

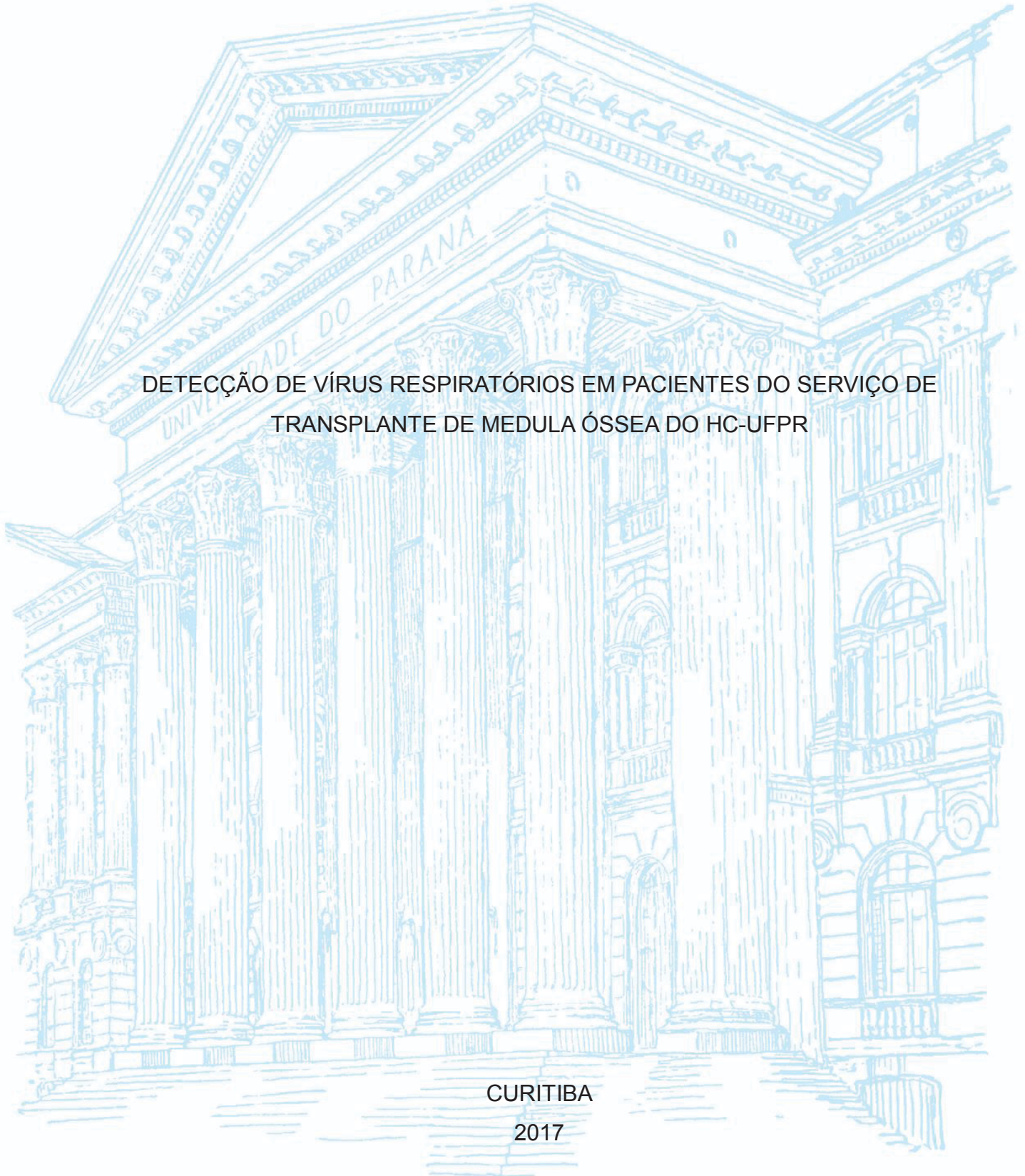
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ALZIRA MARIA STELMATCHUK

DETECÇÃO DE VÍRUS RESPIRATÓRIOS EM PACIENTES DO SERVIÇO DE
TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA DO HC-UFPR

CURITIBA

2017



ALZIRA MARIA STELMATCHUK

DETECÇÃO DE VÍRUS RESPIRATÓRIOS EM PACIENTES DO SERVIÇO DE
TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA DO HC-UFPR

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração: Hemato-Oncologia e Genética Pediátrica. Área Específica: Enfermagem Pediátrica.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Pasquini

CURITIBA
2017



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

*Programa de Pós-Graduação Mestrado e Doutorado
em Saúde da Criança e do Adolescente*



Parecer

A Banca Examinadora, instituída pelo colegiado do **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO - MESTRADO E DOUTORADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**, do Setor de Ciências Saúde, da Universidade Federal do Paraná, após arguir a Mestranda

Alzira Maria Selmatchuk

em relação a sua Dissertação de Mestrado intitulada:

“DETECÇÃO DE VÍRUS RESPIRATÓRIOS NOS PACIENTES DO SERVIÇO DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA DO HC-UFPR”

é de parecer favorável à *Aprovação* da acadêmica, habilitando-a ao título de *Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente*, Área de Concentração em *Hemato-Oncologia e Genética Pediátrica* Área Específica *Enfermagem*

Curitiba, 04 de dezembro de 2017

Professor Doutor Ricardo Pasquini

Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná-UFPR
Orientador e Presidente da Banca Examinadora

Professora Doutora Carolina Cardoso de Mello Prado

Professora Pesquisadora das Faculdades Pequeno Príncipe
Primeira Examinadora.

Professora Doutora Carmem Maria Sales Bonfim

Professora Permanente do PPG-SCA da Universidade Federal do Paraná-UFPR
Segunda Examinadora.

Professor Doutor Nelson Augusto Rosário Filho

Professor Titular do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná-UFPR
Coordenador do Programa de Pós-Graduação, Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente
Em Exercício

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR –
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA RAQUEL PINHEIRO COSTA
JORDÃO CRB9/991 COM OS DADOS FORNECIDOS PELA AUTORA

S824 Stelmatchuk, Alzira Maria
Detecção de vírus respiratórios em pacientes do serviço de
transplante de medula óssea do HC-UFPR / Alzira Maria Stelmatchuk.
– Curitiba, 2017.

104 f. : il. color : 30 cm

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Pasquini
Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde
da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde.
Universidade Federal do Paraná.

1. Transplante de células-tronco hematopoéticas. 2. Infecções
respiratórias. 3. Enfermagem pediátrica. I. Pasquini, Ricardo.
II. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do
Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do
Paraná. III. Título.

NLMC: WH140

À minha família, pelo amor e cuidado de toda uma vida e a todas as crianças, especialmente às do TMO, que dão sentido à minha vida e me fortalecem com coragem para voltar todos os dias...

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me presenteado com a vida, com a capacidade para pensar, sonhar, trabalhar e pela possibilidade das conquistas alcançadas.

À Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e Adolescente, do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, por permitir-me fazer parte dessa grande estrutura e pela possibilidade de aprender.

À Prof^a Dra Mônica Nunes Lima Cat, Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Departamento de Pediatria, Setor de Ciências da Saúde-UFPR, meu reconhecimento pelo seu trabalho frente à direção desse Programa e meu especial agradecimento pelas oportunidades concedidas e “reconcedidas”, pelo carinho, respeito, dedicação, ensinamentos, apoio e paciência durante todos esses anos.

Ao Professor Dr Ricardo Pasquini, primeiramente pela honra que me concedeu ao aceitar ser meu orientador e pelos inúmeros ensinamentos e correções, por seu tempo, conhecimento e experiência a mim repassados; também pela seriedade, paciência, bom-humor, organização, tranquilidade, generosidade e empenho para tornar este trabalho possível e muito melhor a cada ajuste.

Aos meus pais Nicolau Stelmachuk (*in memoriam*) e Cira Stelmachuk (*in memoriam*), que me ensinaram os valores de honestidade, retidão, trabalho, esforço, dedicação, gratidão e amor pelo que é correto.

Às minhas irmãs Maria Madalena e Maria Helena e ao meu amado sobrinho Igor Stelmachuk Correia de Sousa, pela presença, amor incondicional e por não esperarem o que não posso oferecer.

Às minhas chefes e amigas queridas, Enfermeiras Teresinha Keiko Kojo, Denise Hélia de Lima e Adriana Mendes Cavilha, pelo apoio, amizade de uma vida, respeito e confiança no meu trabalho e nas minhas escolhas.

À minha maior fonte de inspiração na Enfermagem, especialmente a Enfermagem do Transplante de Medula Óssea, Enf^a Euza Tieme Toyonaga Ortega, exemplo e modelo de enfermeira, chefe e líder. Por sua dedicação, comprometimento, respeito aos pacientes e profissionais, honestidade, trabalho, competência e empolgação pelas causas do Transplante de Medula Óssea, protegendo, cuidando e ensinando. Você é e será sempre a nossa melhor referência! A você meu carinho, respeito e gratidão eternos!!!

À minha amiga e colega da Pós-Graduação, Dra Lilian Messias Sampaio Brito, pela sua ajuda, carinho, apoio, palavras e incentivo e pelos conhecimentos transmitidos com tanta competência, segurança e tranquilidade.

A todos os meus colegas da enfermagem do Ambulatório do Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, especialmente à equipe da tarde, Silvia Lezcano Barão, Márcia Cristina Contieri Lenhardt, José Atair Pinheiro, Vanessa Manetti de Oliveira e Josefina de Almeida Catão, pela amizade, carinho e tolerância todos os dias... É um grande orgulho trabalhar com vocês!

A quem muito admiro, minha querida amiga e “gêmea”, Cristiane Cristoff, por não me julgar e me aceitar com todos os defeitos e fracassos e, ainda assim, acreditar em mim.

À minha amiga e comadre Dra Leomar Albini, por ser tão especial, corajosa, batalhadora e dedicada à Enfermagem e pelo incentivo, amizade e carinho.

À minha “pupila” Lara Cássia Sandri, por ter aceitado a difícil e desafiadora, mas também enriquecedora, missão da Enfermagem Pediátrica. Meu agradecimento e admiração por sua disposição em aprimorar seus conhecimentos, com amor, doçura e dedicação às crianças do Transplante de Medula Óssea, todos os dias!!!!

Aos profissionais do Laboratório de Virologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo excelente trabalho realizado e, especialmente, à Dra Luine Rosele Renaud Vidal Tsuchiya e à Dra Meri Bordignon Nogueira, pela ajuda, respostas, incentivo e paciência, todas as vezes em que precisei.

Às Bibliotecárias da Biblioteca do Setor de Ciências da Saúde, Josefina Aparecida S. Guedes, Lilia Maria Bitar Neves e Vânia Hernades Vianna, pela eficiência, rapidez e presteza de sempre.

À *Data-Manager* Heliz Regina Alves das Neves, pela amizade, gentileza e ajuda com informações do Banco de Dados do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Ao Prof Dr Clóvis Arns da Cunha e à Profª Dra Nen Nalú Alves das Mercês, pela ajuda, sugestões e correções iniciais.

À Profª Dra Sonia Mara Raboni e à Dra Daniela Hespanha Marinho, pelas valiosas contribuições e sugestões na banca de qualificação.

A todas as crianças e famílias do Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, por confiarem em nosso Serviço e por nos ajudarem a tornar nosso trabalho cada vez melhor e mais eficiente; na esperança de que este estudo possa, de alguma maneira, contribuir para diminuir a dor e o sofrimento em suas vidas.

A todos os que, direta ou indiretamente, contribuíram com sugestões, opiniões, ideias e apoio para que este trabalho se tornasse possível.

“O que eu faço é uma gota no meio de um oceano. Mas, sem ela, o oceano seria menor”.

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

O Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) é um procedimento terapêutico, complexo, para o tratamento de adultos e crianças com doenças hematológicas e algumas doenças hereditárias e autoimunes. As infecções são a causa mais comum e significativa de morbimortalidade após o TCTH, dentre as quais as virais respiratórias, que podem acontecer em qualquer fase do processo (ORTEGA *et al.*, 2004; MACHADO, 2009; WEIGT *et al.*, 2011). O objetivo deste estudo foi identificar a frequência dos vírus respiratórios (VR), as características demográficas e clínicas dos pacientes e as estações do ano em que as viroses respiratórias ocorreram. Os pacientes, menores de 15 anos, foram submetidos ao TCTH alogênicas, entre janeiro de 2004 e dezembro de 2013. Nesse período, foram avaliados todos os que apresentaram rinorreia, desde quatro semanas antes da internação para o transplante, durante sua permanência na unidade de internação e depois, no acompanhamento ambulatorial. De um total de 387 crianças analisadas, 192 (49,6%) nunca apresentaram rinorreia, mas foram mantidas como grupo de comparação. Para 108 (27,9%) pacientes todas as amostras foram negativas e 87 (22,5%) tiveram resultados positivos para VR nas amostras coletadas. Dos 87 pacientes com vírus positivos, 61 (70,1%) eram do sexo masculino, 66 (76,0%) receberam condicionamento mieloablativo, 59 (67,8%) medula óssea e 28 (32,2%) sangue de cordão, como fonte de células e 61 (70,1%) tiveram doador não aparentado. Trinta (34,5%) pacientes pertenciam ao grupo da Falência Medular e 23 (26,4%) ao grupo de pacientes com Síndrome de Imunodeficiência Combinada Grave+Síndrome de Wiskott Aldrich. Quatorze (16,1%) pacientes tiveram amostras coletadas no período pré-internamento. Mas para 42 (48,3%) pacientes as amostras foram coletadas enquanto ainda internados. Para 68 (78,2%) pacientes, houve detecção de VR na primeira amostra coletada. Entretanto para 9 (10,3%) pacientes, somente a partir da 3ª ou 4ª amostras coletadas houve detecção de VR. Na Fase I do estudo, os vírus mais frequentes foram Parainfluenza (34%), Vírus Sincicial Respiratório (28,3%) e Influenza A (16,9%) detectados por Imunofluorescência Indireta (IFI). Na Fase II, Rinovírus Humano (40,4%), Coronavírus (6,4%) e Enterovírus (6,4%) foram os mais frequentemente detectados, pela PCR Multiplex. As viroses respiratórias ocorreram mais frequentemente nos meses de outono e inverno. Este estudo mostrou que a detecção dos VR entre as crianças submetidas ao TCTH no STMO-HC-UFPR é relativamente alta e grande parte dessas viroses foi adquirida durante a hospitalização. Embora nos últimos anos, as infecções graves e os óbitos associados aos VR tenham diminuído, ainda são motivo de grande preocupação para os profissionais envolvidos, visto que as vacinas e o tratamento com agentes antivirais efetivos ainda são escassos para a maioria dos VR. Estes achados reforçam sobremaneira a importância das estratégias de prevenção, como meio de evitar novas infecções e reduzir a transmissão durante os surtos comunitários ou nosocomiais e a enfermagem deve contribuir na prevenção, perceber os sinais e sintomas, orientar equipe, pacientes, acompanhantes e visitantes quanto à necessidade e importância dos cuidados para evitar disseminação e surtos virais, especialmente nas unidades de internação.

Palavras-chave: Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. Vírus Respiratórios. Crianças. Enfermagem.

