolamento era novamente instituído se houvesse construção próxima. Também foi feita uma campanha sobre a higienização das mãos, foram utilizados cartazes, e colocados pontos no chão próximo à entrada dos quartos com o intuito de sinalizar área que requer atenção especial.

Com a mudança das medidas empregadas nesta unidade, foram analisados dados em relação à duração da neutropenia, dias com febre, infecções documentadas, uso de anfotericina sistêmica, e índice de mortalidade relacionada à infecção. Verificou-se que a ocorrência de manifestações clínicas e a mortalidade relacionada à infecção foram maiores no grupo transplantado no isolamento, sugerindo que o mesmo pode ser abolido sem prejuízos aos pacientes.

Com a apresentação dos resultados obtidos pelos pesquisadores que estudaram o emprego do isolamento protetor como uma medida para a prevenção de infecção entre pacientes submetidos ao TCTH na fase de neutropenia, depreende-se que o mesmo não tem indicação de uso, seja para os transplantes autólogos ou alogênicos.

Trabalhos desenvolvidos por Daad, McMin e Monterosso (2003) e Zitella et al. (2006) também não conseguiram mostrar efetividade do isolamento protetor, não sendo identificadas diferenças significantes nas taxas de infecção ou na mortalidade entre pacientes mantidos no isolamento protetor e aqueles que não foram isolados.

Conforme visto, uma série de diferentes combinações de medidas tem sido considerada como integrantes do isolamento protetor. Elas incluem isolamento dos pacientes em quartos individuais, higienização das mãos, dieta com baixa carga microbiana, uso de soluções degermantes para a higiene pessoal dos pacientes, cuidados com a higiene oral e com

o CVC, limitação do número de pessoas dentro do isolamento, utilização de medidas para isolamento de barreira (luvas, avental, máscara, gorros e protetores para os pés/calçados), uso de antimicrobianos em doses profiláticas, descontaminação do trato gastrointestinal com antibióticos orais não absorvíveis, desinfecção de objetos que entram no quarto, e técnicas de limpeza das unidades de transplante. Porém, é importante lembrar que os itens que inicialmente compunham o isolamento eram os quartos individuais e as medidas de isolamento de barreira.

De acordo com atualização feita por Yokoe et al. (2009) mantém-se a recomendação de que os receptores de TCTH sejam colocados em quartos individuais (evidência BIII), se possível. Porém, se a disponibilidade destes quartos for limitada, sua utilização deve ser priorizada para os pacientes mais severamente imunossuprimidos (por exemplo, durante a fase inicial do transplante, particularmente os receptores alogênicos ou pacientes que receberam terapia imunossupressora para DECH (evidência BIII).

Sobre o isolamento de barreira, devem ser seguidas as recomendações dos CDC em relação às precauções baseadas na forma de transmissão de infecções, e não utilizadas como uma forma de proteção para os pacientes.

Contudo, é necessário que as outras intervenções sejam estudadas e seus efeitos sobre as taxas de infecção sejam avaliados individualmente, devendo ser dada atenção especial àquelas que poderiam diminuir a microbiota do paciente, evitando que estes microrganismos atingissem a corrente sanguínea em situações de neutropenia e quebra das barreiras cutâneas e mucosas.

Apesar de o único estudo com nível de evidência alto incluído na amostra desta revisão ter mostrado que os resultados do transplante foram melhores quando utilizado o isolamento protetor, é necessário considerar que um dos componentes do isolamento neste estudo era o filtro HEPA que, conforme já apresentado e discutido, é recomendado para receptores de transplantes alogênicos. A importância deste equipamento também foi evidenciada em outros estudos, ficando explícito que o isolamento protetor não tem a propriedade de substituí-lo.

❖ *Uso de máscaras*

Apesar de as máscaras serem consideradas por alguns autores como uma das medidas relacionadas ao ambiente protetor, as mesmas também têm sido utilizadas em situações nas quais outros componentes do isolamento protetor não estão presentes. Por isso optou-se por realizar a revisão sobre as recomendações de utilização das mesmas de forma isolada, não relacionada a outras medidas empregadas no isolamento de barreira.

Nas buscas efetuadas nas bases de dados não foi encontrada nenhuma publicação específica sobre a utilização de máscaras cirúrgicas ou respiradores especiais, seja pelos pacientes, profissionais ou visitantes, como medida para a prevenção de infecção entre receptores de TCTH. Porém, em duas publicações (**estudos 08 e 15**) foi feito um survey em relação às práticas adotadas pelos serviços de transplante, estando o uso de máscaras entre elas.

Conforme apresentado no quadro 14, o **estudo 08** mostrou que máscaras faciais eram utilizadas pelos profissionais em 65,1% dos centros de transplante autólogo e em 74,2% dos alogênicos. Seu uso pelos visitantes era requerido em 60,8% dos centros que realizavam transplantes autólogos e em 63,6% dos alogênicos.

Já os autores do **estudo 15** relatam apenas que máscaras eram utilizadas em alguns centros, havendo grande diversidade em relação à forma de utilização entre eles. Porém, não são apresentados dados quanto ao tipo de máscara, frequência de utilização e por quem as mesmas eram usadas.

As máscaras cirúrgicas têm sido tradicionalmente empregadas nos centros de transplante para uso pelos profissionais e visitantes como uma maneira de prevenir a transmissão de infecções respiratórias destas pessoas para os pacientes submetidos ao regime de condicionamento, porém este uso é empírico, baseado na experiência dos profissionais e na crença de que esta medida pode resultar na diminuição da aquisição de infecção, especialmente no período de neutropenia.

Em relação ao seu uso pelos profissionais, os CDC (SIEGEL et al., 2007) recomendam que as máscaras sejam utilizadas nos serviços de saúde com a proposta de proteção do contato com materiais infecciosos de pacientes, como secreções respiratórias, sangue ou fluidos corporais; ou quando os mesmos estiverem envolvidos em procedimentos que requeiram técnica estéril para proteger os pacientes da exposição a agentes infecciosos carregados pela boca ou nariz dos profissionais de saúde. Desta forma, não há indicação pelos

CDC de sua utilização como uma medida de prevenção de transmissão de infecção aos pacientes imunocomprometidos.

É sabido que os vírus e outros patógenos causadores de infecções respiratórias realmente representam um problema nesta população de pacientes, podendo contribuir sobremaneira para o aumento das taxas de morbidade e mortalidade. Tanto os profissionais de saúde quanto os visitantes representam uma fonte de contaminação em potencial, uma vez que, a depender da época do ano, vírus e bactérias causam grande número de infecções na comunidade e estas pessoas podem carregá-los mesmo não desenvolvendo a infecção e são responsáveis por colocar os pacientes imunossuprimidos em contato com os microrganismos.

Assim, com o intuito de minimizar o risco de transmissão destes patógenos, os CDC (2000) recomendam que profissionais da saúde e visitantes com sintomas de infecção de vias aéreas superiores sejam impedidos de entrar em contato com os receptores de TCTH submetidos a terapia de condicionamento (evidência AIII); que todos os profissionais da saúde que tenham contato com os receptores de TCTH sejam vacinados contra a gripe sazonal (evidência AI); e que o profissional que estiver com gripe seja dispensado do atendimento ao paciente até resolução da infecção (evidência AIII). Além disso, todos os profissionais com doenças transmissíveis por via aérea, gotícula e contato direto (por exemplo, herpes zoster, gastroenterite infecciosa, lesões nos lábios pelo vírus herpes simples, e infecções do trato urinário) devem ser restritos do contato com o paciente, e temporariamente transferidos para outras funções (evidência AI).