ABSTRACT

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a complex therapeutic procedure for treatment of adults and children with hematological diseases and some inherited and autoimmune diseases. Infections are the most common and significant cause of morbidity and mortality after HSCT. Among these infections are the respiratory viruses that can occur at any stage of the process. The objective of this study was to identify the respiratory virus (RV) frequency, the demographic and clinic characteristics of the patients and the seasons of the year in which respiratory viruses occurred in patients under 15 years old who underwent allogeneic HSCT between January 2004 and December 2013. During this period, children who presented rhinorrhea from 4 weeks prior to admission to the transplant, during their hospitalization and then in the outpatient follow-up were evaluated. Of a total of 387 children analyzed, 192 (49.6%) children never presented rhinorrhea, but were maintained as a comparison group. For 108 (27.9%) patients all samples were negative and for 87 (22.5%) there were positive results for RV in the samples collected. Of the 87 patients with positive virus, 61 (70.1%) were male, 66 (76.0%) patients received myeloablative conditioning, 59 (67.8%) bone marrow and 28 (32.2%) cord blood as a source of cells and 61 (70.1%) had unrelated for transplantation. Thirty (34.5%) patients were included in the "Medullary Failure" group and 23 (26.4%) to the group of patients with Severe Combined Immunodeficiency Syndrome (SCID)+Wiskott Aldrich Syndrome. Fourteen (16.1%) patients had samples collected in the pre-hospitalization period, but 42 (48.3%) during the conditioning and up to 4 weeks after HSCT, while still hospitalized. For 68 (78.2%) patients, there was detection of RV in the first sample collected. However, for 9 (10.3%) patients, only from the 3rd or 4th samples there were RV detection. In Phase I of this study, the most frequent viruses were Parainfluenza (34%), Respiratory Syncytial Virus (28.3%) and Influenza A (16.9%) detected by Indirect Immunofluorescence (IFI). In Phase II, Human Rhinovirus (40.4%), Coronavirus (6.4%) and Enterovirus (6.4%) were the most frequently viruses detected by Multiplex PCR. Respiratory viruses occurred more frequently in the fall and winter months. This study showed that the detection of respiratory viruses among children undergoing HSCT in STMO-HC-UFPR is relatively high and most of these viruses were acquired mainly during hospitalization. Although serious infections and deaths associated with RV have decreased in recent years, they are still a cause of great concern to the professionals because there are few options of vaccines and effective antiviral agents for the most RVs. These findings reinforce the importance of prevention strategies to avoid new infections and to reduce transmission during community or nosocomial outbreaks. Nursing should contribute to prevent, to guide staff patients, caregivers and visitors about the need and importance to avoid dissemination and viral outbreaks, especially in the hospitalization units.

Key words: Hematopoietic stem cell transplantation. Respiratory Viruses. Children. Nursing.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - ESQUEMA REPRESENTATIVO DO NÚMERO DE PACIENTES.....	50
FIGURA 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS VÍRUS RESPIRATÓRIOS POR ANO.	52
FIGURA 3 - NÚMERO DE PACIENTES COM VÍRUS POSITIVOS EM RELAÇÃO AO TOTAL DE PACIENTES TRANSPLANTADOS POR ANO.....	53
FIGURA 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM AMOSTRAS POSITIVAS E NEGATIVAS EM RELAÇÃO AO NÚMERO DE AMOSTRAS COLETADAS.	62
FIGURA 5 - PORCENTAGEM DE COLETAS POSITIVAS E NEGATIVAS EM RELAÇÃO AO PERÍODO DO TRANSPLANTE.	63
FIGURA 6 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM AMOSTRAS POSITIVAS E AMOSTRAS NEGATIVAS PARA VÍRUS RESPIRATÓRIOS CONFORME AS ESTAÇÕES DO ANO.	64

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - NÚMERO DE PACIENTES COM PRESENÇA DE COINFECÇÕES.	54
TABELA 2 - COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM COLETAS DE AMOSTRAS EM RELAÇÃO ÀS DOENÇAS QUE LEVARAM OS PACIENTES AO TCTH.	55
TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS PACIENTES COM E SEM AMOSTRAS COLETADAS PARA PESQUISA DE VÍRUS RESPIRATÓRIOS.	56
TABELA 4 - COMPLICAÇÕES APRESENTADAS PELOS PACIENTES COM E SEM COLETAS DE AMOSTRAS PARA PESQUISA DE VÍRUS RESPIRATÓRIOS.	57
TABELA 5 - COMPARAÇÃO DAS CAUSAS DE ÓBITOS ATÉ 4 MESES PÓS-TCTH ENTRE OS PACIENTES COM E OS PACIENTES SEM COLETAS DE AMOSTRAS PARA PESQUISA DE VÍRUS RESPIRATÓRIOS.	58
TABELA 6 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS PACIENTES COM PRESENÇA E AUSÊNCIA DE VÍRUS RESPIRATÓRIOS NAS AMOSTRAS.	60
TABELA 7 - AMOSTRAS COLETADAS ATÉ DETECÇÃO DOS VÍRUS RESPIRATÓRIOS E APRESENTAÇÃO DOS VÍRUS PARA OS PACIENTES COM AMOSTRAS POSITIVAS.	65
TABELA 8 - RELAÇÃO DAS COMPLICAÇÕES APRESENTADAS PELOS PACIENTES COM PRESENÇA E COM AUSÊNCIA DE VÍRUS RESPIRATÓRIOS NAS AMOSTRAS.	66
TABELA 9 - CAUSAS DE ÓBITO ENTRE OS PACIENTES COM AMOSTRAS POSITIVAS E OS PACIENTES COM AMOSTRAS NEGATIVAS.	67

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

AdV – Adenovírus
AM - Amostra
AP - Aparentado
CC – Cultura Celular
CMV - Citomegalovírus
CSA - Ciclosporina
CSA+CTC – Ciclosporina+Corticoide
CSA+MTX – Ciclosporina+Methotrexate
CTH – Células Tronco Hematopoéticas
DNA – Desoxirribonucleico (Ácido Desoxirribonucleico)
DECH – Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro
EBV – Epstein Barr Vírus
EV – Enterovírus Humano
FLU A – Vírus Influenza A
FLU B – Vírus Influenza B
FM – Falência Medular
HAPLO - Haploidêntico
HBoV– Bocavírus Humano
HCoV– Coronavírus Humano
HC – Hospital de Clínicas
HHV6 – Herpes Vírus Humano Tipo 6
hMPV – Metapneumovírus humano
HRV – Rinovírus Humano
HSV – Herpes Simplex Vírus
IFI – Imunofluorescência Indireta
IR – Intensidade Reduzida
LA – Leucemias Agudas
MA - Mieloablativo
MO – Medula Óssea
MTX - Methotrexate
NAP – Não Aparentado

NMA – Não Mieloablativo
ODHH – Outras Doenças Hematológicas e Hereditárias
OL – Outras Leucemias
PCR – Reação em Cadeia de Polimerase
PCT (S) – Paciente (S)
PIV – Vírus Parainfluenza
POP – Protocolo Operacional Padrão
RNA – Ribonucleico (Ácido Ribonucleico)
SCID – Síndrome da Imunodeficiência Combinada Grave
SCUP – Sangue de Cordão Umbilical e Placentário
SP – Sangue Periférico
STMO – Serviço de Transplante de Medula Óssea
SWA – Síndrome de Wiskott Aldrich
TCTH – Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas
TX - Transplante
UFPR – Universidade Federal do Paraná
VSR – Vírus Sincicial Respiratório

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	OBJETIVOS	18
1.1.1	Objetivo Geral	18
1.1.2	Objetivos Específicos	18
2	REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1	VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO (VSR)	23
2.2	VÍRUS PARAINFLUENZA HUMANO (PIV)	26
2.3	ADENOVÍRUS HUMANO (AdV)	28
2.4	INFLUENZA A e INFLUENZA B (FLU A e FLU B)	30
2.5	METAPNEUMOVÍRUS HUMANO (hMPV)	35
2.6	RINOVÍRUS HUMANO (HRV)	36
2.7	BOCAVÍRUS HUMANO (HBoV)	38
2.8	CORONAVÍRUS HUMANO (HCoV)	39
2.9	ENTEROVÍRUS HUMANO (EV)	41
3	MATERIAL E MÉTODOS	46
3.1	Tipo de Estudo	46
3.2	Local e Período do Estudo	46
3.3	Casuística e Procedimentos	46
3.4	População do Estudo	47
3.5	Critérios de Inclusão	48
3.6	Critérios de Exclusão	48
3.7	Variáveis do Estudo	48
3.8	Registro e Gerenciamento dos Dados	48
3.9	Análise Estatística	48
3.10	Ética em Pesquisa	49
3.11	Monitorização da Pesquisa	49

4	RESULTADOS	50
5	DISCUSSÃO	68
6	CONCLUSÕES	76
	REFERÊNCIAS	77
	APÊNDICES	91
	ANEXOS	94

1 INTRODUÇÃO

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é um procedimento terapêutico utilizado no tratamento de doenças hematológicas e algumas doenças hereditárias e autoimunes. Através dos esquemas de condicionamento, que podem ser mieloablativos, não mieloablativos ou de intensidade reduzida, dependendo das doses utilizadas de quimioterápicos, com ou sem imunossuppressores, permite que as CTH aparentadas, não aparentadas ou haploidênticas, sejam implantadas no receptor e restabeleçam as funções da medula óssea.

Após a infusão das CTH ocorre o período de aplasia medular, com progressiva queda na contagem dos leucócitos e a toxicidade, provocada pelo regime de condicionamento, deixa o receptor mais susceptível a complicações, como sangramentos, alterações de pele, mucosite e infecções. Na sequência, deve acontecer a enxertia ou “pega da medula”, com aumento gradual do número de neutrófilos. Entretanto, o risco de complicações persiste e pode ser bastante grave (Ortega *et al.*, 2004).

Nesse contexto, as complicações infecciosas, dentre as quais as respiratórias, estão presentes e precisam ser identificadas e tratadas tão logo se manifestem.

As infecções virais agudas causam 3,9 milhões de óbitos por ano no mundo todo e acometem principalmente as crianças (WHO, 2013). Também causam preocupação, quando se manifestam na população dos pacientes transplantados, porque podem determinar altos índices de morbimortalidade (Weigt *et al.*, 2011).

As infecções, incluindo as virais respiratórias, são a causa mais comum e significativa de morbimortalidade depois do TCTH (Weigt *et al.*, 2011; Sahin *et al.*, 2016).

Diversos vírus são responsáveis pelas infecções respiratórias. Os vírus respiratórios mais frequentemente envolvidos são o Vírus Sincicial Respiratório (VSR), Parainfluenza (PIV), Adenovírus (AdV), Influenza A e Influenza B (FLU A e FLU B). Com o avanço dos métodos moleculares de investigação, novos vírus emergiram, também provocando infecções respiratórias nos pacientes imunocomprometidos. São eles, Metapneumovírus humano (hMPV), Coronavírus Humano (HCoV), Bocavírus Humano (HBoV), Rinovírus Humano (HRV) e Enterovírus humano (EV) (Álvarez *et al.*, 2012).

Historicamente há uma grande preocupação dos centros que realizam TCTH em relação ao VSR, devido às altas taxas de morbimortalidade associadas a este vírus. Entretanto, outros menos comuns, como por exemplo, HRV, HCoV e HBoV atualmente são reconhecidos por causar infecções graves e até mesmo fatais nos pacientes submetidos ao TCTH (Boeckh, 2008).

Em geral, nos imunocompetentes tais infecções restringem-se ao trato respiratório superior, mas nos pacientes transplantados, podem progredir para as vias aéreas inferiores, causando pneumonia que pode evoluir ao óbito (Shah *et al.*, 2012; Chemaly, Shah e Boeckh, 2014). O risco da progressão difere entre as viroses e esquemas de imunossupressão (Waghmare, Englund e Boeckh, 2016). O VSR, por exemplo, pode causar doença progressiva grave, com taxas altas de mortalidade, que podem chegar a 40%, mesmo com as atuais opções de tratamento (Kim *et al.*, 2014).

Algumas vezes, as infecções virais respiratórias do trato inferior estão associadas a coinfeções bacterianas e fúngicas, que agravam o prognóstico destes pacientes de TCTH (Choi *et al.*, 2013).

Nos últimos anos, tanto as infecções causadas pelo VSR quanto por outros vírus respiratórios diminuíram, em função do aperfeiçoamento de técnicas laboratoriais de diagnóstico, com maior sensibilidade e especificidade, pelas terapias de suporte mais evoluídas e pela instituição de medidas profiláticas de controle. Além destes fatores, há melhor triagem dos pacientes, que, quando infectados, são previamente tratados e chegam ao transplante com resolução do quadro viral. Porém, as infecções ainda permanecem como uma ameaça, especialmente na fase de pré-enxertia do transplante (Machado, 2009b).

Os pacientes com quadro respiratório viral devem ser mantidos em isolamento e a enfermagem pode contribuir para evitar a disseminação dos vírus, pela adoção de medidas de controle, através da vigilância constante e orientações das recomendações à equipe, pacientes e acompanhantes, bem como imediata comunicação dos primeiros sinais e sintomas de infecção respiratória à equipe médica. Em virtude desse panorama, a equipe médica lançará mão das estratégias disponíveis de tratamento, precocemente, para resolução do quadro viral e reconsiderará a programação do transplante, postergando a data de realização do procedimento e até mesmo evitando a internação, enquanto persistirem os sintomas (Peck, Corey e Boeckh, 2004; Hutspardol *et al.*, 2015).

Quando não há evidência da presença de vírus antes do internamento e surgem sinais de infecção respiratória nas crianças dentro da unidade de internação, faz-se necessário investigar essa questão e tomar medidas, visando minimizar os riscos aos pacientes, nesse período.

Em face da importância das infecções virais respiratórias e da casuística do STMO-CHC-UFPR, o presente estudo propôs identificar a frequência dos vírus respiratórios nos pacientes pediátricos desta unidade e assim contribuir para sua epidemiologia e medidas para profilaxia e tratamento.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Identificar a frequência dos vírus respiratórios nos pacientes menores de 15 anos, submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas, no STMO-CHC-UFPR, no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2013.

1.1.2 Objetivos Específicos

- a) Listar os vírus respiratórios mais frequentes, no período de janeiro de 2004 a junho de 2011, detectados pela técnica de Imunofluorescência Indireta (IFI), cultura celular e PCR convencional e, posteriormente, até dezembro de 2013 pela Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) Multiplex.
- b) Relatar as características demográficas e clínicas dos pacientes com vírus respiratórios.
- c) Identificar os períodos em que as infecções respiratórias ocorreram (meses/estações do ano) com maior frequência.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O TCTH consiste na infusão intravenosa de células progenitoras hematopoéticas, destinado a restabelecer as funções da medula óssea em

pacientes adultos e pediátricos, com doenças malignas e não malignas, herdadas ou adquiridas. O procedimento inclui o tratamento de doenças hematológicas, algumas doenças genéticas ou o suporte de pacientes submetidos à quimioterapia de altas doses, para os quais a toxicidade hematológica pode limitar a administração das drogas (Ortega *et al.*, 2004).

O transplante pode ser autólogo, quando as células infundidas são do próprio indivíduo, alogênico, quando as CTH são de um doador histocompatível aparentado ou não aparentado e singênico, quando as células provêm de um irmão gêmeo idêntico.

No Brasil, desde 1979 já foram realizados cerca de 30 mil TCTH. Atualmente, aproximadamente 2.500 transplantes, entre autólogos e alogênicos, acontecem por ano (SBTMO, 2016).

O Serviço de Transplante de Medula Óssea (STMO) do Complexo Hospital de Clínicas (CHC) da Universidade Federal do Paraná (UFPR) já realizou mais de 2.500 transplantes desde sua fundação em 1979. Pioneiro no Brasil e na América Latina, destaca-se pela realização predominantemente de transplantes alogênicos em todas as suas modalidades e com expressivo número de procedimentos em crianças. Entre janeiro de 2004 e dezembro de 2013, foram realizados 748 TCTH alogênicas, 77 retransplantes (sendo 56 em crianças) e 88 transplantes autólogos, perfazendo um total de 913 procedimentos. Destes, 419 crianças, menores de 15 anos, foram submetidas ao TCTH alogênicas, sendo 182 (43,4%) transplantes realizados com doador aparentado, ou seja, da mesma família do receptor, geralmente um irmão e 237 (56,6%) com doador não aparentado, ou seja, um doador voluntário, não parente, encontrado no banco nacional ou bancos internacionais de CTH. O Serviço tornou-se também uma referência mundial em relação ao tratamento das síndromes de falência medular (Bonfim, 2014). Portanto, pela experiência acumulada através dos anos, é um centro de excelência e atende plenamente às exigências da legislação em vigor para este tipo de atividade.

Para realização do procedimento, o paciente é internado e preparado para receber as CTH. Esse período de preparação é denominado de condicionamento e constitui-se na utilização de quimioterápicos, imunossupressores e radioterapia em diferentes doses. Há diversos tipos de condicionamento, que variam em função das características clínicas do paciente, das diferentes fases e apresentação das doenças, da origem das CTH e do tipo de doador. Os efeitos colaterais dos regimes

de condicionamento podem ser muito extensos ou quase assintomáticos. Dependem da intensidade das doses de quimioterápicos utilizadas e podem manifestar-se em curto, médio e em longo prazo. Praticamente todos os pacientes que recebem esquemas mieloablativos desenvolvem intensa linfopenia e neutropenia, geralmente abaixo de 500 neutrófilos/ μL , nas primeiras duas a quatro semanas após o regime de condicionamento (Ortega *et al.*, 2004).

Depois do período de condicionamento e pancitopenia, deve ocorrer a enxertia ou “pega do enxerto”, com elevação progressiva do número de neutrófilos e resolução de vários efeitos causados pela quimioterapia e irradiação corporal. A partir da enxertia, inicia-se então a programação para alta hospitalar (Santos, 2009).

As complicações mais frequentes durante o período da neutropenia são as infecções. As complicações infecciosas nos pacientes submetidos ao TCTH podem ocorrer em qualquer fase do processo, porém, são mais graves quando se manifestam antes da pega do enxerto (Machado, 2009b), merecendo destaque as respiratórias causadas por patógenos virais.

O manejo das infecções respiratórias em pacientes submetidos ao TCTH é principalmente suportivo. Quando disponível, a terapia antiviral tem sido importante para os pacientes que têm maior risco de progressão da infecção para vias aéreas inferiores (Shah *et al.*, 2012).

Atualmente há opções de tratamento visando reduzir a morbimortalidade das infecções causadas pelos vírus da Influenza, VSR e AdV. Outras viroses, como as causadas pelo PIV e hMPV também podem ser tratadas, embora os benefícios da terapia não sejam claros. Estudos epidemiológicos mais recentes mostram que o HRV e o HCoV estão entre os vírus mais encontrados em pacientes submetidos ao TCTH e não há drogas específicas e eficazes disponíveis para o tratamento dessas viroses, ocorrendo o mesmo para o HBoV (Renaud e Englund, 2012).

A transmissão dos vírus respiratórios ocorre por contato direto, com exposição da secreção contaminada, com as mucosas ocular, oral e/ou nasal, ou indiretamente pelas mãos ou objetos contaminados, por gotículas de secreção, além da forma aerossol. O uso de imunossupressores favorece a infecção persistente e excreção prolongada dos vírus respiratórios facilitando a transmissão. O diagnóstico, principalmente quando precoce, a implantação de medidas de controle da transmissão e dos surtos de viroses respiratórias, permitem a intervenção

antecipada com antivirais, quando disponíveis, na tentativa de evitar a progressão para vias aéreas inferiores (Garnica *et al.*, 2010).

Rinovírus Humano e VSR disseminam-se, principalmente, através do contato direto das mãos com a pele contaminada do paciente e com as superfícies e, em seguida, pela autoinoculação dos vírus na mucosa nasal ou conjuntiva. Os outros vírus, como Influenza, por exemplo, podem disseminar-se por distâncias maiores, além de que o contato direto, os fômites e as grandes partículas são também importantes na transmissão. A maioria dos vírus respiratórios pode disseminar-se por meio de grandes partículas a curtas distâncias (< 1 m) e, ainda, o AdV pode ser transmitido pela via fecal-oral. A transmissibilidade pode ser aumentada pelo tempo de exposição ao contato infectado, pela aglomeração e também pela falta de imunidade pré-existente. As crianças infectadas, geralmente, eliminam maiores cargas virais do que os adultos e os pacientes imunocomprometidos, geralmente, eliminam vírus por mais tempo (Dalcin e Silva, 2009).

A detecção dos vírus respiratórios depende de testes laboratoriais precisos e seguros, a fim de reduzir o potencial de disseminação e a transmissão desses vírus, de maneira especial no ambiente hospitalar. Assim, vários métodos têm sido desenvolvidos e aperfeiçoados através dos anos, para garantir resultados rápidos e confiáveis.

Os testes diagnósticos sendo elementos fundamentais para pesquisa e detecção dos vírus respiratórios melhoraram muito nos últimos anos e, atualmente, estão disponíveis diversos testes comerciais de alta sensibilidade e especificidade que garantem rápida e segura identificação dos vírus para as boas práticas laboratoriais, além de colaborarem para o início precoce do tratamento (Ginocchio e McAdam, 2011). Dois dos métodos disponíveis para detecção dos vírus respiratórios mais conhecidos são a cultura celular e a PCR, ambos de alta sensibilidade para identificação dos vírus. Contudo, há maior incidência de vírus respiratórios detectados pela PCR do que pela Imunofluorescência ou cultura viral (Wolfrohm *et al.*, 2014), pois a PCR é uma ferramenta de diagnóstico mais rápida e mais sensível do que a cultura (Richardson *et al.*, 2016).

Apesar do aperfeiçoamento desses testes diagnósticos, o desenvolvimento de estratégias de tratamento com uso de agentes antivirais específicos ainda

permanece limitado (Choi *et al.*, 2013). Entre estes testes disponíveis estão Imunofluorescência, Cultivo Celular e Reação em Cadeia de Polimerase (PCR).

A Imunofluorescência consiste na utilização de anticorpos monoclonais e conjugados específicos, resultando em avaliação rápida, o que permite identificar vírus diretamente na amostra clínica e celular. Este procedimento garante altas sensibilidade e especificidade e o teste é prático e eficiente para identificação de diferentes vírus respiratórios em células de aspirado de nasofaringe, detectando simultaneamente VSR, AdV, Flu A e Flu B e PIV 1, 2 e 3. Variáveis relacionadas com a obtenção da amostra e com a técnica de coleta e preparação do material podem interferir na sensibilidade do teste (Tsuchiya, 2004; Pilger, 2007).

O cultivo celular, por muitos anos considerado “padrão ouro” para o diagnóstico de infecções do trato respiratório, baseia-se no isolamento dos vírus, utilizando-se várias linhagens celulares em tubos de cultura convencionais. Nessa técnica, os tubos são conservados por 14 dias e monitorados para presença de replicação viral por hemadsorção e hemaglutinação. As desvantagens da técnica incluem o longo período de incubação, trabalho árduo durante a manutenção dos tubos e a exigência de profissional treinado. Para diminuir as desvantagens do CC, padronizou-se, então, a técnica conhecida como “*shell vial*”, que possibilita a centrifugação das amostras e resultado da replicação viral mais rápido, entre 24 a 48 horas após a incubação (Tsuchiya, 2004).

A PCR pode ser empregada em vários ramos da pesquisa científica, possibilitando que determinada região do genoma de qualquer organismo seja multiplicada em milhões de cópias, o que facilita a análise genética e permite o desenvolvimento de técnicas de diagnósticos muito mais sensíveis e mais específicas do que as tradicionalmente utilizadas. A alta sensibilidade, a especificidade, a facilidade de execução e a análise de grande número de amostras simultaneamente disponibilizadas através dessa técnica facilitam os estudos epidemiológicos e a caracterização de microrganismos causadores de doenças (Livak *et al.*, 1995).

A PCR Multiplex é uma variante do teste convencional, onde mais de uma sequência alvo é amplificada, utilizando mais de um par de *primers*. Com isso, é possível a detecção de múltiplos agentes virais, bacterianos ou outros agentes infecciosos em um tubo de reação. O desenvolvimento comercial da PCR facilitou a introdução generalizada deste procedimento e melhorou tanto a confiabilidade como

a facilidade de uso da tecnologia. As infecções virais respiratórias podem resultar em doença grave dos tratos respiratórios superior e inferior. Assim, testes sensíveis e rápidos para esses vírus são cruciais para reduzir o potencial de transmissão nosocomial para pacientes de alto risco, limitar o uso de antibióticos desnecessários e terapia direta e adequada após um diagnóstico específico. Por esse motivo, vários estudos visam desenvolver e avaliar a PCR multiplex para a detecção desses vírus e fornecem evidências substanciais da utilidade desta técnica como uma ferramenta importante para o tratamento de pacientes com infecção respiratória (Elnifro *et al.*, 2000).

A rinorreia, ou seja, o excessivo fluxo de secreção nasal, que pode ser aquoso, mucoide, transparente ou denso, é um sinal que caracteriza as infecções respiratórias. É muitas vezes confundida com coriza. Porém, o termo coriza significa inflamação da mucosa nasal e é acompanhada, geralmente, de espirros, secreção e obstrução nasal. É causada por excesso de muco e pode obstruir os canais dos seios nasais e das tubas de Eustáquio, causando dor e infecção.

Em geral, as infecções restringem-se ao trato respiratório superior. Mas, especialmente em pacientes transplantados podem progredir para o trato respiratório inferior, com a possibilidade de causar pneumonia viral, que poderá ser fatal (Shah *et al.*, 2012; Chemaly, Shah e Boeckh, 2014; Waghmare, Englund e Boeckh, 2016).

O conhecimento a respeito da incidência, morbimortalidade e complicações pulmonares das infecções virais respiratórias em longo prazo é limitado, nos pacientes submetidos ao TCTH. Entretanto, essas infecções são reconhecidas como complicações importantes após o transplante (Hutspardol *et al.*, 2015).

2.1 VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO (VSR)

O vírus sincicial respiratório pertence à família *Paramyxoviridae*. É um RNA vírus, sendo o causador das infecções respiratórias mais comuns na infância. Foi isolado pela primeira vez em 1955, nos Estados Unidos, por Morris *et al.*, em um grupo de chimpanzés que apresentava como sintomas: tosse, coriza, espirros e secreção nasal purulenta. O nome do vírus deve-se ao fato de formar sincícios, pelo agrupamento das células infectadas, resultando numa célula multinucleada. Muitas crianças imunocompetentes são infectadas por volta dos 2 anos de idade

desenvolvendo anticorpos neutralizadores. Entretanto, reinfecções pelo VSR podem ocorrer durante toda a vida (Nascimento, 2006; Weigt *et al.*, 2011).

O clearance viral do VSR no trato respiratório ocorre depois de 3 a 6 dias em pessoas imunocompetentes. Entretanto, a eliminação viral em pacientes hematológicos foi relatada até duas a quatro semanas, principalmente, em pacientes com linfocitopenia. No estudo de Geis *et al* (2013) houve um caso isolado de eliminação viral persistindo por 24 semanas.

A transmissão do VSR ocorre, em geral, como para os demais vírus respiratórios, ou seja, inoculação da boca, nariz ou olhos após o contato com secreções contaminadas ou fômites, além da disseminação através de gotículas aerolizadas. O vírus pode sobreviver por muitas horas nas mãos ou superfícies contaminadas e a eliminação pode ser muito prolongada nos pacientes submetidos ao TCTH, podendo variar de 7 a 84 dias (Weigt *et al.*, 2011).

Outro ponto importante a ser observado na questão do aparecimento do VSR é o comportamento sazonal, manifestando-se em diferentes estações do ano, conforme as regiões. A incidência da infecção por VSR varia de acordo com a latitude, altitude e clima de cada uma das regiões. Em países com estações definidas o VSR ocorre de forma epidêmica durante o inverno. Em áreas tropicais e subtropicais, os padrões endêmicos têm períodos epidêmicos intercalados, apesar de não claramente, em diferentes áreas geográficas. No estudo de Piñeros *et al* (2013), realizado na Colômbia, epidemias por VSR foram registradas nos meses de maiores precipitações e temperaturas mais frias, onde foi relatado um padrão endêmico da infecção por VSR, com um pico de ocorrência de bronquiolite no primeiro semestre do ano, associado principalmente com a estação das chuvas (abril-junho).

Embora possam surgir durante todo o ano, os picos de ocorrência variam, sendo mais comuns entre o outono e a primavera nos Estados Unidos. No Canadá, primavera, verão e outono e no Brasil, circulam com maior intensidade no período das chuvas, que em algumas regiões do país, coincide com o inverno. Entretanto, este padrão não se mantém em todas as cidades do país, com diferentes períodos epidêmicos intercalados (Garnica *et al.*, 2010; Shah *et al.*, 2012; Hutspardol *et al.*, 2015).

As infecções pelo VSR podem causar doenças graves nos pacientes submetidos ao TCTH, e as taxas de mortalidade associadas ao VSR são altas,

variando de 20% a 40%, mesmo com as possíveis opções de tratamento. A progressão da infecção do trato respiratório superior para o trato respiratório inferior, cursando com pneumonia, é um forte indicador de mortalidade, com taxas entre 7% e 83% ou doenças pulmonares obstrutivas tardias nos sobreviventes. Embora sejam bastante utilizados, agentes antivirais, imunoglobulinas e esteroides nem sempre são suficientes para o tratamento da progressão do VSR para o trato respiratório inferior nas populações de transplantados. A linfopenia tem sido descrita, por muitos autores, como fator de risco importante para progressão do VSR ao trato respiratório inferior. Mas, outros fatores como subtipos virais, a dinâmica do enxerto dos linfócitos, a função pulmonar e o histórico de tabagismo não têm sido analisados (Weigt *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2014).

Em um amplo estudo de 2001, a estação do inverno, gênero masculino e medula óssea como fonte de células para transplante, foram identificados como fatores de risco para progressão de infecção pelo VSR (Nichols *et al.*, 2001 *apud* Boeckh, 2008) e em aproximadamente 30% a 40% dos pacientes com infecção do trato respiratório superior pelo VSR, ocorreu, depois de sete dias, progressão para pneumonia.

A progressão da infecção ao trato respiratório inferior é mais comumente observada em pacientes submetidos ao transplante alogênico de CTH, condicionamento mieloablativo, doadores com alguma incompatibilidade no sistema HLA (antígeno leucocitário humano), doença do enxerto contra o hospedeiro, pacientes com mais idade, longa duração da linfopenia e infecção precoce pós-transplante (Abbas *et al.*, 2017).

Não há um consenso definitivo sobre o melhor tratamento para doenças causadas pelo VSR. Entretanto, para os casos de infecção pelo VSR, estão disponíveis as diferentes apresentações de Ribavirina (oral, inalação aerossol, intravenoso) além de Imunoglobulina intravenosa. A possibilidade destas medicações como opção de tratamento, embora viável, ainda é discutível, visto que a eficácia é questionável, a disponibilidade nem sempre está garantida e o início do tratamento precisa ser precoce para melhores resultados. Palivizumabe está indicado para profilaxia de bronquiolite pelo VSR em crianças pequenas e está aprovado para prevenção de doença grave em neonatos prematuros, crianças com doença pulmonar crônica e crianças com doenças cardíacas congênitas, desde 1998, nos Estados Unidos. Esta população tem sido beneficiada também no Brasil,

com doses subsidiadas pelo governo federal. Até o momento, este anticorpo monoclonal é o único agente disponível para prevenção de infecção grave pelo VSR em crianças com alto risco. Contudo, para os pacientes submetidos ao TCTH, não contemplados pela portaria federal, é um fator limitante devido ao alto custo (dose/kg peso) (Khanna *et al.*, 2008; Machado, 2009b; Garnica *et al.*, 2010; Weigt *et al.*, 2011; Brasil, 2012; Meijas e Ramilo, 2013).

Apesar de todos os avanços no manejo clínico das infecções pelo VSR, não há um consenso sobre a melhor forma de tratamento e a eficácia das terapêuticas instituídas. Assim, a prevenção deve ser enfatizada entre os profissionais da saúde, familiares e cuidadores. A constante vigilância na lavagem das mãos, as precauções de contato, o uso de máscaras e protetores oculares para procedimentos são elementos fundamentais para prevenir a transmissão nosocomial do VSR. Além disso, reduzir as visitas e a circulação dos membros da equipe de saúde com sintomas respiratórios, o emprego do uso de máscaras em unidades de transplante, a proibição de visitas de crianças menores de 12 anos de idade e o isolamento dos pacientes com suspeita de infecção pelo VSR, limitando também seu transporte ou a saída da unidade, enquanto não há diagnóstico definitivo da infecção, podem contribuir para aumentar a segurança dos pacientes (Machado, 2009b; Tomblyn *et al.*, 2009; Shah *et al.*, 2012; CDC, 2014; Abbas *et al.*, 2017).

2.2 VÍRUS PARAINFLUENZA HUMANO (PIV)

O vírus Parainfluenza humano, como o VSR, pertence ao gênero *Paramyxoviridae*. É um RNA vírus envelopado e pode causar infecções respiratórias do trato respiratório inferior mais comumente nas crianças e populações de alto-risco. É constituído por quatro sorotipos (Parainfluenza humano 1-4) e 2 subtipos (4a e 4b), descobertos entre 1956 e 1960. São mais comuns entre as crianças, porém podem acometer qualquer faixa etária da população. Pode ocasionar doença grave em idosos ou pessoas cronicamente doentes, podendo ser fatal em pessoas com sistemas imunes comprometidos e estão nesta categoria crianças com síndrome da imunodeficiência combinada grave e receptores de TCTH (Falsey, 2012; CDC, 2015).