Especificamente em relação ao manejo dos visitantes, é recomendado que sejam empregados métodos efetivos de rastreamento de quadros infecciosos, especialmente quando ocorrem surtos de doenças infecciosas na comunidade (SIEGEL et al., 2007).

Embora não tenham sido encontrados estudos na literatura que mostrem o impacto da utilização de máscaras pelos profissionais e visitantes na prevenção de infecções, tendo em vista os efeitos devastadores que têm ocorrido entre pacientes imunossuprimidos durante surtos de infecção principalmente por vírus sinciciais respiratórios, além das recomendações trazidas pelos CDC, alguns autores sugerem o uso de máscaras, gorro e luvas para todas as pessoas que tenham contato com receptores de TCTH em períodos de maior incidência de infecção por vírus sincicial respiratório na comunidade ou quando forem documentados casos de infecção por este vírus na instituição de saúde. Esta estratégia é baseada na existência do período prodrômico, durante o qual pessoas infectadas estão assintomáticas, ou apresentam sintomas que remetem a quadros alérgicos, podendo transmitir o vírus aos pacientes (LATCHFORD; SHELTON, 2003).

Lavergne et al. (2010) desenvolveram um estudo que avaliou o impacto de um programa de controle de infecção causada por este vírus baseada na sazonalidade. Os cuidados habituais na unidade incluíam quartos individuais com filtro HEPA e pressão positiva, higiene das mãos, os visitantes eram rastreados em relação à existência de sintomas respiratórios, os pacientes eram permitidos a deixar os quartos apenas quando necessitassem fazer algum exame ou procedimento, era obrigatório o uso de máscaras, avental e luvas para todos os visitantes e também para os pacientes quando estes deixavam o quarto, sendo este esquema de isolamento inicialmente utilizado para os pacientes neutropênicos. No período de estudo estas estratégias passaram a ser utilizadas durante toda a internação para todos os pacientes hospitalizados no período sazonal. Observou-se que, embora a incidência de infecção por este vírus tenha aumentado na comunidade, na população estudada a incidência cumulativa foi de 42,8 casos/ 1000 admissões no período de controle de infecção padrão e de 3,9 no período do estudo, sendo que as complicações associadas diminuíram dramaticamente, e a mortalidade relacionada a esta infecção foi eliminada neste período.

Apesar dos resultados apresentados terem sido positivos, eles são fruto da combinação de uma série de medidas, não sendo possível neste caso atribuir o sucesso do programa a nenhuma delas de forma isolada, mas sim ao conjunto. Além disso, embora no programa estejam incluídas as recomendações dos CDC em relação à prevenção de infecções por vírus respiratórios, algumas intervenções empregadas vão contra as recomendações dos CDC em relação ao uso de medidas de barreira, as quais devem ser utilizadas apenas para a proteção dos profissionais e prevenção de infecção cruzada no caso de os pacientes serem portadores de infecções que requeiram isolamento de contato.

As máscaras cirúrgicas também têm sido utilizadas rotineiramente por pacientes considerados de alto risco em muitas instituições de saúde como uma medida de prevenção de infecção quando eles saem de suas unidades de isolamento ou de ambientes com filtro HEPA. Em revisão de literatura feita por Maschmeyer (2009) sobre a prevenção de infecções fúngicas em pacientes imunocomprometidos, as máscaras cirúrgicas comuns mostraram não prevenir a penetração de partículas suficientemente e o seu benefício para estes pacientes nunca foi demonstrado clinicamente.

De acordo com informações trazidas pelo guideline dos CDC de 2000, nesta época os pesquisadores propunham que os receptores de TCTH utilizassem máscara cirúrgica e luvas ao sair de seus quartos de hospital antes da enxertia (evidência CIII), embora estas medidas fornecessem proteção insignificante contra esporos e não fossem recomendadas com esta finalidade (evidência DIII) (CDC, 2000). Contudo, a indicação mais recente dos CDC é que

qualquer paciente utilize este tipo de máscara quando estiver apresentando tosse para limitar o potencial de disseminação de secreções respiratórias infectadas de um paciente para outro, não devendo ser confundidas com respiradores especiais utilizados para a prevenção de inalação de pequenas partículas que podem conter agentes infecciosos transmitidos pela via aérea (SIEGEL et al., 2007).

Desta forma, observamos que várias medidas empregadas atualmente são fruto, além da tradição, de recomendações anteriores que já caíram em desuso, sem que houvesse atualização por parte das instituições e profissionais da saúde, o que retrata um dos desafios para a implementação da PBE.

Os respiradores especiais utilizados para a prevenção de inalação de pequenas partículas são as máscaras N95 (padrão nos EUA) ou FFP2 (padrão na Alemanha), que têm a capacidade de filtração de pelo menos 95% das partículas de 0,3 a 0,5 μ m de diâmetro. Ressalta-se que sua função é a proteção de quem as utiliza, não sendo recomendada para uso por pessoas que estejam com suspeita ou com infecções instaladas.

De acordo com Raad et al. (2002), a utilização destes equipamentos é justificada uma vez que, quando pacientes neutropênicos de alto risco são transportados para áreas que não tenham filtro HEPA ou fluxo de ar laminar, eles podem ser inadvertidamente expostos a uma alta concentração de *Aspergillus*, especialmente se houver áreas em construção próximas. Estes autores desenvolveram um estudo com pacientes submetidos ao TCTH ou neutropênicos com malignidades hematológicas que utilizaram máscaras de alta eficiência todas as vezes que deixavam seus quartos, por haver uma área de construção adjacente ao hospital. Durante os três anos anteriores ao início da utilização das máscaras, período no qual estavam acontecendo pequenos trabalhos de construção na área adjacente ao hospital, foram diagnosticados 159 casos de aspergilose pulmonar invasiva, sendo 47% em pacientes submetidos ao TCTH ou com doenças hematológicas. Durante o período de construção intensa, que também teve duração de três anos, ocorreram 146 casos, sendo apenas 25% na população de interesse do estudo, o que representou uma diminuição significativa na ocorrência de aspergilose nosocomial invasiva durante o período de construção intensa ($p < 0,001$ entre pacientes com malignidades hematológicas e $p = 0,02$ entre pacientes submetidos ao TCTH). A contagem de esporos de *Aspergillus* no ar dentro do hospital aumentou neste período, assim como a incidência de aspergilose comunitária. Desta forma, os autores acreditam que a diminuição nos casos de aspergilose nosocomial só pode ser atribuída ao uso das máscaras, uma vez que não foram utilizadas outras medidas que possam justificar esta redução (RAAD et al., 2002).

Revisão de literatura feita por Mooney, Reeves e Larson (1993) também mostra a utilidade destes respiradores na prevenção de infecções fúngicas quando os pacientes não estiverem em áreas providas de filtro HEPA.

Em contrapartida, estudos revisados por Maschmeyer (2009) foram controversos ao relatar os benefícios do uso deste equipamento por pacientes imunocomprometidos. Enquanto alguns trabalhos mostraram redução na incidência de aspergilose nosocomial quando estas máscaras eram utilizadas no transporte de pacientes quando havia locais de construção ou reforma próximos, outros estudos não conseguiram demonstrar melhora na sobrevivência.