O PIV 3 é o mais prevalente e 90% a 100% das crianças apresenta anticorpos aos 5 anos de idade. Está associado à pneumonia, bronquite e bronquiolite e é

fator de morbimortalidade entre pacientes submetidos ao TCTH. Os PIV1 e PIV2 estão associados ao desenvolvimento de crupe nas crianças e o PIV4 está relacionado à infecção leve do trato respiratório em crianças e adultos, mas podem ocorrer pneumonia e bronquiolite em lactentes e algumas crianças. As taxas de mortalidade e complicações são relatadas com maior frequência em populações de imunocomprometidos e podem chegar a 40% ou 50% em adultos transplantados, sendo prevalente o PIV3 (Hsieh *et al.*, 2010; Maziarz *et al.*, 2010).

Embora a incidência destas infecções seja semelhante entre pacientes transplantados e a comunidade em geral, nos transplantados, seu curso pode ser mais grave devido à progressão para o trato respiratório inferior, às coinfeções causadas por outros vírus respiratórios ou outros patógenos, como fungos invasivos, com dano pulmonar e pela redução da capacidade pulmonar em longo prazo. Soma-se a isso, o fato de que pacientes que recebem regimes mieloablativos de condicionamento parecem estar em maior risco para o desenvolvimento de complicações pelo PIV (Schiffer *et al.*, 2009; Maziarz *et al.*, 2010).

As viroses ocasionadas pelo PIV são a segunda causa mais comum de infecções agudas dos tratos respiratórios superior e inferior, ficando atrás apenas do VSR, em crianças menores de 5 anos. Cerca de 2% a 17% das hospitalizações nesta faixa etária ocorrem devido a infecções pelo PIV. Juntamente com VSR, PIV é também responsável pela hospitalização de adultos com doenças respiratórias comunitárias (Fry *et al.*, 2006; Pecchini *et al.*, 2015).

Este vírus causa pneumonia em cerca de 50% dos pacientes e a taxa de mortalidade pode chegar a 46% nos pacientes submetidos ao TCTH, sendo que os fatores de risco associados à pneumonia e óbito incluem linfopenia grave, outras infecções respiratórias concomitantes, uso de corticosteroides no momento da infecção pelo PIV e, especialmente, a presença do vírus tipo 3 (Chemaly *et al.*, 2012).

Não há imunidade natural após uma infecção e, por isso, reinfecções pelo PIV podem ocorrer durante toda a vida (Hsieh *et al.*, 2010).

Atualmente, não há nenhuma vacina ou tratamento específico efetivo contra o PIV e as terapias são apenas de suporte (Chen *et al.*, 2011). O uso de Ribavirina oral para o tratamento de infecções causadas tanto pelo VSR como pelo PIV tem sido recomendado para pacientes internados e também para pacientes

ambulatoriais submetidos ao TCTH. Ribavirina aerosol tem sido utilizada em algumas instituições internacionais, porém sem estudos suficientes que comprovem sua eficácia, devido ao número reduzido de pacientes envolvidos e também pela necessidade de precauções especiais de manipulação, administração e pelos efeitos colaterais da droga (Casey *et al.*, 2013).

A incidência do PIV difere em algumas regiões, mas pode ocorrer em qualquer época do ano, no mundo inteiro. As infecções são mais comuns na primavera, verão e outono (CDC, 2015). Na Inglaterra, as infecções pelo PIV3 são mais comuns entre abril e agosto, ocorrendo o mesmo nos Estados Unidos (Elizaga *et al.*, 2001; Chemaly *et al.*, 2012).

Embora não haja tratamento específico para infecções pelo PIV, a identificação precoce faz-se necessária, a fim de evitar disseminação e surtos de infecções pelo PIV dentro das unidades hospitalares, especialmente entre os pacientes submetidos ao TCTH. Além disso, o início precoce do tratamento com Ribavirina oral parece ser importante para evitar a evolução para pneumonia (Elizaga *et al.*, 2001; Casey *et al.*, 2013; Choi *et al.*, 2013).

2.3 ADENOVÍRUS HUMANO (AdV)

Adenovirose humanas são um grupo de DNA vírus, classificados no gênero *Mastadenovirus*. Adenovírus foi isolado por Rowe e colaboradores, em 1953, pela primeira vez, enquanto estudavam o crescimento de poliovirose em tecidos adenoidais. Nessa ocasião, foi identificado um agente transmissível, capaz de causar alterações citopáticas em tecidos, na ausência de poliovírus (Ghebremedhin, 2014).

São conhecidos 60 sorotipos de AdV humano que são agrupados em sete espécies (A-G). O Adenovírus-14, por exemplo, foi descoberto em 1955 na Holanda durante um surto de infecção respiratória entre militares. Em seguida foram descritos surtos na Tchecoslováquia, Inglaterra e Uzbequistão (Kajon *et al.*, 2010).

Os sorotipos que causam infecções em receptores de TCTH, mais comumente, são os sorotipos das espécies A, B e C. A incidência de infecções pelo AdV é maior em crianças do que em adultos, o que pode ser explicado pela alta exposição na idade jovem enquanto a imunidade específica ao AdV humano não está completamente formada (Van Tol *et al.*, 2005; Ying *et al.*, 2014).

O período de incubação varia de 2 a 14 dias. A transmissão ocorre pela inalação de gotículas, pela inoculação conjuntival direta, disseminação fecal-oral ou exposição a sangue ou secreções contaminadas. A transmissão associada ao órgão doado tem sido descrita (Ghebremedhin, 2014).

Adenovírus pode provocar latência nos linfócitos depois da infecção primária. Porém, tanto a infecção primária quanto a reativação podem levar à doença grave e invasiva, associada a altas taxas de mortalidade nos pacientes imunocomprometidos (Florescu *et al.*, 2012). A reativação pode ocorrer após o início da imunossupressão. Adenovírus pode causar uma série de doenças, incluindo conjuntivite, gastroenterite, hepatite, miocardite e pneumonia. A maioria das infecções ocorre em crianças menores de cinco anos e é, geralmente, autolimitada. De modo geral, 5% a 7% das infecções do trato respiratório em pacientes pediátricos são descritas como adenovirose humanas (Ghebremedhin, 2014).

A incidência de infecções invasivas pelo AdV é bastante alta, especialmente em pacientes submetidos ao TCTH, particularmente nas crianças. Isto provavelmente se explica pelo crescente número de transplantes não aparentados e com incompatibilidades no sistema HLA ou com depleção de células T (Bordigoni *et al.*, 2001).

Os sintomas variam de respiratórios a oculares, entéricos e urinários, dependendo do tipo de vírus que causou a infecção. As infecções podem tornar-se disseminadas. São uma causa comum de infecções respiratórias agudas que podem tornar-se muito graves, necessitando admissão em unidades de terapia intensiva e ventilação mecânica. Estão associadas à bronquiolite obliterante pós-infecciosa. Adenovirose têm emergido como patógenos oportunistas significativos em populações de imunocomprometidos e TCTH. As infecções podem variar de assintomáticas a doenças disseminadas fatais e as taxas de mortalidade também são variáveis, entre 2% e 69%. Entre os pacientes submetidos ao TCTH as taxas de mortalidade são da ordem de 70% nos pacientes sintomáticos, sendo mais altas entre os primeiros 100 dias pós-transplante (Florescu *et al.*, 2012; Ying *et al.*, 2014; Tylka *et al.*, 2016).

As infecções por AdV podem ocorrer durante todo o ano sem variação sazonal significativa. Não há imunidade permanente. Portanto, reinfecções podem

ocorrer principalmente entre as crianças e podem causar cistite hemorrágica (Ison, 2006; Abbas *et al.*, 2013).

Não há vacinas ou medicamentos específicos aprovados para o tratamento de infecções pelo AdV. Entretanto, algumas drogas utilizadas para o tratamento de outras viroses têm sido utilizadas com sucesso também para as adenovirose. Não há comprovação da eficácia dessas drogas, mas os efeitos são promissores, como por exemplo, Ganciclovir e Cidofovir (Ibrišimović, Lion e Klein, 2013; Ying *et al.*, 2014; Ganapathi *et al.*, 2016).

Cidofovir ($\{1-[(S)-3\text{-hidroxy-2(phosphonomethoxy)propil}]cytosine\ dehydrate\}$) é um agente antiviral, geralmente utilizado para o tratamento das infecções resistentes por herpesvírus, incluindo herpes vírus simplex (HVS), citomegalovírus (CMV) e herpes vírus humano tipo 6 (HHV6). Assim, enquanto não há alternativas eficazes para o combate das adenovirose, Cidofovir tem sido uma opção de terapia. É um agente que diminui a síntese do DNA viral depois da incorporação na cadeia nascente. Mais de 90% da droga é excretada pela urina dentro de 24 horas de sua administração intravenosa, mas persiste no meio intracelular, produzindo um efeito antiviral prolongado. As orientações de dose e segurança no uso do Cidofovir nas populações pediátricas baseiam-se nas mesmas recomendações para adultos. Estudos complementares são necessários para estabelecer um padrão seguro para utilização em crianças (Caruso Brown *et al.*, 2015). Porém, não há diretrizes ou recomendações formais para o tratamento (Williams, 2014).

Brincidofovir (hexadecyloxypropyl cidofovir) é um lipídio conjugado do Cidofovir e tem boa biodisponibilidade oral. Alcança níveis intracelulares mais altos quando comparado ao Cidofovir. Pode ser uma promissora opção de tratamento para adenovirose grave em pacientes imunossuprimidos (Florescu *et al.*, 2012). Tem o potencial de melhorar os resultados em indivíduos com infecção por adenovírus que estão em maior risco de progressão para doença disseminada (Grimley *et al.*, 2017). É altamente eficaz no controle da viremia em pacientes pediátricos submetidos ao TCTH (Hiwarkar *et al.*, 2017).

2.4 INFLUENZA A e INFLUENZA B (FLU A e FLU B)

O vírus Influenza pertence à família *Orthomyxoviridae*, gênero *Influenzavírus*. É um RNA vírus e causa surtos sazonais no inverno. Estima-se que 4% a 5% da população geral seja infectada anualmente (Weigt *et al.*, 2011).

Há quatro tipos de vírus da Influenza: A, B, C, D. Os vírus da Influenza humana A e B causam doenças epidêmicas sazonais em quase todo inverno nos Estados Unidos (CDC, 2016). Influenza C geralmente causa doença respiratória leve e não está associada a epidemias (Ison, 2007; CDC, 2016). Influenza D afeta principalmente o gado e não são conhecidos casos de doença infecciosa em humanos (CDC, 2016).

O vírus da Influenza A é o responsável pelas pandemias e está dividido em dois subtipos, com base nas duas proteínas da superfície do vírus: hemaglutinina e neuraminidase. Há 18 subtipos diferentes de hemaglutinina e 11 diferentes subtipos de neuraminidase. Os subtipos da Influenza A (H1N1) e A (H3N2) circulam atualmente em humanos, mas alguns vírus de origem aviária A (H5N1) e A (H7N9) também podem infectar humanos causando doença grave. O vírus H1N1, que causou a pandemia 2009-2010, é agora considerado um vírus regular de Influenza humana e continua circulando sazonalmente no mundo todo (Shah *et al.*, 2012; CDC, 2016; Brasil, 2017).

Os vírus da Influenza B não estão divididos em subtipos, mas podem ser separados em linhagens e cepas. Os vírus Influenza B circulantes atualmente pertencem a duas linhagens: B-Yamagata e B-Victoria (CDC, 2016).

Influenza causa, em geral, uma infecção autolimitada, com sintomas respiratórios e sistêmicos, resolvidos em 3 a 6 dias na maioria dos pacientes (Lehners *et al.*, 2016).

Os sintomas mais comuns da Influenza são tosse, coriza, rinorreia ou congestão nasal, espirros, febre, dor de garganta, mialgias, dor nas articulações e sintomas gastrointestinais (Ison, 2007; Mohty *et al.*, 2012; Ison, 2013; Brasil, 2017). Menos frequentemente, observa-se dispneia, hipóxia e achados radiográficos com infiltrado pulmonar, que sugerem doença de vias aéreas inferiores (Mohty *et al.*, 2012; Hong *et al.*, 2017).

O período de incubação é de 1 a 4 dias (Brasil, 2017). A transmissão inicia-se 24 horas antes do início dos sintomas com duração de 5 a 10 dias, sendo mais prolongado em crianças e imunocomprometidos. Dissemina-se de pessoa a pessoa pela tosse, espirro ou por meio do toque em superfícies contaminadas (Shah *et al.*,

2012; Brasil, 2017), através de secreções das vias aéreas de uma pessoa contaminada ao falar, tossir e espirrar ou através das mãos ou fômites contaminados por secreções, que são carregadas à boca, nariz ou olhos (Brasil, 2016; Brasil, 2017). O estudo de Mohty *et al* (2012) relata que o contato próximo com crianças também é um modo bastante comum de transmissão viral.

As viroses sazonais causam doenças leves a graves e até mesmo óbitos. Esses eventos ocorrem, particularmente, em populações de alto risco para complicações, que incluem gestantes, crianças, idosos, imunocomprometidos e portadores de doenças crônicas (WHO, 2014).

Com a pandemia em 2009, causada pela nova cepa do vírus da Influenza A pandêmico (H1N1 pdm), que começou no México e disseminou-se rapidamente, foram registrados mais de 18.000 óbitos no mundo (Protheroe *et al.*, 2012).

As infecções do trato respiratório inferior, hipoxemia e uma tendência à necessidade de ventilação mecânica, causadas pelo H1N1 pdm, nos pacientes submetidos ao TCTH foram maiores do que as infecções causadas pelo vírus da Influenza A sazonal (Choi *et al.*, 2011).

A infecção presente no doador raramente é transmitida ao receptor de órgãos ou derivados sanguíneos. Porém, há relatos consistentes da transmissão da Influenza em receptores de transplante pulmonar, derivada do doador, com Influenza A e B comprovadas. Para outros tipos de transplantes a transmissão não é relatada. Entretanto, devido à preocupação sobre a potencial transmissão, os doadores de CTH não devem doar, se forem sintomáticos (Ison, 2013).

A incidência varia de 1,3% a 2,6% nos receptores de CTH, mas pode ser mais alta, de acordo com as cepas dominantes do vírus durante uma estação particular (Shah *et al.*, 2012).

No estudo de Mohty *et al* (2012), assim como para a população geral, febre e tosse foram os sintomas mais comuns da H1N1 pdm também para os pacientes de transplante de CTH, além de coriza, mialgia e dispneia. No exame físico os pacientes apresentavam sibilos e estertores na ausculta pulmonar, com infiltrado alveolar ou intersticial em dois pacientes.

O estudo de Protheroe *et al* (2012) mostrou que as taxas de morbimortalidade relacionadas à Influenza H1N1 pdm, entre os receptores de TCTH foram semelhantes às da Influenza sazonal. Contudo, foram maiores do que as observadas na população em geral. Portanto, os pacientes submetidos ao TCTH

permanecem em risco para complicações graves, secundárias à infecção pelo H1N1, por meses ou anos após o transplante.

Influenza A e B estão associadas com altas morbidade e mortalidade entre os receptores de transplantes, especialmente os de CTH, além da eliminação viral acentuada (Ison, 2013; Perosa *et al.*, 2013).

Estima-se que na Influenza sazonal, 20% a 30% dos pacientes submetidos ao TCTH com sintomas respiratórios podem chegar à taxa de 28% de mortalidade (Weigt *et al.*, 2011; Dignani *et al.*, 2014).

A progressão da infecção do trato respiratório superior para o inferior é comum, com pneumonia viral relatada em 29% a 38% nos pacientes submetidos ao TCTH. Complicações da Influenza podem incluir pneumonia bacteriana ou fúngica e rejeição aguda ou crônica do aloenxerto, nos pacientes de transplantes de órgãos sólidos (Ison *et al.*, 2012).

Influenza é prevenível pela vacinação, que está recomendada para populações de alto risco, imunossuprimidos e pacientes com condições médicas crônicas (Lehners *et al.*, 2016).