Maschmeyer e colaboradores (2009) realizaram um estudo prospectivo randomizado multicêntrico para testar a tolerância e a efetividade de máscaras FFP2 na prevenção de infecções entre pacientes imunossuprimidos, incluindo os submetidos ao TCTH alogênico. Os pacientes foram randomizados em um grupo que não utilizou ($n = 39$) e um grupo que utilizou as máscaras FFP2 todas as vezes que deixavam o quarto ($n = 41$). Os cuidados habituais foram mantidos de acordo a rotina de cada um dos oito centros participantes e incluía isolamento protetor, filtro HEPA, dieta com baixa carga microbiana, descontaminação do trato gastrointestinal com antibióticos não absorvíveis, e/ou uso de fluconazol em doses profiláticas. Infecção fúngica invasiva foi diagnosticada em oito pacientes de cada grupo, sendo um caso de aspergilose comprovada seguida de óbito em cada grupo. Três pacientes tiveram infecções fúngicas invasivas por outros fungos no grupo experimental e dois no grupo controle, e não foi observada diferença significativa quanto ao uso de antifúngicos nos dois grupos. Quanto à tolerância ao uso das máscaras, o conforto foi considerado como aceitável por 65%, desconfortável por 26% e intolerável por 9% dos pacientes.

Uma vez que os dados apresentados neste estudo não sustentam a recomendação de uso destas máscaras para a prevenção de infecções fúngicas por ter falhado em mostrar redução nas taxas de infecção e benefício adicional às medidas de higiene padrão, os autores concordam com outros pesquisadores que defendem um isolamento e controle de infecção menos rigorosos, ou até mesmo o cuidado domiciliar de pacientes submetidos ao TCTH (MASCHMEYER et al., 2009).

Embora esta recomendação não seja sustentada por estudos clínicos adequadamente desenhados e que incluam exclusivamente pacientes submetidos ao TCTH, pesquisadores têm proposto que aqueles que conseguem tolerar utilizem o respirador N95 para evitar a exposição a fungos durante o transporte perto de áreas de construção ou renovação por serem considerados eficazes contra qualquer aerossol (evidência II). Não há recomendações em relação ao seu uso ao sair da unidade se não houver áreas de construção próximas (problema

sem solução) (SIEGEL et al., 2007). Esta indicação é sustentada por atualização do guideline dos CDC de 2000 feita por Yokoe et al. (2009) com nível de recomendação CIII.

Diante dos dados apresentados, vemos que a prevenção de infecções respiratórias causadas por vírus e bactérias deve ser feita por meio de medidas que incluem a vacinação dos profissionais de saúde, e que profissionais e visitantes com sinais e sintomas que possam remeter à existência de uma infecção respiratória não entrem em contato com os pacientes submetidos ao TCTH na fase de neutropenia até a resolução do quadro, devendo estas medidas serem implementadas em consonância com as recomendações dos CDC. De acordo com os autores dos artigos utilizados na discussão, não foi mostrada efetividade das máscaras cirúrgicas na prevenção de infecções por vírus respiratórios quando utilizadas isoladamente tanto pelos pacientes, quanto pelos profissionais de saúde e visitantes.

Em relação aos respiradores de alta eficiência, mesmo havendo estudos que não conseguiram mostrar benefícios na sobrevida com a sua utilização como medida de redução de infecções fúngicas, eles ainda são recomendados para pacientes neutropênicos e que tolerem seu uso se forem expostos a ambientes sem filtro HEPA e com áreas com construções ou atividades geradoras de poeira próximas, uma vez que têm a capacidade de pelo menos minimizar a exposição a espécies de fungos transmitidas por via aérea, especialmente o *Aspergillus*. Além disso, elas representam um método barato para a prevenção de infecções fúngicas frente aos custos e danos causados por este tipo de infecção.

Assim, verificou-se que as recomendações a serem seguidas são as apresentadas pelos CDC em relação ao uso dos respiradores especiais, medidas para a prevenção de ocorrência de infecções causadas por vírus respiratórios, e também as situações estritas que requerem o uso de máscaras cirúrgicas, que não são específicas para pacientes submetidos ao TCTH.

Diante da complexidade do tratamento instituído, assim como da possibilidade de ocorrência de inúmeras complicações, é necessário que o enfermeiro que atua em unidades de TCTH esteja preparado e tenha embasamento científico para o planejamento da assistência de enfermagem e tomada de decisão frente aos desafios que são rotineiros neste cenário. Ele deve ser ativo na busca de novos conhecimentos que comprovem ou refutem a efetividade de estratégias que têm sido empregadas no cuidado a estes pacientes, de forma a prestar uma assistência de alta qualidade. Para isto, é importante que as instituições de saúde forneçam subsídios para que ele tenha acesso a periódicos científicos e materiais didáticos, participação em eventos científicos sobre a temática, assim como a possibilidade de intercâmbio e troca de experiências com profissionais de outras equipes que atuam nesta área.

8. Conclusões

Tendo em vista a prevenção de infecções em pacientes submetidos ao TCTH, este estudo forneceu subsídios quanto ao emprego dos filtros de ar de alta eficiência, isolamento protetor e máscaras pelos pacientes, profissionais de saúde e visitantes; permitindo a melhoria da assistência de enfermagem prestada a esta clientela.

A presente revisão integrativa envolveu 15 estudos, os quais foram classificados em níveis de evidência I (um estudo), IV (um estudo), V (um estudo), VI (onze estudos) e VII (um estudo).

Os estudos selecionados foram agrupados em três categorias temáticas, sendo que um mesmo trabalho pode ter sido incluído em mais de uma categoria conforme apresentado:

- ❖ Utilização de filtro HEPA: dez estudos;
- ❖ Utilização de isolamento protetor: nove estudos;
- ❖ Utilização de máscaras: dois estudos.

Quanto aos filtros de ar de alta eficiência, eles devem ser utilizados para a realização de transplantes alogênicos, especialmente quando as unidades estão localizadas em áreas com temperaturas mais quentes que propiciam o crescimento e desenvolvimento de fungos no ambiente. Além disso, devem ser empregados em situações de surto de infecção fúngica e durante o desenvolvimento de trabalhos de construção ou atividades geradoras de poeira na unidade de internação ou próximo a ela.

Esta indicação é feita uma vez que os filtros HEPA mostraram ser efetivos na prevenção de infecções fúngicas veiculadas pelo ar e por proporcionarem uma diminuição na contagem de esporos fúngicos e partículas presentes no ar das unidades onde estão instalados.

Embora em três estudos sejam feitas recomendações de forma indistinta quanto à utilização dos filtros tanto nos transplantes autólogos quanto nos alogênicos, os dados relativos a estas duas populações não foram analisados separadamente nestes trabalhos. Ao contrário, o estudo com nível de evidência I relata que este equipamento deve ser reservado para pacientes de alto risco para a prevenção de infecções fúngicas, como é o caso dos receptores alogênicos. Em outros dois estudos que incluíram receptores de TCTH autólogo é citada a importância de desenvolvimento de novas pesquisas a fim de verificar a efetividade deste equipamento para esta população.

Sobre o emprego do isolamento protetor, mais uma vez observou-se escassez de estudos com níveis altos de evidência. Apesar de a única publicação com nível de evidência I ter indicado melhores resultados relacionados ao transplante quando utilizado o isolamento protetor, neste estudo o filtro HEPA era parte do isolamento.

Com base nos resultados e conclusões apresentados em outros seis estudos analisados, verifica-se que não há indicação de se utilizar o isolamento protetor, especialmente as medidas de barreira, uma vez que a neutropenia e o dano às mucosas são os principais fatores de risco que levam ao desenvolvimento de infecções antes da enxertia das CTH, sendo estas infecções na maioria das vezes causadas por patógenos da microbiota do próprio paciente, de forma que o isolamento protetor não teria utilidade na prevenção destes quadros infecciosos. Os outros dois estudos analisados em relação ao isolamento protetor são surveys que apenas citam a utilização desta medida por alguns centros de transplante.

Neste sentido, é relatado em alguns estudos que as medidas devem estar centradas em intervenções que visam à prevenção de infecções cruzadas, sendo a principal delas a adequada higienização das mãos e, quando necessário, a instituição de precauções baseadas na forma de transmissão quando pacientes apresentarem quadros infecciosos com possibilidade de transmissão para os receptores de TCTH.