Como opções de tratamento em pacientes submetidos ao TCTH tem-se, principalmente, inibidores da neuraminidase (oseltamivir e zanamivir). Contudo, o vírus H1N1 sazonal que circulou entre 2007 e 2009 foi resistente ao oseltamivir mas susceptível aos inibidores M2 (amantadina e rimantadina). Já o vírus Influenza H1N1 pdm foi susceptível ao oseltamivir e resistente à amantadina. Assim, com base nos resultados de estudos realizados, que mostraram baixas taxas de pneumonia quando o tratamento foi iniciado precocemente, a recomendação é o uso de oseltamivir como tratamento de primeira linha para H1N1 pdm, H3N2 sazonal e Influenza B. Zanamivir inalatório é uma alternativa recomendada. Entretanto devido à dificuldade de aquisição e efeitos adversos em pacientes com doença pulmonar crônica, seu uso tem sido limitado (Renaud e Englund, 2012).

A terapia antiviral precoce para infecções do trato respiratório superior nas primeiras 48 horas após o diagnóstico da Influenza está associada com redução significativa do risco para progressão ao trato respiratório inferior, hipoxemia e óbitos (Choi *et al.*, 2011; Ljungman *et al.*, 2011). Amantadina e Rimantadina, podem ser usados nos surtos de Influenza A. Porém, não são eficazes contra a Influenza B e não estão aprovados para utilização em crianças menores de um ano de idade. É importante frisar que os medicamentos devem ser iniciados nas primeiras 48 horas

dos sintomas, para diminuir a gravidade e a duração dos sintomas e a vacina é a melhor maneira de prevenir a doença grave causada pelo vírus Influenza (Wright, 2014).

Náuseas e vômitos são os principais efeitos colaterais do oseltamivir e pode ocorrer toxicidade do sistema nervoso central com amantadina. Outras formas de tratamento incluem formulações intravenosas de inibidores da neuraminidase, tais como peramivir e zanamivir, mas ainda estão na fase III de ensaios clínicos (Shah *et al.*, 2012).

A vacinação da Influenza sazonal está recomendada para todos os receptores de TCTH, anualmente, para prevenir infecções do trato respiratório inferior (Hong *et al.*, 2017). Além disso, a vacinação dos receptores e candidatos ao transplante, bem como dos contatos e membros da família é fortemente recomendada em cada Influenza sazonal, começando antes do transplante e estendendo-se até 24 meses após. Todos os membros da família e contatos do paciente devem continuar a vacinação, mesmo além dos 24 meses, caso o paciente esteja recebendo tratamento imunossupressor. A vacinação da Influenza sazonal é também fortemente recomendada para todos os trabalhadores da área da saúde e todos os receptores de TCTH (Tomblyn *et al.*, 2009; Ljungman *et al.*, 2011; Álvarez, *et al.*, 2012; Dignani *et al.*, 2014).

Embora a vacinação em receptores de CTH esteja associada com resposta humoral reduzida, principalmente no período pós-transplante recente, continua a ser fortemente recomendada (Ison, 2007; Weigt *et al.*, 2011; Ison *et al.*, 2012; Renaud e Englund, 2012; Ison, 2013).

Um programa de revacinação está recomendado para todos os pacientes submetidos ao TCTH, tanto alogênicos quanto autólogos e os centros de transplante devem treinar enfermeiros e médicos especialistas em doenças infecciosas para organizar um calendário de revacinação e monitorar o desenvolvimento do programa (Silva *et al.*, 2017).

Mesmo com as possíveis opções de tratamento para Influenza, o maior enfoque está na prevenção, com as práticas de controle da infecção devendo ser estritamente observadas, com o objetivo de evitar novas infecções e reduzir a transmissão durante os surtos comunitários ou nosocomiais (Shah *et al.*, 2012; Álvarez, *et al.*, 2012; Choi *et al.*, 2013; Perosa *et al.*, 2013; Hong *et al.*, 2017).

2.5 METAPNEUMOVÍRUS HUMANO (hMPV)

Embora descrito só recentemente, alguns estudos sorológicos retrospectivos indicam que o hMPV existe há mais de 50 anos (Shah *et al.*, 2012; Haas *et al.*, 2013).

Metapneumovírus humano foi identificado em 2001 em 28 exames de lavado nasofaríngeo de crianças holandesas, com sintomas de infecção do trato respiratório superior. Pertence à família *Paramyxoviridae*, similar ao VSR. Representa cerca de 2% a 7% das doenças respiratórias da comunidade e afeta 5% a 9% dos pacientes submetidos ao TCTH. A manifestação geralmente é leve e autolimitada. Os sintomas são inespecíficos e incluem tosse, dor de garganta, congestão nasal, rouquidão, rinorreia, dispneia e chiado. Entretanto, em pacientes idosos ou imunocomprometidos, pode tornar-se mais grave com a presença de febre e pode ocorrer progressão para infecção do trato respiratório inferior (Khunger, Eaton e Hoesley, 2014).

Estima-se que o impacto nosocomial do hMPV é tão alto quanto o do VSR. Em um estudo realizado no Japão (Honda, 2006 *apud* Schildgen *et al.*, 2011), mais de 34% dos pacientes idosos de uma mesma enfermaria foram infectados durante um surto de hMPV.

Entre os receptores de TCTH, os casos mais graves apresentam alta taxa de mortalidade. A progressão para trato respiratório inferior ocorre em 21% a 40% dos casos e a mortalidade é de cerca de 80%, quando o hMPV é detectado em lavado broncoalveolar (Shah *et al.*, 2012; Renaud *et al.*, 2013).

Assim como a maioria dos outros vírus respiratórios, o hMPV infecta geralmente crianças menores de cinco anos de idade, mas pode ser causa de infecção em adultos (Schildgen *et al.*, 2011; Ren, Phan e Bao, 2015).

A imunidade não é permanente, por isso, podem ocorrer novas infecções ao longo da vida. Os testes diagnósticos são feitos com base na amplificação de ácido nucleico, como RT-PCR (reação em cadeia de polimerase, transcriptase reversa) (Panda *et al.*, 2014).

O estudo de Fica *et al* (2011) mostrou que no Chile houve uma série de casos de hMPV ocorridos no inverno. Outros autores indicaram que o mesmo aconteceu na Alemanha e o estudo de Gardinassi *et al* (2012) apontou que no Brasil a

manifestação ocorre principalmente durante o outono (Fica *et al.*, 2011; Schildgen *et al.*, 2011; Gardinassi *et al.*, 2012).

Assim como com outros vírus respiratórios, não há vacinas disponíveis atualmente e o tratamento é basicamente suportivo. A detecção precoce e a necessidade de terapia antiviral são importantes para reduzir as altas taxas de mortalidade relacionadas ao hMPV (Renaud *et al.*, 2013).

Embora muitos testes estejam sendo conduzidos na busca de um tratamento efetivo, até o momento, não há tratamento específico comercialmente disponível. Parece ser promissor o uso de Ribavirina inalatória, que é utilizada com sucesso nas infecções por VSR, além do progresso com vacinas produzidas e testadas em modelos animais, mas sem previsão para continuidade de experimentos em humanos. (Cseke *et al.*, 2007; Fica *et al.*, 2011; Gardinassi *et al.*, 2012; Haas *et al.*, 2013; Renaud *et al.*, 2013; Panda *et al.*, 2014; Ren, Phan e Bao, 2015; Shah *et al.*, 2016).

2.6 RINOVÍRUS HUMANO (HRV)

Rinovírus Humano pertence à família *Picornaviridae*, subgrupo *Enterovirus* e estão subdivididos em três espécies: A, B e C. É a causa mais comum de resfriados em adultos e crianças (Ison, 2007; Weigt *et al.*, 2011; Jacobs *et al.*, 2015).

Rinovírus Humano foi descoberto em 1950 e há mais de 100 sorotipos descritos (Hirsch *et al.*, 2013; Jacobs *et al.*, 2013).

Os três genótipos (A, B e C) circulam o ano inteiro e o pico de incidência é no início do outono (Weigt *et al.*, 2011; Hirsch *et al.*, 2013).

O período de incubação é de 8 a 12 horas, de acordo com Watanabe (2011), mas outros estudos relatam mediana de 1,9 dias (Lessler *et al.*, 2009; Hirsch *et al.*, 2013). As coinfeções com outras viroses respiratórias são comuns (Canducci *et al.*, 2013).

Estudos recentes indicam que as rinoviroses são, provavelmente, os patógenos respiratórios virais mais comuns nos receptores de transplante (Ison, 2007; Pathak *et al.*, 2013).

A infecção pelo HRV pode ser assintomática em 13% dos pacientes submetidos ao TCTH. A eliminação viral pode chegar a quatro semanas e

coinfecções com outros vírus respiratórios da comunidade ocorrem em 19% dos pacientes (Lessler *et al.*, 2009; Hirsch *et al.*, 2013).

A transmissão acontece de pessoa a pessoa, via contato direto ou fômites contaminados ou através de partículas pequenas ou grandes, com inoculação intranasal ou conjuntival, mas não por rota oral. Em estudos experimentais, o HRV sobrevive por horas a dias em temperatura ambiente e local fechado e na pele intacta por duas horas (Camargo *et al.*, 2012; Jacobs *et al.*, 2013).

A manifestação clínica do HRV é frequentemente leve e autolimitada em indivíduos saudáveis. Cursa com coriza e tosse e, geralmente, não está associada com infecção grave. Porém, há relatos de doença grave e até fatal atribuídas ao HRV, principalmente em pacientes imunocomprometidos (Gutman *et al.*, 2007; Ison, 2007).

Complicações como otite média, sinusite, exacerbação da asma e doença do trato respiratório inferior desempenham um importante papel em populações mais vulneráveis, como os lactentes, crianças, portadores de doença pulmonar crônica e pacientes imunocomprometidos (Parody *et al.*, 2007; Loria *et al.*, 2015).

Todas as espécies do HRV ocorrem em todos os meses em regiões de climas tropical, subtropical, temperado e semiárido. A espécie C, no entanto, parece mostrar sazonalidade com picos no outono e no inverno, na maioria dos países de clima temperado ou subtropical e com possível incidência durante a estação de chuvas nos trópicos (Jacobs *et al.*, 2013).

Estudos realizados no Brasil descrevem o padrão sazonal do HRV circulando durante todo o ano, como demonstrado no estudo de Camargo *et al.* (2012) mas predominantemente no inverno, como afirma Watanabe (2011). A sazonalidade prolongada no hemisfério sul, que abrange 3/4 do ano, de março a outubro, ou seja, verão a primavera, foi demonstrada no estudo de Fica *et al.* (2015).

Não há atualmente agentes antivirais aprovados para prevenção ou tratamento de infecção pelo HRV. O desenvolvimento de vacinas esbarra na existência dos mais de 100 sorotipos do vírus. O tratamento é basicamente suportivo, incluindo as diferentes formulações para o alívio dos sintomas da infecção (Jacobs *et al.*, 2013).

2.7 BOCAVÍRUS HUMANO (HBoV)

Bocavírus Humano (HBoV) foi descoberto em 2005, na Suécia, por Allander *et al.*, em amostras de secreções respiratórias, onde nenhum outro vírus tinha sido detectado. Em 2010 três novas espécies de HBoV foram descobertas e adicionadas ao mesmo gênero. Bocavírus Humano tipo 1 é o mais frequentemente encontrado em amostras respiratórias, mas pode também aparecer nas fezes de pacientes com diarreia (Weigt *et al.*, 2011).

Pertence à família *Parvoviridae* (subfamília *Parvovirinae*, gênero *Bocavirus*). É a mesma do Parvovírus B19 humano, que causa hidropsia fetal e anemia aplásica transitória em pacientes com doença hematopoética pré-existente. É um DNA vírus detectado, predominantemente, através de aspirado nasofaríngeo ou *swabs* nasais somente por métodos de PCR, pois não há culturas de vírus ou outras preparações de antígenos ou outros modelos disponíveis de detecção (Schildgen *et al.*, 2008).

A incidência do HBoV varia, mas afeta aproximadamente 4,5% das crianças com infecções do trato respiratório superior. Sua distribuição é global. Há relatos de casos na Europa, América do Norte, Ásia, África, Oriente Médio e Austrália (Allander *et al.*, 2007; Karalar *et al.*, 2010).

Assim como ocorre com os outros vírus, HBoV é encontrado nas secreções respiratórias e transmitido, principalmente, através das gotículas respiratórias. Contudo, a disseminação deste vírus tem sido descrita no plasma e fezes, o que não permite excluir a possibilidade de propagação através de outros fluidos corporais (Schildgen *et al.*, 2008; Weigt *et al.*, 2011; Berry, Gamielien e Fielding, 2015).

Os sintomas apresentados são os mesmos do resfriado comum, ou seja, tosse, rinorreia e otite média aguda e as infecções do trato respiratório inferior estão associadas à pneumonia, sibilância aguda, exacerbação dos quadros de asma e bronquiolite. Há também relato, em estudo recente (Schildgen *et al.*, 2013), da identificação de HBoV em tumores de pulmão e colorretal, o que sugere que esses vírus podem contribuir para o aparecimento desses tumores. Todavia, estudos mais aprofundados são necessários para confirmação desta hipótese (Berry, Gamielien e Fielding, 2015).

Embora as complicações sejam raras na população pediátrica, assim como ocorre com os outros vírus respiratórios, a taxa de mortalidade pode variar de 10% a 50% para os receptores de TCTH (Shah *et al.*, 2012).

As coinfeções entre HBoV e outros vírus respiratórios também são bastante comuns. Estima-se que, isoladamente, HBoV seja o quarto vírus mais prevalente (depois de VSR, HRV e AdV) em crianças hospitalizadas por doenças respiratórias. Contudo, o papel deste patógeno nas doenças respiratórias requer estudos mais esclarecedores e o entendimento sobre o real papel do HBoV em pacientes sintomáticos requer, também, estudos complementares (Pierangeli *et al.*, 2008; Karalar *et al.*, 2010; Weigt *et al.*, 2011; Caccia *et al.*, 2012; Rahiala *et al.*, 2013; Berry, Gamielidien e Fielding, 2015).

Parece não haver sazonalidade do vírus, portanto, podem ocorrer infecções durante todo o ano e os picos de ocorrência variam de ano a ano, mas predominam nos meses de inverno e início da primavera (Schildgen *et al.*, 2008; Weigt *et al.*, 2011; Berry, Gamielidien e Fielding, 2015).

Não há, até o momento, tratamento específico aprovado e disponível para o HBoV. O desenvolvimento de uma vacina é extremamente difícil pela falta de experimento animal e de um sistema versátil de cultura de células (Schildgen *et al.*, 2013).

O tratamento, portanto, é basicamente suportivo e visa diminuir os sintomas associados à infecção respiratória quando mais grave. Os pacientes que apresentam diarreia devem ser mantidos em isolamento, especialmente nas unidades de transplante, porque o vírus não está restrito ao trato respiratório (Schenk *et al.*, 2007; Rahiala *et al.*, 2013).

2.8 CORONAVÍRUS HUMANO (HCoV)

Coronavírus Humano são RNA vírus envelopados. Pertencem à família *Coronaviridae* e infectam gado, aves e outros animais. Os primeiros relatos de coronavirose humana datam de meados de 1960, quando duas espécies foram detectadas: HCoV-229E e HCoV-OC43. Cerca de 40 anos mais tarde, uma nova espécie: Síndrome Respiratória Aguda Grave - SARS-CoV (do inglês: **Severe Acute Respiratory Syndrome – SARS**), com alta virulência e eficiente transmissibilidade entre humanos foi identificada como responsável pela primeira epidemia do século 21, infectando mais de 8.000 pessoas e causando 774 mortes em todo o mundo. Depois disso, duas novas espécies de coronaviruses humanas também foram identificadas: HCoV-HKU1 e HCoV-NL63. São causadoras de infecções leves do

trato respiratório superior, embora casos fatais tenham ocorrido entre idosos e pacientes imunocomprometidos (Chiu *et al.*, 2005; Cabeça, Granato e Bellei, 2013; To *et al.*, 2013).

Em 2012, uma nova coronavirose causadora da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (sigla em inglês - *MERS-CoV* - ***Midle East Respiratory Syndrome***), responsável por infecções respiratórias fatais nessa região, mas disseminada pela Europa e Norte da África, alertou para a importância de considerar o HCoV como um patógeno mortal do trato respiratório. Houve 50 casos de infecções pelo MERS-CoV, confirmados laboratorialmente, desde maio de 2013 com 27 óbitos (To *et al.*, 2013).