Em relação à utilização de máscaras pelos pacientes, profissionais e visitantes, não foram encontrados estudos com evidências fortes que justifiquem seu uso por estas pessoas especificamente no contexto do TCTH. Apenas em dois surveys realizados sobre as práticas adotadas pelos centros de transplante para a prevenção de infecção entre os pacientes neutropênicos submetidos a este procedimento foi citada a utilização deste equipamento pelos profissionais de saúde e visitantes. Desta forma, é sugerido que sejam seguidas as diretrizes dos CDC para a padronização do emprego deste equipamento nos serviços de saúde.

9. Considerações finais

A revisão integrativa elaborada permitiu reunir e sintetizar o conhecimento já produzido sobre o tema investigado.

Foi possível observar uma limitação em relação ao nível de evidência dos estudos que abordam os aspectos de interesse, com escassez de trabalhos com níveis de evidência fortes (níveis I e II), indicando a necessidade de desenvolvimento de estudos com delineamento de pesquisa experimental, considerado “padrão ouro” na prática baseada em evidências.

Um desafio identificado foi a questão do idioma dos estudos avaliados. Todos os trabalhos selecionados eram publicações em outros idiomas que não o português, o que, além de indicar a escassez de estudos nacionais, reflete a dificuldade de utilização destas pesquisas uma vez que se requer o domínio de outro idioma. Embora no meio acadêmico brasileiro a língua inglesa possa não representar uma barreira, este é um desafio a ser vencido por muitos profissionais que atuam na prática clínica.

Outro fator dificultador na elaboração desta revisão foi o fato de vários trabalhos terem incluído não apenas pacientes submetidos ao TCTH, mas também pacientes com doenças hematológicas malignas, especialmente as leucemias agudas, submetidos a altas doses de quimioterapia. Embora alguns autores tenham demonstrado preocupação em apresentar os resultados obtidos nos estudos para cada uma destas populações individualmente, três trabalhos não puderam ser incluídos na amostra desta revisão integrativa pelo fato de estes dados terem sido apresentados sem distinção entre os pacientes.

Apesar de a maioria dos estudos ter sido classificada com níveis de evidência baixos, os dados apresentados por eles em relação ao emprego dos filtros HEPA corroboram com as recomendações dos CDC, sendo que outros trabalhos precisam ser desenvolvidos para verificar a real necessidade de utilização deste equipamento na realização dos transplantes autólogos. Antes que isto aconteça, devem ser levados em consideração os avanços em relação à fonte de CTH, potência dos agentes antimicrobianos e utilização de fatores estimuladores de crescimento celular, além de efetuada uma avaliação das condições, características e realidade de cada unidade e sua respectiva clientela antes de se tomar decisões sobre mudanças da prática clínica em relação à implementação ou não desta medida para os receptores de transplantes autólogos.

Uma lacuna identificada compreende a falta de informações em relação aos procedimentos de limpeza e troca dos filtros, que são de fundamental importância para manutenção de seu adequado funcionamento.

Uma vez que o isolamento protetor não é indicado, é necessário considerar a possibilidade de realização de TCTH em esquema ambulatorial, de forma que os pacientes

possam permanecer em seus domicílios, reduzindo a possibilidade de entrar em contato com microrganismos resistentes comumente encontrados nas instituições hospitalares, com potencial de causar sérias infecções, especialmente em pacientes imunocomprometidos.

Tendo em vista o objetivo desta revisão integrativa, acredita-se que foi possível fornecer subsídios que auxiliarão na tomada de decisão para a melhoria da assistência de enfermagem prestada aos pacientes submetidos ao TCTH.

A implementação da PBE na enfermagem é uma ferramenta que permite o avanço do conhecimento científico da profissão e aprimoramento da assistência prestada, desfazendo ou diminuindo a lacuna existente entre o conhecimento científico produzido e o uso dos resultados de pesquisas para aperfeiçoar a prática, permitindo a elaboração de protocolos de cuidados baseados em medidas comprovadamente efetivas, e desmistificando principalmente as intervenções baseadas em opiniões pessoais, sem comprovação científica de seus benefícios.

Além do empenho dos enfermeiros na tentativa de sanar suas dificuldades para o desenvolvimento e implementação da PBE, é essencial que as instituições de saúde e seus dirigentes também compreendam a importância desta prática como uma forma de melhoria da qualidade dos cuidados prestados, o que poderá acarretar em melhores resultados alcançados com o tratamento, maior satisfação dos clientes e familiares, e ainda redução de custos tanto para a instituição quanto para os pacientes.

Apesar da contribuição deste estudo para o planejamento da assistência de enfermagem voltada à prevenção de infecção entre pacientes submetidos ao TCTH, é evidente a necessidade de desenvolvimento de outros trabalhos para elucidar questionamentos ainda existentes e auxiliar na tomada de decisão na prática dos profissionais, o que com certeza implicará em melhoria da qualidade da assistência aos pacientes transplantados.

REFERÊNCIAS²

ALBERTI, C. et al. Relationship between environmental fungal contamination and the incidence of invasive aspergillosis in haematology patients. **Journal of Hospital Infection**, v. 48, p. 198-206, 2001.

ANAISSIE, E. J. et al. Pathogenic moulds (including *Aspergillus* species) in hospital water distribution systems: a 3-year prospective study and clinical implications for patients with hematologic malignancies. **Blood**, v. 101, n. 7, p. 2542-6, 2003.

ANDERS, J. C. et al. Aspectos de enfermagem, nutrição, fisioterapia e serviço social no transplante de medula óssea. **Medicina**, v. 33, n. 4, p. 463-85, 2000.

ASCIIOGLU, S. et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in imunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. **Clinical Infectious Diseases**, v. 34, p. 7-17, 2002.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO). **RBT - Registro Brasileiro de Transplantes**, ano 15, n. 4, 2009. Disponível em <http://www.abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/rbt/anoXV_n4/index.aspx?idCategoria=2>. Acesso em: 12 mar. 2010.

BARNES, R. A.; ROGERS, T. R. Control of an outbreak of nosocomial aspergillosis by laminar air-flow isolation. **Journal of Hospital Infection**, v. 14, n. 2, p. 89-94, 1989.

BEYEA, S. C.; NICOLL, L. H. Writing an integrative review. **AORN Journal**, v. 67, n. 4, p. 877-80, 1998.

BONASSA, E. M. A.; SANTANA, T. R. S. **Enfermagem em Terapêutica Oncológica**. 3 ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

BRADSHAW, W. G. Importance of nursing leadership in advancing evidence-based nursing practice. **Neonatal Network**, v. 29, n. 2, p. 117-22, 2010.

BRENNER, M. K. Transplante de células primordiais. In: GOLDMAN, L.; BENNETT, J. **Tratado de medicina Interna**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. cap. 182, p. 1080-97.

² Fonte: Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas. Grupo DiTeses. Diretrizes para a apresentação de dissertações e teses da USP: documento eletrônico e impresso Parte I (ABNT) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora...[et al.]. --2. ed. rev. ampl. -- São Paulo: SIBi-USP, 2009, 102p.

BROOME, M. E. Integrative Literature Reviews for the Development of Concepts. In: RODGERS, B. L.; KNAFL, K. A. **Concept development in nursing: foundations, techniques and applications**. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000, p. 231-50.

CANTONI, N. 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. **European Journal of Haematology**, v. 83, n. 2, p. 130-8, 2009.

CARVALHO-DIAS, V. M. H. et al. Invasive aspergillosis in hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective analysis. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.12, n. 5, p. 385-9, 2008.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients**. MMWR Recomm. Rep., v. 49, n. RR-10, p. 1-125, 2000.