A transmissão ocorre por gotículas e a infecção é adquirida na comunidade (Oosterhof, Christensen e Sengelov, 2010).

O estudo de Milano *et al* (2010) demonstrou que a eliminação viral média do HCoV é de 3 semanas podendo chegar a até 3 meses em pacientes sintomáticos e imunossuprimidos. O vírus pode, ocasionalmente, progredir para o trato respiratório inferior, porém, menos provavelmente do que VSR, PIV, hMPV ou Influenza.

O real papel das coronavírus nas doenças respiratórias mais graves não está claro porque são frequentemente codetectadas com outros vírus, de maneira especial VSR (Gaunt *et al.*, 2010; Principi, Bosis e Esposito, 2010; To *et al.*, 2013; Jevsnik *et al.*, 2016).

Todas as espécies causam infecções respiratórias, sendo que SARS-CoV é o mais agressivo e causa dano pulmonar grave. Entretanto, parece ser menos grave em crianças do que em adultos (Principi, Bosis e Esposito, 2010).

Os coronavírus causam uma variedade de sintomas respiratórios. Por exemplo, HCoV-229E e HCoV-OC43 causam resfriado comum e estão também associados com uma série de distúrbios neurológicos crônicos, como esclerose múltipla. Descoberto em 2004 por virologistas holandeses, HCoV-NL63 está associado a casos que variam do resfriado comum, com sintomas como tosse, rinorreia e febre a casos de crupe, bronquiolite e pneumonia em pacientes imunocomprometidos. Já o HCoV-HKU1 está relacionado à convulsão febril e HCoV-OC43 à enterocolite necrotizante e gastroenterite (Leung *et al.*, 2009; Gaunt *et al.*, 2010; Oosterhof, Christensen e Sengelov, 2010; Principi, Bosis e Esposito, 2010).

As infecções por HCoV são mais comuns no outono e inverno, eventualmente na primavera, mas nas regiões tropicais e subtropicais a ocorrência não está restrita

aos meses de inverno (Chiu *et al.*, 2005; Leung *et al.*, 2009; Gaunt *et al.*, 2010; Milano *et al.*, 2010; To *et al.*, 2013; Jevsnik *et al.*, 2016).

A identificação do HCoV em pacientes imunocomprometidos de alto risco é importante porque pode gerar estratégias terapêuticas precoces. Mas o tratamento é apenas sintomático. Algumas vezes é necessário, inclusive, suporte ventilatório em casos mais graves (Pene *et al.*, 2003).

Vários inibidores reduzem a replicação viral *in vitro*, porém não há tratamento antiviral efetivo ou vacina, até o momento (Oosterhof, Christensen e Sengelov, 2010).

2.9 ENTEROVÍRUS HUMANO (EV)

Os Enterovírus Humano pertencem à família *Picornaviridae*, incluindo coxsackievírus (A e B), ecovírus e poliovírus e enterovírus 68-71. Recentemente foram descobertos dois novos enterovírus: EV 104 e EV 109, classificados dentro da espécie C. Estão associados à doença respiratória. O EV 104 foi descrito pela primeira vez em 2009 na Suíça. Em 2010, detectado, também, após análise molecular de amostras de *swabs* nasais e de garganta, coletadas entre junho/2007 e junho/2008, de crianças envolvidas em um estudo na Nicarágua. Algumas vezes, está também associado com sintomas entéricos (Debiaggi *et al.*, 2012).

Enterovirose são um grupo de RNA vírus de cadeia simples que comumente causam infecções em lactentes e crianças. Têm alta taxa de mutação e recombinação. São responsáveis por síndromes clínicas e causam desde febre baixa não específica a infecções respiratórias comuns do trato superior. Outras manifestações incluem as doenças mão-pé-boca (*Hand-Foot-Mouth* (HFM), sigla em inglês), encefalite, miocardite, meningite asséptica, poliomielite paralítica e pleurodinia. São, desta forma, um problema de saúde pública (Rotbart e Webster, 2001; Bennett *et al.*, 2014; Reed e Cardosa, 2016).

Há 2 classes distintas: as poliovirose (tipos 1, 2 e 3) e as não poliovirose (coxsackievírus, enterovírus, ecovirose e enterovirose numerados). Em 1956, durante surto de diarreia do verão em crianças americanas, os ecovírus 22 e 23 também foram reconhecidos como espécies de enterovírus. Entretanto, devido a suas propriedades clínicas e morfológicas distintas, foram renomeados como *Parechovirus*. As primeiras enterovirose humanas descobertas depois dos

poliovírus foram as Coxsackies viroses. Coxsackie A provoca paralisia flácida e afeta músculos esquelético e cardíaco em modelos animais e Coxsackie B, induz à paralisia espástica e afeta uma variedade de tecidos, incluindo sistema nervoso central, fígado, pâncreas, substância marrom e músculo estriado, também em modelos animais. Estas viroses foram denominadas de Ecovirose. Posteriormente, foi descoberto que sorotipos individuais de ecovirose estão associados a várias manifestações como gastroenterites, meningites e doenças respiratórias. O enterovírus D68 (EV-D68) foi identificado em 1962 na Califórnia. Em 2014 o CDC americano divulgou um surto de EV-D68, que começou em 6 estados e, em seguida, registrou 175 casos em 27 estados (Gonzalez *et al.*, 1999; Bennett *et al.*, 2014; De Crom *et al.*, 2016).

A transmissão ocorre pela via fecal-oral, de pessoa a pessoa, por rota transplacentária e gotículas respiratórias. A identificação é realizada através da técnica de cultura celular ou PCR (Gonzalez *et al.*, 1999; De Crom *et al.*, 2016).

As enterovirose são infecções que estão presentes em todo o mundo e causam significativa morbimortalidade em crianças e adultos. A maioria das infecções são resfriados leves. Entretanto, o potencial de patogenicidade dos EV não deve ser subestimado. Podem causar epidemias e doença neurológica grave, incluindo meningite asséptica, encefalite e paralisia flácida aguda. Alguns sorotipos causam infecção respiratória, além de broncopneumonias com casos fatais (Debiaggi *et al.*, 2012; Harris *et al.*, 2016).

Vários enterovírus causam a doença mão-pé-boca, mas as situações mais graves estão associadas ao EV 71, com complicações cardíacas, neurológicas e óbitos. O EV 71 foi descrito pela primeira vez em 1969 nos Estados Unidos e surtos ocasionais ocorreram, esporadicamente, em todo o mundo. No final de 1990 a maior epidemia do EV 71 ocorreu na Ásia. Na China, entre 2008 e 2012 houve mais de 7,2 milhões de casos da Doença Mão-Pé-Boca registrados pelo Serviço de Vigilância Nacional (Reed e Cardosa, 2016).

No verão de 2014, hospitais do Missouri e Illinois perceberam um aumento significativo de doenças respiratórias graves em crianças, detectadas através de PCR Multiplex positivos para HRV e EV. O CDC americano, posteriormente, classificou muitos dos casos como EV-D68. Entretanto, não há meios clínicos comercialmente disponíveis para detecção específica do EV-D68, atualmente. Nos

Estados Unidos todos os casos foram confirmados por laboratórios estaduais ou pelo CDC (Waghmare *et al.*, 2015).

O EV-D68 causa, principalmente, doenças respiratórias. Não há vacinas ou tratamentos específicos e o cuidado dos pacientes com tais infecções é apenas suportivo (Modlin, 2015).

No estudo de Chakrabarti *et al* (2004) observou-se que as enteroviroses podem causar complicações fatais após TCTH alogênico. Embora sejam geralmente transmitidas pela via fecal-oral, a transmissão via rota respiratória também pode ocorrer. Esse estudo avaliou 64 pacientes, sendo que 10% apresentaram infecção pelo enterovírus e houve doença respiratória prolongada para alguns pacientes. Coxsackie B vírus foi isolado em amostra de fezes de um paciente. Houve progressão para pneumonia, porém não fatal. Não há tratamento estabelecido para infecções pelo EV, mas resultados promissores com Pleconaril, um antiviral oral, têm sido considerados, especialmente entre os pacientes em tratamento para doença do enxerto contra hospedeiro (DECH).

Em dezembro de 2015 duas vacinas contra o EV 71 foram licenciadas na China. Ainda assim, o controle das doenças graves e infecções causadas pelo EV, especialmente nas populações pediátricas, demanda vigilância intensa, bem como o desenvolvimento urgente de vacina multivalente (Mao *et al.*, 2016).

Devido à alta mortalidade nos primeiros 100 dias pós-transplante, observada no estudo de Hutspardol *et al* (2015), a sugestão é que a admissão de pacientes nas estações do ano consideradas mais altas para o desenvolvimento de viroses respiratórias seja evitada. Isto pode não ser indicado para as crianças que necessitam do TCTH em caráter emergencial, como por exemplo, aquelas com leucemias agressivas. Mas, pode ser uma recomendação apropriada para aquelas com doenças não malignas, cujo transplante é eletivo, minimizando o risco de adquirir infecção respiratória precocemente à data do TCTH.

O diagnóstico preciso das infecções respiratórias, principalmente para os pacientes imunossuprimidos, é de grande importância, tanto pelo risco que essas infecções podem causar aos pacientes quanto pelo potencial de transmissão (Richardson *et al.*, 2016). Além disso, como afirmam Wolfromm *et al* (2014), não se pode excluir a possibilidade de complicações tardias, indiretamente causadas pelos vírus respiratórios, que podem aumentar a mortalidade em longo prazo e as doenças respiratórias não infecciosas ou a falência secundária de órgãos.

Quanto às alternativas de tratamento, existem poucas opções para a maioria dos vírus respiratórios, e as medidas aplicadas visam diminuir os sintomas. Por isso mesmo, as infecções virais respiratórias permanecem uma fonte de preocupação para os profissionais envolvidos no cuidado dos pacientes submetidos ao TCTH. Pesquisas para o desenvolvimento de vacinas e terapias antivirais têm prosperado em todo o mundo, a fim de obter-se formulações eficientes para prevenir surtos e epidemias na comunidade. Porém, não há vacinas disponíveis e agentes antivirais eficientes e específicos para o tratamento da maioria delas. (Shah *et al.*, 2012; Hirsch *et al.*, 2013). Quando disponível, deve ser incentivada aos pacientes, familiares e profissionais da saúde e os programas de revacinação devem ser implantados nos centros que realizam transplantes. Deve-se estabelecer esquemas completos de revacinação, iniciando cerca de quatro meses após o transplante e todos os esforços devem ser empregados no sentido de assegurar um programa de revacinação completa a todos os pacientes submetidos ao TCTH (CDC, 2017; Silva *et al.*, 2017).

A vacina é a ferramenta mais efetiva e econômica para prevenir e controlar doenças, especialmente as que são capazes de causar surtos ou epidemias. Mas, devido à rápida mutação e recombinação viral, esse é um desafio que exige paciência, tempo e empenho dos pesquisadores. Muitos progressos têm sido feitos em busca desse modo de prevenção, mas, até o momento, poucas são as formas comercialmente disponíveis. Por isso, a prevenção continua a ser a maneira mais eficiente de evitar surtos e epidemias e medidas simples, como a lavagem das mãos, uso de álcool 70% e medidas de higiene, reduzem a disseminação viral no ambiente. As visitas devem ser reduzidas para os pacientes com sintomas respiratórios ou infecções confirmadas (Abbas *et al.*, 2017).

O uso de máscaras cirúrgicas faz parte da modalidade do controle de infecção, que pode trazer benefícios aos pacientes oncológicos e aos submetidos ao TCTH, diminuindo o risco de viroses respiratórias adquiridas no hospital. Seu uso deve ser incentivado entre os profissionais da saúde, pacientes, acompanhantes e visitantes (Sokol *et al.*, 2016).

Máscara N95 para os casos confirmados, tanto para pacientes quanto para equipe, luvas, avental de contágio, óculos de proteção, bem como quarto privativo e, sempre que possível, manutenção do paciente em quarto ou unidade de isolamento respiratório com filtro HEPA (*High Efficiency Particulate Air*) devem ser enfatizadas

como adjuvantes no controle das infecções, ainda que apenas suspeitas. O quarto ou a unidade toda devem ser sinalizados com alerta referindo o isolamento e o acesso deve ser restrito. O ambiente deve ser mantido limpo e arejado, com ventilação adequada e os materiais e equipamentos utilizados com o paciente suspeito ou confirmado para infecção respiratória devem ser de uso exclusivo e desinfetados antes da utilização para outros pacientes (Machado, 2009a).

Outrossim, a elaboração de manuais e cartilhas educativas de prevenção de infecção respiratória podem ser bastante úteis, com instruções para o cuidado do paciente. Devem ser periodicamente revisados e atualizados pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH). Programas de educação em serviço, que busquem informar, atualizar e dar suporte às equipes também podem garantir segurança aos profissionais no cuidado dos pacientes. Para tanto devem ser abrangentes e incluir atividades de vigilância e prevenção, assim como capacitar os profissionais na assistência, a fim de minimizar riscos aos pacientes e evitar surtos dentro dos hospitais (Aguilar, Lima e Santos, 2008).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Tipo de Estudo

Estudo observacional, analítico, transversal, com coleta retrospectiva de dados, para identificar a ocorrência de vírus respiratórios em crianças do STMO.

3.2 Local e Período do Estudo

Estudo realizado no HC-UFPR sobre crianças do STMO que apresentaram rinorreia e tiveram amostras coletadas para pesquisa de vírus respiratórios.

Todas as amostras foram coletadas no ambulatório ou na unidade de internação do STMO e processadas no laboratório de Virologia do HC-UFPR.

3.3 Casuística e Procedimentos

Os dados obtidos neste trabalho originaram-se do Banco de Dados do STMO-HC, do Banco de Dados do Laboratório de Virologia e dos Prontuários dos pacientes (Apêndice 1).

De janeiro de 2004 a dezembro de 2013, 330 pacientes adultos e 419 pediátricos, menores de 15 anos, foram submetidos ao TCTH alogênicas. Entre as crianças, 278 eram do sexo masculino e 141 do sexo feminino.

O critério para coleta de amostras das crianças foi a presença de rinorreia. Sempre que o paciente apresentou este sinal, o material foi coletado imediatamente pelo profissional da enfermagem e encaminhado ao laboratório para pesquisa dos vírus respiratórios.

Há, na unidade de internação e no ambulatório do STMO, um POP (protocolo operacional padrão) específico para coleta e encaminhamento de material para pesquisa de vírus respiratórios. É um manual básico que fornece orientações sobre material, paramentação e técnica de coleta de secreção nasal. Entretanto, não traz informações específicas a respeito do número de amostras, intervalo de tempo entre as coletas, especialmente nos casos de resultados negativos para vírus, e quantidade de secreção necessária para um exame adequado. Não há, até o momento, padronização de coleta de amostras. De modo geral, tem-se considerado os resultados negativos das amostras iniciais e a persistência dos sintomas

apresentados pelo paciente para repetir a coleta. Por vezes, devido às dificuldades técnicas do laboratório, há demora na liberação dos resultados da pesquisa dos vírus respiratórios e os profissionais que assistem os pacientes repetem as coletas, indiscriminadamente, tanto na unidade de internação, quanto no ambulatório.

As orientações em relação ao material e equipamentos necessários, ao método de coleta da secreção e encaminhamento da amostra ao laboratório estão descritas no POP. Todos os profissionais da enfermagem são treinados para coleta de secreção, mas pode ocorrer falha humana, como por exemplo, coleta de quantidade insuficiente de secreção nasal, o que inviabiliza o exame. No STMO a coleta ocorre pela aspiração da secreção nasal diretamente das narinas do paciente, com seringa de 20 ml sem rosca e sem agulha. A secreção é transferida para um frasco específico, contendo meio de transporte e é encaminhada ao laboratório (Anexo 1).

Este procedimento é indolor, mas pode causar algum desconforto, medo e ansiedade nas crianças, além de espirros e tosse.

Depois da coleta de secreção, esse material é encaminhado ao Laboratório de Virologia e analisado para identificação dos vírus.