CENTER FOR INTERNATIONAL BONE MARROW TRANSPLANT RESEARCH (CIBMTR). Disponível em: <<http://www.cibmtr.org>>. Acesso em: 12 mar. 2010.

CLOSS, S. J.; CHEATER, F. M. Evidence for nursing practice: a clarification of the issues. **Journal of Advanced Nursing**, v. 30, n. 1, p. 10-17, 1999.

COHEN, M. Z.; LEY, C.; TARZIAN, A. J. Isolation in blood and marrow transplantation. **Western Journal of Nursing Research**, v. 23, n. 6, p. 592-609, 2001.

COURTNEY, D. M. et al. Cancer associated neutropenic fever: clinical outcome and economic costs of emergency department care. **The Oncologist**, v.12, n.8, p.1019-26, 2007.

CRUZ, D. A. L. M.; PIMENTA, C. A. M. Prática baseada em evidências aplicada ao raciocínio diagnóstico. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 13, n. 3, p. 415-22, 2005.

CURCIOLI, A. C. J. V.; CARVALHO, E. C. Infusion of hematopoietic stem cells: types, characteristics, adverse and transfusion reactions and implications for nursing. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 18, n. 4, 2010. In press.

CUTLER, C.; BALLEEN, K. Reduced-intensity conditioning and umbilical cord blood transplantation in adults. **Bone Marrow Transplantation**, v. 44, n. 8, p. 667-71, 2009.

DAAD, G.; McMINN, P.; MONTEROSSO, L. Protective isolation in hematopoietic stem cell transplants: a review of the literature and single institution experience. **Journal of Pediatric Oncology Nursing**, v. 20, n. 6, p. 293-300, 2003.

DEKKER, A. W.; VERDONCK, L. F.; ROZENBERG-ARSKA, M. Infection prevention in autologous bone marrow transplantation and the role of protective isolation. **Bone Marrow Transplantation**, v. 14, n. 1, p. 89-93, 1994.

DEVINE, H.; DEMEYER, E. Hematopoietic cell transplantation in the treatment of leukemia. **Seminars in Oncology Nursing**, v.19, n.2, p.118-32, 2003.

DONADI, E. A. Como entender a nomenclatura e os mecanismos de associação entre os antígenos e os alelos de histocompatibilidade com as doenças. **Medicina**, v. 33, p. 7-18, 2000.

DYKEWICKZ, C. A. Hospital infection control in hematopoietic stem cell transplant recipients. **Emerging Infectious Diseases**, v. 7 (Special Issue), n. 2, p. 263-67, 2001.

ECKMANN, T.; RÜDEN, H.; GASTMEIER, P. The influence of high-efficiency particulate air filtration on mortality and fungal infection among highly immunosuppressed patients: a systematic review. **Journal of Infectious Diseases**, v. 193, n. 10, p. 1408-18, 2006.

ELTING, L. S. et al. Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 4, p. 606-11, 2008.

ENGELHARD, D. Bacterial infection prevention after hematopoietic cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v. 44, n. 8, p. 467-70, 2009.

ESTABROOKS, C. A. Will evidence-based nursing practice make practice perfect? **Canadian Journal of Nursing Research**, v. 30, n. 1, p. 15-36, 1998.

FENELON, L. E. Protective isolation: who needs it? **Journal of Hospital Infection**, v. 30, p. 218-22, 1995. Supplement.

FENELON, L. E. Strategies for prevention of infection in short-duration neutropenia. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 19, p. 590-2, 1998.

FERNANDES, L. M. **Úlcera de pressão em pacientes críticos hospitalizados: uma revisão integrativa da literatura**. 2000. 168f. Dissertação (Mestrado) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2000.

FINEOUT-OVERHOLT, E.; et al. Teaching EBP: strategies for achieving sustainable organizational change toward evidence-based practice. **Worldviews on Evidence-Based Nursing**, mar. p. 51-3, 2010.

FUNK, S. G.; TORNQUIST, E. M.; CHAMPAGNE, M. T. Barriers and facilitators of research utilization. **The Nursing Clinics of North America**, v. 30, n. 3, p. 395-407, 1995.

GALVÃO, C. M. **A prática baseada em evidências: uma contribuição para a melhoria da assistência de enfermagem perioperatória.** 2002. 114 f. Tese (Livre-Docência) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2002.

GALVÃO, C. M.; SAWADA, N. O. Prática baseada em evidências: estratégias para sua implementação na enfermagem. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 56, n. 1, p. 57-60, 2003.

GALVÃO, C. M.; SAWADA, N. O.; MENDES, I. A. C. A busca das melhores evidências. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 37, n. 4, p. 43-50, 2003.

GALVÃO, C. M.; SAWADA, N. O.; ROSSI, L. A. A prática baseada em evidências: considerações teóricas para sua implementação na enfermagem perioperatória. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 10, n. 5, p. 690-5, 2002.

GANONG, L. H. Integrative reviews or nursing research. **Research in Nursing and Health**, v. 10, n. 1, p. 1-11, 1987.

GARBIN, L. M. et al. Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes portadores de hemofilia. **Ciência, Cuidado e Saúde**, v. 6, n. 2, p. 197-205, 2007.

GARNER, J. S. and The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for isolation precautions in hospitals. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 17, n. 4, p. 53-80, 1996.

GERRISH, K. et al. Developing evidence-based practice: experiences of senior and junior clinical nurses. **Journal of Advanced Nursing**, v. 62, n. 1, p. 62-73, 2008.

GIRARD, N. J. Show me the evidence. **AORN Journal**, v. 84, n. 2, p. 181-2, 2006.

GUYTON, A. C. **Fisiologia humana e mecanismos das doenças.** 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 639p.

HAHN, T. et al. Efficacy of high-efficiency particulate air filtration in preventing aspergillosis in immunocompromised patients with hematologic malignancies. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 23, n. 9, p. 525-31, 2002.

HAYES-LATTIN, B.; LEIS, J. F.; MAZIARZS, R. T. Isolation in the allogeneic transplant environment: how protective is it? **Bone Marrow Transplantation**, v. 36, p. 373-81, 2005.

HERRMANN, R. P. et al. Infections in patients managed at home during autologous stem cell transplantation for lymphoma and multiple myeloma. **Bone Marrow Transplantation**, v. 24, p. 1213-17, 1999.

HO, P. L.; YEN, K.Y. Aspergillosis in bone marrow transplant recipients. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 34, p. 55-69, 2000.

HUGHES, W. T. et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. **Clinical Infectious Diseases**, v. 34, n. 15, p.730-51, 2002.

INGERSOLL, G. L. Evidence-based nursing. **Nursing Outlook**, v. 48, n. 4, p. 151-2, 2000.

JOHNSON, E. et al. Preventing fungal infections in immunocompromised patients. **British Journal of Nursing**, v. 9, n. 17, p. 1154-64, 2000.

KIBBLER, C. C.; PRENTICE, H. G. Infection control aspects of bone marrow transplantation. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 7, p. 427-9, 1994.

KIMBERLY, P. H. et al. Infection control measures to prevent invasive mould diseases in hematopoietic stem cell transplant recipients. **Mycopathologia**, v. 168, p. 329-37, 2009.

KRASUSKA, M. E. et al. Information needs of patients undergoing bone marrow transplantation. **Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska**, v. 57, n. 2, p. 178-85, 2002.

KRÜGER, W. H. et al. Practices of infectious disease prevention and management during hematopoietic stem cell transplantation: a survey from the European group for blood and marrow transplantation. **Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research**, v. 10, n. 6, p. 895-903, 2001.

KRÜGER, W. H. et al. Effective protection of allogeneic stem cell recipients against aspergillosis by HEPA air filtration during a period of construction - a prospective survey. **Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research**, v. 12, n. 3, p. 301-7, 2003.