No laboratório, até junho de 2011, as amostras foram analisadas utilizando-se o método de Imunofluorescência Indireta (IFI), cuja sensibilidade e especificidade permitiam a identificação dos seguintes vírus: Parainfluenza (PIV) 1, 2 e 3, Vírus Sincicial Respiratório (VSR) A e B, Adenovírus (AdV), Influenza A (FLU A) e Influenza B (FLU B) e Metapneumovírus humano (hMPV). Esse período foi designado como Fase I do estudo. Na Fase I havia também cultivo celular (CC) e PCR convencional, mas, devido a questões técnicas do laboratório, estas duas metodologias não foram aplicadas em todos os exames de todos os pacientes.

Após junho de 2011, o método empregado passou a ser PCR Multiplex, com ampliação do espectro de detecção dos vírus respiratórios, sendo eles: vírus Parainfluenza (PIV) 1,2,3,4, Vírus Sincicial Respiratório (VSR) A e B, Adenovírus (AdV), Influenza A (FLU A) e Influenza B (FLU B), Metapneumovírus humano (hMPV), Bocavírus 1,2,3,4, Coronavírus 229E/NL63, Coronavírus OC43, Enterovírus e Rinovírus Humano A, B, C. Esta foi designada Fase II do estudo.

3.4 População do Estudo

Todos os pacientes menores de 15 anos atendidos no ambulatório e na unidade de internação do STMO no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2013.

3.5 Critérios de Inclusão

a) Pacientes menores de 15 anos que apresentaram rinorreia, desde quatro semanas antes da internação, durante a permanência na unidade e no acompanhamento ambulatorial, até quatro meses após o transplante.

b) Pacientes submetidos ao TCTH alogênicas em acompanhamento na unidade de internação ou no ambulatório do STMO.

3.6 Critérios de Exclusão

a) Pacientes cujas amostras do aspirado nasofaríngeo não foram processadas por inadequação do material.

3.7 Variáveis do Estudo

A investigação de vírus respiratórios, através de IFI ou PCR Multiplex, foi posicionada como variável independente e a evolução, isto é, a presença de vírus nas amostras, como variável dependente.

3.8 Registro e Gerenciamento dos Dados

Todos os dados foram coletados e registrados pela pesquisadora, organizados em planilha eletrônica e submetidos à estatística descritiva, visando atendimento dos objetivos estabelecidos.

3.9 Análise Estatística

Através de estatística descritiva, com medidas de tendência central e dispersão para as variáveis contínuas e frequências absoluta e relativa para as variáveis categóricas. Estatística inferencial de acordo com os grupos de estudo e objetivos da pesquisa, utilizando Teste Exato de Fisher e Teste Qui-quadrado de Pearson com correção de Yates, com nível de significância de 5%.

3.10 Ética em Pesquisa

O projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição, para avaliação e parecer, considerando-se a Resolução CNS 466/2012, sobre pesquisa envolvendo seres humanos e aprovado sob número - CAAE: 20203913.4.0000.0096, com dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.11 Monitorização da Pesquisa

Ausência de riscos diretos aos sujeitos participantes da pesquisa.

Todos os aspectos éticos foram mantidos, como o anonimato e sigilo das informações, garantindo a não identificação dos sujeitos de pesquisa.

As informações coletadas e os resultados de exames ficarão em posse da pesquisadora e de seu orientador e serão arquivados impressos em fichários e em material eletrônico (pen-drive) por um período de cinco anos.

4 RESULTADOS

Entre janeiro de 2004 e dezembro de 2013 foram submetidas ao TCTH 419 crianças (pacientes) menores de 15 anos. Duzentas e vinte e sete (54,2%) crianças apresentaram secreção nasal e tiveram amostras coletadas para pesquisa de vírus respiratórios e 192 (45,8%) crianças nunca apresentaram, mas permaneceram como grupo de comparação.

Foram excluídas 32 (14,1%) crianças do grupo que apresentou secreção e teve amostras coletadas, porque havia material insuficiente nas amostras para pesquisa de vírus respiratórios e por dificuldades técnicas no laboratório para realização dos exames. Resultaram, portanto, 195 crianças, como amostra final, sendo 87 (44,6%) crianças com amostras positivas para vírus respiratórios e 108 (55,4%) crianças com todas as amostras negativas (Figura 1).

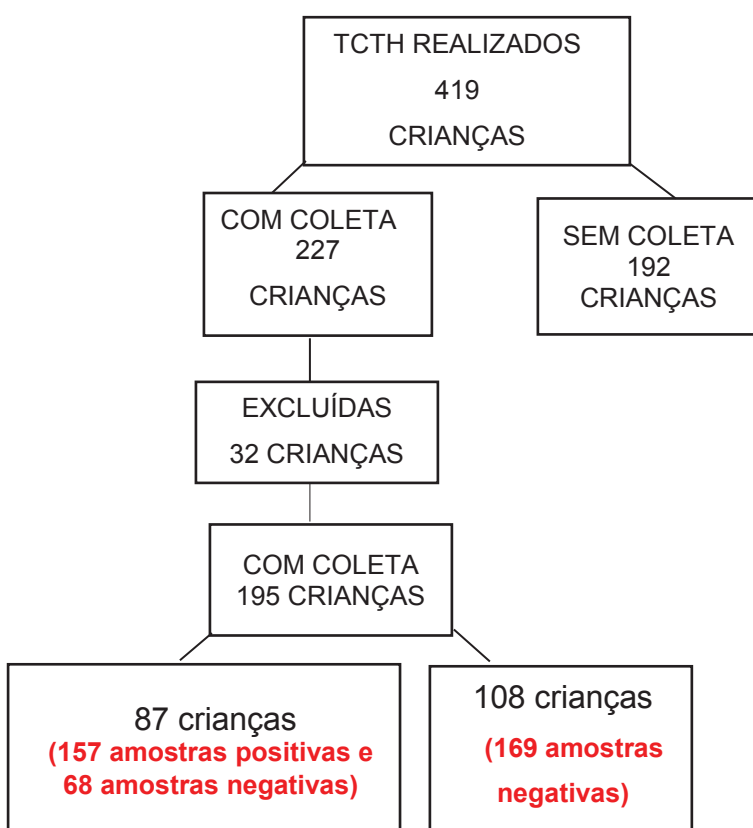


FIGURA 1 - ESQUEMA REPRESENTATIVO DO NÚMERO DE PACIENTES ENVOLVIDOS.
FONTE: STMO-HC-UFPR.

Foram coletadas 225 amostras dos 87 pacientes. A média de coletas para esses pacientes foi de 2,6 amostras coletadas/paciente.

Neste grupo de 87 pacientes, 39,1% (34 pacientes) tiveram apenas uma amostra coletada e positiva. Para 25,3% (22 pacientes) foram coletadas duas amostras por paciente, sendo que algumas dessas amostras foram positivas e outras negativas. Da mesma forma, para 9,2% (8 pacientes) houve três amostras por paciente, para 10,3% (9 pacientes) 4 amostras coletadas, 8,0% (7 pacientes) tiveram 5 amostras coletadas, com resultados positivos e negativos, 3,4% (3 pacientes) tiveram 6 amostras, 1,2% (1 paciente) com 7 amostras, para 2,3% (2 pacientes) houve 8 amostras coletadas e para 1,2% (1 paciente) foram coletadas 11 amostras, devido à persistência dos sintomas, de modo particular a rinorreia, mas com resultados positivos intercalados a alguns resultados negativos, justificando então as 225 amostras coletadas (Apêndice 2).

Em relação à distribuição dos vírus por ano, para 1,2% (1 paciente) com resultados positivos, por exemplo, PIV foi detectado em amostras coletadas em três datas diferentes e VSR em outra data. Outro paciente apresentou uma coleta positiva para VSR em dezembro de 2012 e outra coleta, para o mesmo vírus, em janeiro de 2013. Outro paciente ainda, apresentou hMPV em abril e novamente em amostra de junho, PIV em maio e HBoV em julho de 2013 (Figura 2).

Para os 108 pacientes com ausência de vírus foram coletadas 169 amostras. A média de amostras coletadas para este grupo foi de 1,6 amostras/paciente.

Para 63% (68 pacientes) houve apenas uma amostra coletada, com resultado negativo. Devido à ausência de sintomas (rinorreia) durante seu acompanhamento não houve necessidade de novas coletas para estes pacientes. Entretanto, para 23,1% (25 pacientes) foram coletadas duas amostras e os resultados foram negativos. Para 9,3% (10 pacientes) 3 amostras coletadas, para 3,7% (4 pacientes) houve 4 amostras coletadas e para 0,9% (1 paciente) houve cinco amostras coletadas, mas todos os resultados foram sempre negativos para vírus respiratórios.

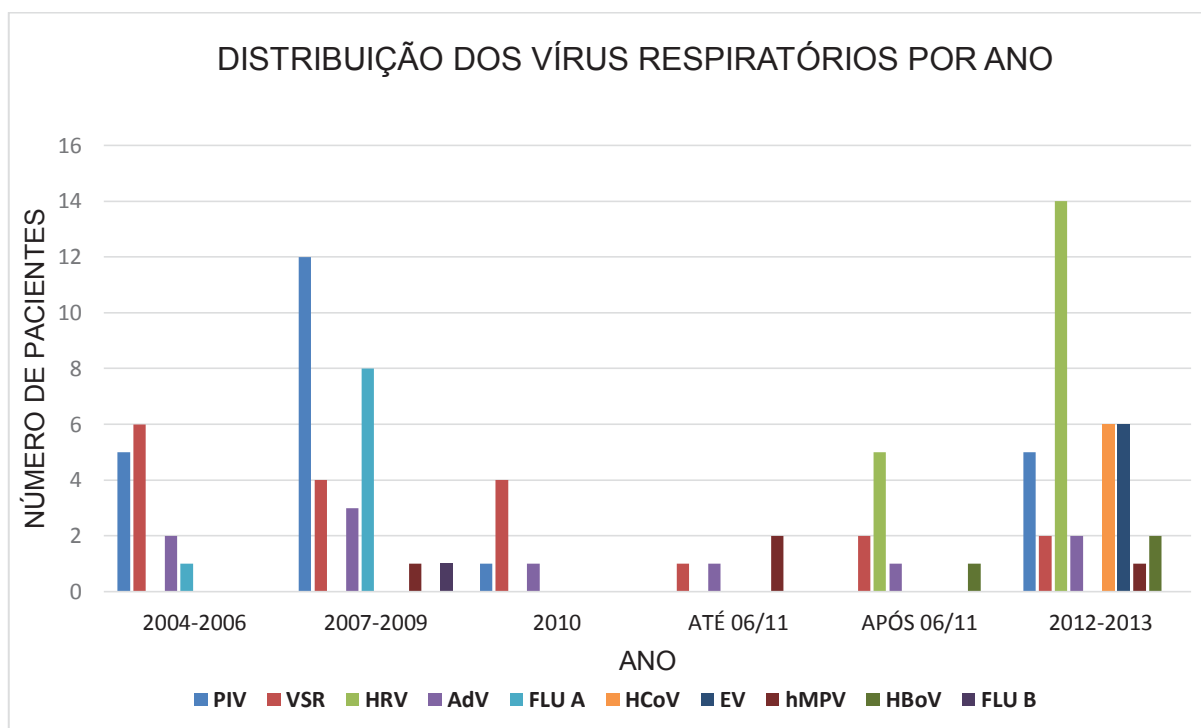


FIGURA 2: DISTRIBUIÇÃO DOS VÍRUS RESPIRATÓRIOS POR ANO.

NOTA: PIV: Vírus Parainfluenza, VSR: Vírus Sincicial Respiratório, HRV: Rinovírus Humano, AdV: Adenovírus, FLU A: Influenza A, HCoV: Coronavírus, EV: Enterovírus, hMPV: Metapneumovírus Humano, HBoV: Bocavírus, FLU B: Influenza B.

A Figura 3 mostra o número de pacientes com vírus respiratórios (87) em relação ao total de pacientes transplantados (419), entre 2004 e 2013. Houve seis pacientes com amostras positivas em datas diferentes. Por exemplo, um paciente com detecção de HRV em amostra coletada em 2012 e EV em 2013. Outro paciente apresentou hMPV em amostra coletada antes de junho de 2011 e, posteriormente, HRV em amostras coletadas após junho de 2011.

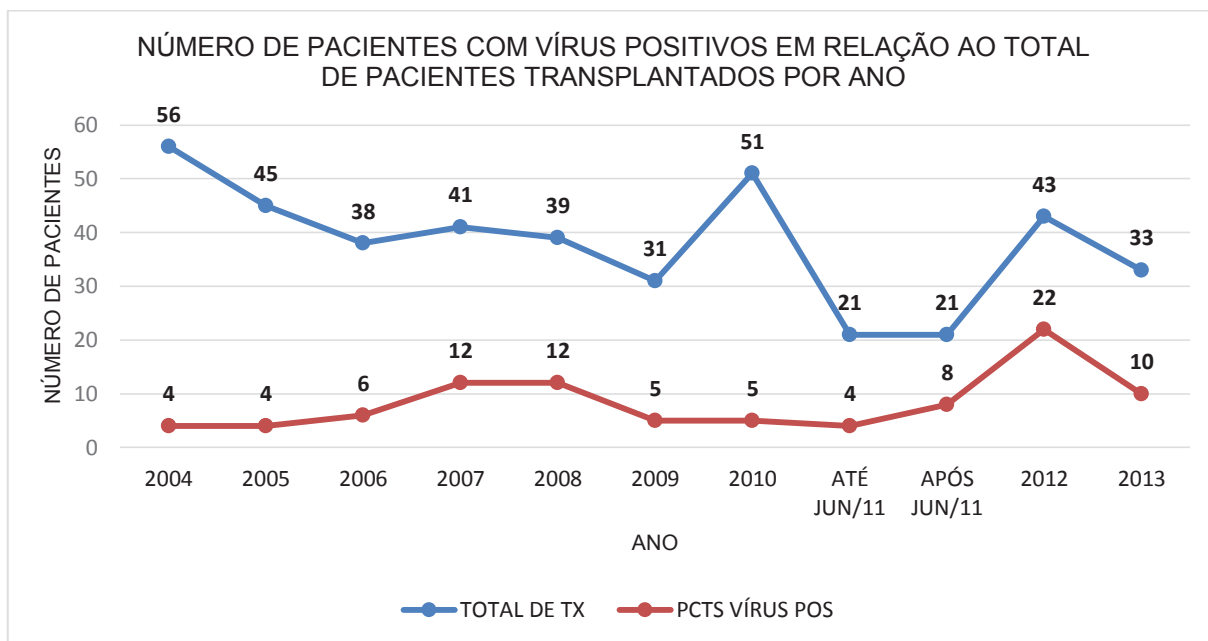


FIGURA 3: NÚMERO DE PACIENTES COM VÍRUS POSITIVOS EM RELAÇÃO AO TOTAL DE PACIENTES TRANSPLANTADOS POR ANO.

NOTA: TOTAL DE TX: Total de Pacientes submetidos ao Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas, PCTS VÍRUS POS: Pacientes com Vírus Positivos nas Amostras Coletadas.

As coinfeções, ou seja, a presença de dois ou três vírus respiratórios na mesma amostra, apareceram nas amostras coletadas de 11 pacientes (12,6%). Assim, houve cinco pacientes (5,7%) com associação de PIV e outros vírus e seis pacientes (6,9%) com HRV associado a outros vírus (Tabela 1).

TABELA 1 - NÚMERO DE PACIENTES COM PRESENÇA DE COINFECÇÕES

COINFECÇÃO	Nº PCTS (11)
PIV + AdV	1
PIV + VSR	3
PIV + EV	1
VSR +HRV *	1
EV + HRV	
AdV +HRV	2
hMPV + HRV	1
HCoV + HRV **	
HBoV + HRV	1
HCoV+HBoV+HRV	
EV + HRV ***	1
HRV + EV + VSR	
TOTAL	11

FONTE: O autor (2017).