KUMAR, R. et al. Allogeneic hematopoietic SCT performed in non-HEPA filter rooms: initial experience from a single center in India. **Bone Marrow Transplantation**, v. 43, n. 2, p. 15-9, 2009.

LATCHFORD, T.; SHELTON, B. K. Respiratory syncytial virus in blood and marrow transplant recipients. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, v. 7, n. 4, p. 418-22, 2003.

LAVERGNE, V. et al. Successful prevention of respiratory syncytial virus nosocomial transmission following an enhanced seasonal infection control program. **Bone Marrow Transplantation**, 2010. In press. Disponível em:

<<http://www.nature.com/bmt/journal/vaop/ncurrent/pdf/bmt201067a.pdf>>. Acesso em: 20 mai. 2010.

LIM, W. et al. **Evidence-Based Guidelines: An Introduction**. American Society of Hematology Education Book, 2008, p. 26-30.

LINDGREN, P. S. The laminar air flow room. **Nursing Clinics of North America**, v. 18, n. 3, p. 553-61, 1983.

LOO, V. G. et al. Control of construction-associated nosocomial aspergillosis in an antiquated hematology unit. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 17, n. 6, p. 360-4, 1996.

LOPES, C. M. M. **Posicionamento cirúrgico: evidências para o cuidado de enfermagem**. 2009. 156 f. Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

MAAR, K. A. et al. Fungal infection prevention after hematopoietic cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, v. 44, n. 8, p. 483-7, 2009.

MACKALL, C. et al. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. **Bone Marrow Transplantation**, v. 44, n. 8, p. 457-62, 2009.

MAEHARA, Y. et al. Hematological unit invasive aspergillosis epidemiology. **Kansenshogaku Zasshi**, v. 84, n. 2, p. 176-81, 2010.

MANK, A.; VAN DER LELIE, H. Is there still an indication for nursing patients with prolonged neutropenia in protective isolation? An evidence-based nursing and medical study of 4 years experience for nursing patients with neutropenia without isolation. **European Journal of Oncology Nursing**, v. 7, n. 1, p. 17-23, 2003.

MASCHMEYER, G. Prevention of mould infections. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 63, p. i27-30, 2009. Supplement 1.

MASCHMEYER, G. et al. A prospective, randomized study on the use of well-fitting masks for prevention of invasive aspergillosis in high risk patients. **Annals of Oncology**, v. 20, n. 9, p. 1560-4, 2009.

McCANN, S. et al. Outbreaks of infectious diseases in stem cell transplant units: a silent cause of death for patients and transplant programmes. **Bone Marrow Transplantation**, v. 33, n. 8, p. 519-29, 2004.

McDIARMID, S. et al. Performing allogeneic and autologous hematopoietic SCT in the outpatient setting: effects on infectious complications and early transplant outcomes. **Bone marrow transplantation**, 2009. In press. Disponível em:

<<http://www.nature.com/bmt/journal/vaop/ncurrent/pdf/bmt2009330a.pdf>>. Acesso em: 20 mai. 2010.

MELNYK, B. M. Finding and appraising systematic reviews of clinical interventions: critical skills for evidence-based practice. **Pediatric Nursing**, v. 29, n. 2, p. 147-9, 2003.

MELNYK, B. M.; FINEOUT-OVERHOLT, E. Making the case for evidence-based practice. In: MELNYK, B. M.; FINEOUT-OVERHOLT, E. **Evidence-based practice in nursing & healthcare**. A guide to best practice. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005. chap 1, p. 3-24.

MELNYK B. M. et al. Evidence-based practice step by step. Igniting a spirit of inquiry: an essential foundation for evidence-based practice. **Journal of Advanced Nursing**, v. 109, n. 11, p. 49-52, 2009.

MELNYK B. M. et al. Evidence-based practice step by step. The seven steps of evidence based practice. **Journal of Advanced Nursing**, v. 110, n. 1, p. 51-3, 2010.

MENDES, K. D. S. **Transplante de fígado: evidências para o cuidado de enfermagem**. 2006. 202 f. Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto Contexto Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-64, 2008.

MENDRONE JR, A. Sangue periférico como fonte de células para terapia celular. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, p. 19-24, 2009. Suplemento 1.

MOONEY, B.R.; REEVES, S.A.; LARSON, E. Infection control and bone marrow transplantation. **American Journal of Infection Control**, v. 21, n. 3, p. 131-38, 1993.

NARDI, N. B.; AFONSO, Z. C. Células-tronco hematopoéticas. In: ZAGO, M. A.; COVAS, D. T. **Células-tronco: a nova fronteira da medicina**. São Paulo: Atheneu, 2006, cap. 4, p. 49-65.

NIHTINEN, A. et al. The utility of intensified environmental surveillance for pathogenic moulds in a stem cell transplantation ward during construction work to monitor the efficacy of HEPA filtration. **Bone Marrow Transplantation**, v. 40, n. 5, p. 457-60, 2007.

NUCCI, M.; MAIOLINO, A. Infecções em transplante de medula óssea. **Medicina**, v. 33, n. 3, p. 278-93, 2000.

OLIVEIRA, J. S. R. et al. Fungal infections in marrow transplant recipients under antifungal prophylaxis with fluconazole. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 35, n. 7, p. 789-98, 2002.

OREN, I. et al. Invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients during hospital construction: before and after chemoprophylaxis and institution of HEPA filters. **American Journal of Hematology**, v. 66, n. 4, p. 257-62, 2001.

ORTEGA, E. T. et al. **Compêndio de enfermagem em transplante de células-tronco hematopoéticas: rotinas e procedimentos em cuidados essenciais e em complicações**. Curitiba: Maio, 2004.

PARK, S. H. et al. Current trends of infectious complications following hematopoietic stem cell transplantation in a single center. **Journal of Korean Medical Science**, v. 21, p. 199-207, 2006.

PASSWEG, J. R. et al. Influence of protective isolation on outcome of allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. **Bone Marrow Transplantation**, v. 21, p. 1231-38, 1998.

PASQUINI, R. Fundamentos e biologia do transplante de células hematopoéticas. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Hematologia fundamentos e prática**. São Paulo: Atheneu, 2004.

PATIL, S. et al. Reduced-intensity conditioned allogeneic haematopoietic stem cell transplantation results in durable disease free and overall survival in patients with poor prognosis myeloid and lymphoid malignancies: eighty-month follow-up. **Bone Marrow Transplantation**. 2009. In press. Disponível em : <<http://www.nature.com/bmt/journal/vaop/ncurrent/pdf/bmt2009322a.pdf>>. Acesso em: 20 mai. 2010.

PEAKMAN, M.; VERGANI, D. **Imunologia clínica e básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

PIERSON, D. J. Translating evidence into practice. **Respiratory Care**, v. 54, n. 10, p. 1386-401, 2009.

POE, S. S. et al. A national survey of infection prevention practices on bone marrow transplant units. **Oncology Nursing Forum**, v. 21, n. 10, p. 1687-94, 1994.

POLIT, D. F.; BECK, C. T.; HUNGLER, B. P. **Fundamentos de pesquisa em enfermagem: métodos, avaliação e utilização**. Porto Alegre: Artmed, 2004.

- POMPEO, D. A. **Diagnóstico de enfermagem náusea em pacientes no período pós-operatório imediato: revisão integrativa da literatura**. 2007. 184 f. Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.
- POMPEO, D. A.; ROSSI, L. A.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 24, n. 2, p. 434-8, 2009.
- RAAD, I. et al. Masking of neutropenic patients on transport from hospital rooms is associated with a decrease in nosocomial aspergillosis during construction. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 23, n. 1, p. 41-43, 2002.
- REGO, E. M. Hematopoese, regulação e microambiente. In: In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. **Hematologia fundamentos e prática**. São Paulo: Atheneu, 2001. cap. 2, p. 15–22.
- REHEIS, C. E. Neutropenia: causes, complications, treatment, and resulting nursing care. **The Nursing Clinics of North America**, v. 20, n. 1, p. 219-25, 1985.
- RIUL, S.; AGUILLAR, O. M. Contribuição à organização de serviços de transplante de medula óssea e a atuação do enfermeiro. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 5, n. 1, p. 49-58, 1997.
- ROMAN, A. R.; FRIEDLANDER M. R. Revisão integrativa de pesquisa aplicada à enfermagem. **Cogitare Enfermagem**, v. 2, n. 2, p. 109-12, 1998.
- ROSA, S. B. et al. The use of stem cells for the treatment of autoimmune diseases. **Brazilian Journal of Medical and Biology Research**, v. 40, n. 2, p. 1579-97, 2007.
- RUSSELL, J. A. et al. Allogeneic bone-marrow transplantation without protective isolation in adults with malignant disease. **The Lancet**, v. 339, n. 8784, p. 38-40, 1992.
- RUSSELL, J. A. et al. Early outcomes after allogeneic stem cell transplantation for leukemia and myelodysplasia without protective isolation: a 10-year experience. **Biology of blood and marrow transplantation**, v. 6, n. 2, p. 109-14, 2000.
- SACKETT, D. L. et al. Evidence-based medicine: What is it and what it isn't. **British Medical Journal**, v. 312, n. 7023, p. 71-2, 1996.
- SANTOS, C. M. C.; PIMENTA, C. A. M.; NOBRE, M. R. C. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 15, n. 3, p. 508-11, 2007.

SARIA; M. G.; GOSSELIN-ACOMB, T. K. Hematopoietic stem cell transplantation: implications for critical care nurses. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, v. 11, n. 1, p. 53-63, 2007.

SCHLESINGER, A. et al. Infection-control interventions for cancer patients after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 9, n. 2, p. 97-107, 2009.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. **Informes técnicos**. São Paulo, 28 de novembro de 1991, ano III, nº 15, p. 1-12.

SIEGEL, J. D. et al. and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, 2007. **Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings**. Disponível em: www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/guidelines/isolation2007.pdf. Acesso em: nov. 2009.

SILVEIRA, R. C. C. P. **O cuidado de enfermagem e o cateter de Hickman: a busca de evidências**. 2005. 134 f. Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.

SILVEIRA, R. C. C. P. **Filme transparente de poliuretano: evidências para a sua utilização no curativo de cateter venoso central de longa permanência**. 2008. 170 f. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

SIMPSON, B. Evidence-based nursing practice: the state of the art. **The Canadian Nurse**, v. 92, n. 10, p. 22-25, 1996.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA (SBTMO). Centros de TMO. s.d. Disponível em: <http://www.sbtmo.org.br/tmo.html>. Acesso em: 12 mar. 2010.

SOUBANI, A. Critical care considerations of hematopoietic stem cell transplantation. **Critical Care Medicine**, v. 34, n. 9, p. S251-67, 2006.

STILLWELL, S. B. et al. Evidence-based practice step by step: asking the clinical question – a key step in evidence-based practice. **Journal of Advanced Nursing**, v. 110, n. 3, p. 58-61, 2010.

SVAHN, B. M. Home care during the pancytopenic phase after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is advantageous compared with hospital care. **Blood**, v. 100, n. 13, p. 4317-24, 2002.

TEJADA, E. O. et al. Trasplante de médula ósea en enfermedades malignas en la edad pediátrica con aislamiento inverso convencional: valoración de resultados. **Anales Españoles de Pediatría**, v. 36, n. 6, p. 433-6, 1992.

THOMPSON, C. et al. Nurses, information use, and clinical decision making the real world potencial for evidence-based decisions in nursing. **Evidence Based Nursing**, v. 7, n. 3, p. 68-72, 2004.

TOMBLYN, M. et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. **Bone Marrow Transplantation**, v. 44, n. 8, p. 453-55, 2009.

ULLAH, K. et al. Post-transplant infections: single center experience from the developing world. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 12, p. 203-14, 2008.

VASQUES, C. I. et al. Nursing care for hodgkin's lymphoma patients subject to chemotherapy: an integrative review. **Online Brazilian Journal of Nursing**, v. 7, n. 1, p. __, 2008.

VOLTARELLI, J. C.; STRACIERI, A. B. P. L. Aspectos imunológicos dos transplantes de células-tronco hematopoéticas. **Medicina**, v. 33, p. 443-62, 2000.

WEST, F.; MITCHELL, S. A. Evidence-based guidelines for the management of neutropenia following outpatient hematopoietic stem cell transplantation. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, v. 8, n. 6, p. 601-13, 2004.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-53, 2005.

YÁÑEZ, A. O.; KLIJN, T. P. Enfermeria basada em evidencia: barreras y estratégias para su implementacion. **Ciencia y Enfermería.**, v. 13, n. 1, p. 17-24, 2007.

YOKOE, D. et al. Infection prevention and control in health-care facilities in which hematopoietic cell transplant recipients are treated. **Bone Marrow Transplantation**, v. 44, n. 8, p. 495-507, 2009.

ZITELLA, L. J. et al. Putting evidence into practice: prevention of infection. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, v. 10, n. 6, p. 739-50, 2006.

APÊNDICE A - Validação de aparência e de conteúdo

Prezada (o) colega (o),

Por gentileza, gostaria de solicitar a você que realizasse a validação de aparência e conteúdo do instrumento de coleta de dados que pretendo utilizar para a realização da revisão integrativa “**Medidas utilizadas na prevenção de infecções em transplante de células-tronco hematopoéticas: evidências para a prática**”, que tem como objetivo buscar e avaliar as evidências disponíveis na literatura em relação ao uso de máscaras, filtros de ar de alta eficiência e isolamento protetor na prevenção de infecções em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas.

O instrumento que será utilizado para a coleta de dados dos artigos incluídos na revisão integrativa foi empregado por Vasques et al. (2008) em seu estudo e algumas adequações são necessárias para a sua utilização nesta revisão. Você está recebendo a forma original para comparação e também a forma adaptada para opinar.

Por favor, responda as seguintes questões relacionadas ao instrumento de coleta de dados:

- 1) Os itens/questões agrupados no instrumento são suficientes para caracterizar e analisar os estudos que serão incluídos na revisão integrativa?
- 2) Alguma alteração deve ser feita para melhorar o instrumento?
- 3) Expresse sua opinião quanto à forma de apresentação e conteúdo do instrumento.

Observações:

- As respostas podem ser realizadas no verso desta folha;
- As alterações necessárias, segundo sua opinião, podem ser feitas no próprio instrumento.

Obrigada pela sua colaboração

Livia Maria Garbin

Referências

MELNYK, B. M.; FINEOUT-OVERHOLT, E. Making the case for evidence-based practice. In: MELNYK, B. M.; FINEOUT-OVERHOLT, E. **Evidence-based practice in nursing & healthcare**. A guide to best practice. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005. chap 1, p. 3-24.

POLIT, D. F.; BECK, C. T.; HUNGLER, B. P. **Fundamentos de pesquisa em enfermagem: métodos, avaliação e utilização**. Porto Alegre: Artmed, 2004.

VASQUES, C. I. et al. Nursing care for hodgkin's lymphoma patients subject to chemotherapy: an integrative review. **Online Brazilian Journal of Nursing**, v. 7, n. 1, p. __, 2008.

APÊNDICE B - Caracterização dos validadores

Nome:

Instituição sede:

Assinale as alternativas sobre sua experiência profissional relacionada aos temas Prática Baseada em Evidências (PBE), Transplante de Medula Óssea (TCTH) e Controle de Infecção (CI):

- Mestrado em enfermagem com dissertação relacionada à temática: () Sim () Não

Se sim: () PBE () TCTH () CI

- Publicações associadas às temáticas referidas: () Sim () Não

Se sim: () PBE () TCTH () CI

- Doutorado em enfermagem com tese relacionada às temáticas: () Sim () Não

Se sim: () PBE () TCTH () CI

- Cursos nas áreas dos referidos temas: () Sim () Não

Se sim: () PBE () TCTH () CI

- Experiência clínica em TCTH: () Sim () Não

Se sim, tempo:

APÊNDICE C - Referências dos estudos incluídos na revisão integrativa

BARNES, R. A.; ROGERS, T. R. Control of an outbreak of nosocomial aspergillosis by laminar air-flow isolation. **Journal of Hospital Infection**, v. 14, n. 2, p. 89-94, 1989.

DEKKER, A. W.; VERDONCK, L. F.; ROZENBERG-ARSKA, M. Infection prevention in autologous bone marrow transplantation and the role of protective isolation. **Bone Marrow Transplantation**, v. 14, n. 1, p. 89-93, 1994.

HAHN, T. et al. Efficacy of high-efficiency particulate air filtration in preventing aspergillosis in immunocompromised patients with hematologic malignancies. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 23, n. 9, p. 525-31, 2002.

JOHNSON, E. et al. Preventing fungal infections in immunocompromised patients. **British Journal of Nursing**, v. 9, n. 17, p. 1154-64, 2000.

KRÜGER, W. H. et al. Practices of infectious disease prevention and management during hematopoietic stem cell transplantation: a survey from the European group for blood and marrow transplantation. **Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research**, v. 10, n. 6, p. 895-903, 2001.

KRÜGER, W. H. et al. Effective protection of allogeneic stem cell recipients against aspergillosis by HEPA air filtration during a period of construction - a prospective survey. **Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research**, v.12, n. 3, p. 301-7, 2003.

KUMAR, R. et al. Allogeneic hematopoietic SCT performed in non-HEPA filter rooms: initial experience from a single center in India. **Bone Marrow Transplantation**, v. 43, n. 2, p. 15-9, 2009.

MANK, A.; VAN DER LELIE, H. Is there still an indication for nursing patients with prolonged neutropenia in protective isolation? An evidence-based nursing and medical study of 4 years experience for nursing patients with neutropenia without isolation. **European Journal of Oncology Nursing**, v. 7, n.1, p. 17-23, 2003.

NIHTINEN, A. et al. The utility of intensified environmental surveillance for pathogenic moulds in a stem cell transplantation ward during construction work to monitor the efficacy of HEPA filtration. **Bone Marrow Transplantation**, v. 40, n. 5, p. 457-60, 2007.

OREN, I. et al. Invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients during hospital construction: before and after chemoprophylaxis and institution of HEPA filters. **American Journal of Hematology**, v. 66, n. 4, p. 257-62, 2001.

PASSWEG, J. R. et al. Influence of protective isolation on outcome of allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. **Bone Marrow Transplantation**, v. 21, p. 1231-38, 1998.

RUSSELL, J. A. et al. Allogeneic bone-marrow transplantation without protective isolation in adults with malignant disease. **The Lancet**, v. 339, n. 8784, p.38-40, 1992.

RUSSELL, J. A. et al. Early outcomes after allogeneic stem cell transplantation for leukemia and myelodysplasia without protective isolation: a 10-year experience. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 6, n. 2, p. 109-14, 2000.

SCHLESINGER, A. et al. Infection-control interventions for cancer patients after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 9, n. 2, p. 97-107, 2009.

TEJADA, E. O. et al. Trasplante de médula ósea en enfermedades malignas en la edad pediátrica con aislamiento inverso convencional: valoración de resultados. **Anales Españoles de Pediatría**, v. 36, n. 6, p. 433-6, 1992.

ANEXO A - Instrumento de coleta de dados**1. Identificação do artigo:**

- a) Título do artigo:
- b) Nome dos autores:
- c) Título do periódico:
- d) Volume, número, páginas e ano:

2. Características metodológicas**a) Objetivo(s) do estudo:**

b) Tipo de publicação: Pesquisa () sim () não

- 1. Abordagem qualitativa ()
 - 1.1 Fenomenologia () 1.2 Etnografia () 1.3 Grounded theory ()
 - 1.4 Histórica () 1.5 Outro () _____

2. Abordagem quanti-qualitativa ()

- 3. Abordagem quantitativa ()
 - 3.1 Experimental: Com grupo controle () Quase-experimental ()
 - 3.2 Não experimental/observacional: Exploratório () Descritivo ()

4. Revisão de literatura: Sistemática () Não-sistemática ()

5. Relato de experiência ()

6. Reflexão teórica ()

7. Estudo de caso ()

c) População alvo/características:

Amostra: Aleatória () Conveniência ()

Tamanho (n) inicial: (n) final:

Critérios de inclusão: Sim () Não () Quais?

Critérios de exclusão: Sim () Não () Quais?

d) Estudo piloto: () Sim () Não

e) Instrumento utilizado:

Tipo:

Nome:

Autor do instrumento:

Foco de análise:

3. Referencial teórico/metodológico: Conceitos chaves:

4. Análise dos dados:

5. Resultados do estudo:

6. Conclusões do estudo:

7. Conceitos de cuidado citados no artigo de interesse para o estudo:

8. Implicações para a enfermagem:

9. Nível de evidência do artigo (Melnik; Fineout-Overholt, 2005):

ANEXO B - Instrumento de coleta de dados adaptado

1. Identificação do artigo:

- a) Título do artigo:
- b) Nome e formação dos autores:
- c) Título do periódico:
- d) País de origem do periódico:
- e) País onde o estudo foi desenvolvido:
- f) Idioma:
- g) Volume, número, páginas e ano:
- h) Base de dados:
- i) Instituição sede do estudo:

2. Características metodológicas

a) Objetivo(s) do estudo:

b) Tipo de publicação

() Pesquisa

- () Abordagem quantitativa
 - () Delineamento experimental
 - () Delineamento quase-experimental
 - () Delineamento não experimental

() Abordagem qualitativa

() Não pesquisa

- () Revisão de literatura
- () Relato de experiência
- () Outros, Qual?

c) População alvo do estudo:

- () < 18 anos
- () > 18 anos
- () Ambos

Tipo de transplante realizado:

d) Características da amostra/população

☐ Estudo desenvolvido com população

☐ Estudo desenvolvido com amostra

☐ Aleatória

☐ Conveniência

Se utilizada amostra:

Cálculo amostral: ☐ Sim ☐ Não

Tamanho (n) inicial: (n) final:

As saídas foram descritas? ☐ Sim ☐ Não Descrever:

Número de observações:

Critérios de inclusão: ☐ Sim ☐ Não Quais?

Critérios de exclusão: ☐ Sim ☐ Não Quais?

e) Estudo piloto: ☐ Sim ☐ Não

f) Intervenção estudada:**g) Duração da pesquisa:****3. Análise dos dados:**

☐ Utilização de testes estatísticos paramétricos. Citar:

☐ Utilização de testes estatísticos não-paramétricos. Citar:

☐ Análise descritiva dos dados

4. Resultados do estudo: Descrever:

5. Conclusões do estudo: As conclusões são justificadas com base nos resultados?

6. Implicações para a prática: Quais são as recomendações dos autores?

7. Nível de evidência do artigo (Melnik; Fineout-Overholt, 2005):

☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7