NOTA: PCTS: pacientes, PIV+ AdV: Parainfluenza+Adenovírus, PIV+VSR: Parainfluenza+Vírus Sincicial Respiratório, PIV+EV: Parainfluenza+Enterovírus, VSR+HRV: Vírus Sincicial Respiratório+Rinovírus humano, AdV+HRV: Adenovírus+Rinovírus, HCoV+HRV: Coronavírus+Rinovírus, HBoV+HRV: Bocavírus+Rinovírus, HCoV+HBoV+HRV: Coronavírus+Bocavírus+Rinovírus, EV+HRV: Enterovírus+Rinovírus Humano, HRV+EV+VSR: Rinovírus+Enterovírus+Vírus Sincicial Respiratório. *: VSR+HRV detectado duas vezes em datas diferentes para o mesmo paciente, **: HCoV+HRV detectado três vezes em datas diferentes para o mesmo paciente, ***: EV+HRV detectado duas vezes em datas diferentes para o mesmo paciente.

As doenças que levaram os pacientes ao TCTH, comparando os grupos de pacientes com e sem amostras coletadas, estão representadas na Tabela 2. Não houve diferença estatística entre os grupos.

TABELA 2 - COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM COLETAS DE AMOSTRAS EM RELAÇÃO ÀS DOENÇAS QUE LEVARAM OS PACIENTES AO TCTH

DOENÇA	PACIENTES COM COLETAS (%)	PACIENTES SEM COLETAS (%)
Falência Medular	68 (34,9)	97 (50,5)
Leucemias Agudas	45 (23,0)	43 (22,4)
Outras Leucemias	15 (7,7)	14 (7,3)
SCID+SWA	36 (18,5)	15 (7,8)
ODHH	31 (15,9)	23 (12,0)
TOTAL	195 (100)	192 (100)

FONTE: O autor (2017).

NOTA: SCID+SWA: Síndrome da Imunodeficiência Combinada Grave+Síndrome de Wiskott Aldrich, ODHH: Outras Doenças Hematológicas e Hereditárias. Teste Estatístico: Qui-Quadrado de Pearson ($p=0,04$).

No grupo da Falência Medular foram incluídos apenas pacientes com Anemia Aplástica Severa e pacientes com Anemia de Fanconi. Entre as Leucemias Agudas: Leucemia Mieloide Aguda e Leucemia Linfóide Aguda. O grupo das Outras Leucemias incluiu: Leucemia Mieloide Crônica, Leucemia Bifenotípica, Leucemia Mielomonocítica Juvenil, Mielodisplasia, Mielofibrose e os Linfomas. SCID+SWA: todos os pacientes portadores de Síndrome da Imunodeficiência Combinada Grave+Síndrome de Wiskott Aldrich. No grupo de Outras Doenças Hematológicas e Hereditárias foram incluídos os pacientes portadores de todas as outras doenças: Mucopolissacaridose, Adrenoleucodistrofia, Leucodistrofia metacromática, Síndrome de Kostman, Síndrome de Chediak-Higashi, Síndrome de Blackfan Diamond, Linfocitose hemofagocítica, Histiocitose de Células de Langerhans, Osteopetrose, Doença Granulomatosa Crônica, Disceratose Congênita, Anemia Falciforme, Anemia Diseritropoética, Púrpura Amegacariocítica, Talassemia.

A relação das características demográficas e clínicas dos pacientes submetidos ao TCTH, comparando o grupo de pacientes com amostras coletadas (195 pacientes) ao grupo de pacientes sem coleta de amostras (192 pacientes), evidencia que não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao sexo ($p=0,44$), ao tipo de transplante ($p=0,17$), à fonte de células-tronco hematopoéticas ($p=0,30$), condicionamento pré-transplante ($p=0,26$) e imunoprofilaxia ($p=0,46$), entre os dois grupos. Foram excluídos 3 pacientes (1,5%) do grupo dos pacientes com

coletas e um paciente (0,5%) do grupo de pacientes sem coletas que não receberam condicionamento pré-transplante (Tabela 3).

TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS PACIENTES COM E SEM AMOSTRAS COLETADAS PARA PESQUISA DE VÍRUS RESPIRATÓRIOS

VARIÁVEIS		195 PCTS COM COLETAS (%)	192 PCTS SEM COLETAS (%)
IDADE (anos)		7,13 (0,58-14,9)	9,04 (0,19-14,9)
SEXO	Masculino	135 (69,2)	125 (65,1)
	Feminino	60 (30,8)	67 (34,9)
TIPO DE TRANSPLANTE			
	Aparentado	69 (35,4)	85 (44,3)
	Não Aparentado	118 (60,5)	102 (53,1)
	Haploidêntico	8 (4,1)	5 (2,6)
FONTE DE CÉLULAS			
	Medula Óssea	126 (64,6)	132 (68,8)
	Sangue de Cordão	66 (33,9)	55 (28,6)
	Sangue Periférico	1 (0,5)	5 (2,6)
	MO+SC	2 (1,0)	0
CONDICIONAMENTO			
	Mieloablativo	139 (71,3)	128 (66,7)
	Não Mieloablativo	15 (7,7)	12 (6,3)
	Intensidade Reduzida	38 (19,5)	51 (26,5)
IMUNOPROFILAXIA			
	Ciclosporina	5 (2,6)	7 (3,7)
	Ciclosporina+Methotrexate	132 (67,7)	131 (68,2)
	Ciclosporina+Corticoide	41 (21,0)	45 (23,4)
	Outra	17 (8,7)	9 (4,7)
TOTAL PACIENTES		195 (100)	192 (100)

FONTE: O autor (2017).

NOTA: PCTS: Pacientes, MO+SC: Medula Óssea+Sangue de Cordão Umbilical e Placentário.

Em relação às complicações apresentadas pelos pacientes após o transplante, houve significância estatística quando comparados os grupos de pacientes com coletas de amostras e sem coletas de amostras, quanto à falha do enxerto ($p=0,002$), presença de Citomegalovírus (CMV) ($p=0,0004$), detecção de Herpes Vírus Humano tipo 6 (HHV6) ($p=0,01$) e poliomavírus na urina ($p=0,02$). Para as demais complicações não houve diferença estatisticamente significativa (Tabela 4).

TABELA 4 - COMPLICAÇÕES APRESENTADAS PELOS PACIENTES COM E SEM COLETAS DE AMOSTRAS PARA PESQUISA DE VÍRUS RESPIRATÓRIOS

COMPLICAÇÕES	195 PCTS COM COLETA (%)	192 PCTS SEM COLETA (%)	<i>p</i>
Recup. Autóloga	9 (2,2)	3 (1,1)	0,15
Falha do Enxerto	34 (8,2)	15 (5,6)	0,002
Rejeição do Enxerto	14 (3,4)	6 (2,2)	0,16
Recidiva de Doença	16 (3,8)	12 (4,5)	0,72
CMV	98 (23,5)	62 (23,1)	0,0004
EBV	36 (8,6)	26 (9,7)	0,23
HHV6	16 (3,8)	4 (1,5)	0,01
Herpes (simplex/zoster)	43 (10,3)	36 (13,4)	0,49
Adenovírus no sangue	5 (1,2)	2 (0,7)	0,45
Adenovírus na urina	7 (1,7)	2 (0,7)	0,18
Poliomavírus	15 (3,6)	4 (1,5)	0,02
Infecção Fúngica	56 (13,4)	27 (10,0)	0,93
Infecção Bacteriana	68 (16,3)	70 (26,0)	0,23

FONTE: O autor (2017).

NOTA: PCTS: Pacientes, Recup. Autóloga: Recuperação Autóloga, CMV: Citomegalovírus, EBV: Epstein Barr Vírus, HHV6: Herpes Vírus Humano Tipo 6. Teste Estatístico: Teste Exato de Fisher.

Ressalta-se que um mesmo paciente pode ter apresentado mais de uma complicação em um mesmo período de tempo, como por exemplo, infecção bacteriana e infecção fúngica ou presença de CMV e Herpes zoster na mesma data ou em datas muito próximas. Citomegalovírus foi detectado através de antigenemia coletada, semanalmente, a partir da pega do enxerto. Complicações como EBV, HHV6 e infecção fúngica, por exemplo, foram identificadas ou confirmadas através de PCR's virais, exames de imagens e biopsias de pele ou outros órgãos.

Considerando os óbitos ocorridos entre os pacientes cujas amostras foram coletadas (195) e os que nunca tiveram amostras coletadas (192), 20,7% (80 pacientes) foram a óbito do dia do transplante até quatro meses após o procedimento. Houve diferença estatística quando comparada recidiva de doença, como causa de óbito para os dois grupos ($p=0,01$).

As infecções foram a causa mais frequente de óbito. No grupo de pacientes sem amostras coletadas, 20,0% (7 pacientes) dos óbitos ocorreram por infecção bacteriana e 5,7% (2 pacientes) por infecção fúngica. Infecção viral não respiratória foi a causa de óbito para 8,6% (3 pacientes), sendo que um desses pacientes apresentou cistite hemorrágica causada pelo poliomavírus, além de CMV no sangue e em líquido peritoneal e HHV6 no sangue. Outro desses pacientes teve adenovirose disseminada como causa de óbito sem, contudo, apresentar secreção nasal ou suspeita de infecção viral respiratória. Outra paciente ainda, apresentou perfuração intestinal pelo EBV, como evento final. As causas descritas como “OUTRAS” foram hemorragia e falência múltipla de órgãos (Tabela 5).

TABELA 5 - COMPARAÇÃO DAS CAUSAS DE ÓBITO ATÉ 4 MESES PÓS-TCTH ENTRE OS PACIENTES COM E OS PACIENTES SEM COLETAS DE AMOSTRAS PARA PESQUISA DE VÍRUS RESPIRATÓRIOS

CAUSA DE ÓBITO	195 PCTS COM COLETA (%)	192 PCTS SEM COLETA (%)	<i>p</i>
FALHA/REJ ENXERTO	19 (42,2)	12 (34,3)	0,96
RECIDIVA DE DOENÇA	3 (6,7)	1 (2,9)	0,01
INFECÇÃO	16 (35,5)	12 (34,3)	0,73
DECH	4 (8,9)	3 (8,5)	0,18
OUTRAS	3 (6,7)	7 (20,0)	0,67
TOTAL	45 (100)	35 (100)	-

FONTE: O autor (2017).

NOTA: PCTS: Pacientes, REJ ENXERTO: Rejeição do Enxerto, DECH: Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro.

Na comparação entre os pacientes com resultados positivos e negativos para vírus respiratórios (195 pacientes), 44,6% (87 pacientes) tiveram resultados positivos nas amostras e 55,4% (108 pacientes) apenas resultados negativos em todas as amostras coletadas.

As características demográficas e clínicas do transplante, para os pacientes com presença e ausência de vírus respiratórios, nas amostras coletadas estão demonstradas na Tabela 6.

Ressalta-se que a mediana de idade para o grupo de 87 pacientes foi de 6,84 (0,58-14,7) anos. No grupo de 108 pacientes, a mediana de idade foi de 7,30 (0,65-14,9) anos, sem diferença significativa entre os grupos ($p=0,93$; teste de Mann-Whitney).

Em relação às doenças que levaram os pacientes ao transplante, houve diferença significativa, somente quando comparados o grupo das leucemias agudas e o grupo de pacientes com SCID+SWA ($p<0,001$).

Houve diferença estatisticamente significativa, quando comparados os três tipos de condicionamento, isto é, mieloblatoivo, não mieloablatoivo e de intensidade reduzida ($p=0,002$). Houve também diferença estatisticamente significativa quando comparados o condicionamento não mieloablatoivo e o de intensidade reduzida ($p=0,001$) e quando comparados o condicionamento mieloablatoivo e o condicionamento de intensidade reduzida ($p=0,01$). Foram excluídos um paciente (1,1%) e dois pacientes (1,9%) que não receberam condicionamento pré-transplante.

Em relação ao tipo de transplante, houve diferença estatística ($p=0,03$) quando comparados os três tipos de transplante: aparentado, não aparentado e haploidêntico.

TABELA 6 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS PACIENTES COM PRESENÇA E AUSÊNCIA DE VÍRUS RESPIRATÓRIOS NAS AMOSTRAS

VARIÁVEIS	87 PCTS POS (%)	108 PCTS NEG (%)	p
IDADE (anos)	6,84 (0,58-14,7)	7,30 (0,65-14,9)	0,93
SEXO			
M	61 (70,1)	74 (68,5)	0,93
F	26 (29,9)	34 (31,5)	
DOENÇA			
FM	30 (34,5)	38 (35,2)	<0,001 entre LA e SCID+SWA
LA	15 (17,2)	9 (8,3)	
OL	6 (7,0)	13 (12,0)	
SCID+SWA	23 (26,4)	18 (16,7)	
ODHH	13 (14,9)		
TIPO DE TX			
AP	24 (27,6)	45 (41,6)	0,03
NAP	61 (70,1)	57 (52,8)	
HAPLO	2 (2,3)	6 (5,6)	
FONTE CTH			
MO	59 (67,8)	67 (62,0)	0,66 entre MO e SCUP
SCUP	28 (32,2)	38 (35,2)	
SP	0	1 (0,9)	
MO+SCUP	0	2 (1,9)	
CONDICIONAMENTO			
MA	66 (76,0)	73 (67,6)	0,002 entre MA, NMA e IR 0,001 entre MA e NMA 0,01 entre MA e IR
NMA	11 (12,6)	4 (3,7)	
IR	9 (10,3)	29 (26,8)	
IMUNOPROFILAXIA			
CSA	1 (1,1)	4 (3,7)	0,72 entre CSA+MTX e OUTRA
CSA+MTX	60 (69,0)	72 (66,7)	
CSA+CTC	17 (19,5)	24 (22,2)	
OUTRA	9 (10,4)	8 (7,4)	

NOTA: PCTS POS: Pacientes com Amostras Positivas, PCTS NEG: Pacientes com Amostras Negativas, M: Masculino, F: Feminino, FM: Falência Medular, LA: Leucemias Agudas, OL: Outras Leucemias, SCID+SWA: Síndrome da Imunodeficiência Combinada Grave+Síndrome de Wiskott Aldrich, ODHH: Outras Doenças Hematológicas e Hereditárias, TIPO DE TX: Tipo de Transplante, AP: Aparentado, NAP: Não Aparentado, HAPLO: Haploidêntico, FONTE DE CTH: Fonte de Células Tronco-Hematopoéticas, MO: Medula Óssea, SCUP: Sangue de Cordão Umbilical e Placentário, SP: Sangue Periférico, MA: Mieloablativo, NMA: Não Mieloablativo, IR: Intensidade Reduzida, CSA: Ciclosporina, MTX: Methotrexate, CTC: Corticoide.

Para 78,1% (68 pacientes), ou seja, a maioria dos pacientes, houve detecção de vírus respiratórios logo na primeira amostra coletada. Apesar disso, sempre que ocorreu persistência da rinorreia ou quando existiu a necessidade de saber se o vírus havia sido erradicado, novas amostras foram coletadas para esses pacientes. Para 11,5% (10 pacientes) houve resultado negativo na primeira amostra coletada e o resultado positivo apareceu a partir da segunda amostra. Para 9,2% (8 pacientes) houve duas amostras negativas e apenas a partir da terceira amostra o resultado foi positivo e um paciente (1,1%) apresentou resultado positivo apenas a partir da quarta amostra coletada.

Para 39,1% (34 pacientes) apenas uma amostra foi coletada e com resultado positivo. Para 25,3% (22 pacientes) foram coletadas 2 amostras por paciente, intercalando resultados positivos e negativos. Da mesma forma, para 9,2% (8 pacientes) houve coleta de 3 amostras/paciente. Nove pacientes (10,3%) tiveram coleta de 4 amostras/paciente. Para 8,1% (7 pacientes) foram coletadas 5 amostras/paciente, para 3,5% (3 pacientes) foram coletadas 6 amostras, para 1,1% (1 paciente) houve 7 amostras coletadas por paciente e para 2,3% (2 pacientes) foram coletadas 8 amostras por paciente. Entretanto, para um paciente (1,1%) foram coletadas 11 amostras, com resultados intercalados entre positivos e negativos (Apêndice 2).

Nos pacientes cujas amostras coletadas foram positivas, independentemente do número de amostras, 62,1% (54 pacientes) tiveram apenas uma amostra positiva, 21,8% (19 pacientes) tiveram duas amostras positivas e 16,1% (14 pacientes) tiveram três ou mais amostras positivas. Da mesma forma, para os 108 pacientes com amostras negativas, 53,7% (58 pacientes) tiveram apenas uma amostra negativa, 26,9% (29 pacientes) tiveram duas amostras e 19,4% (21 pacientes) tiveram três ou mais amostras negativas para vírus respiratórios (Figura 4).

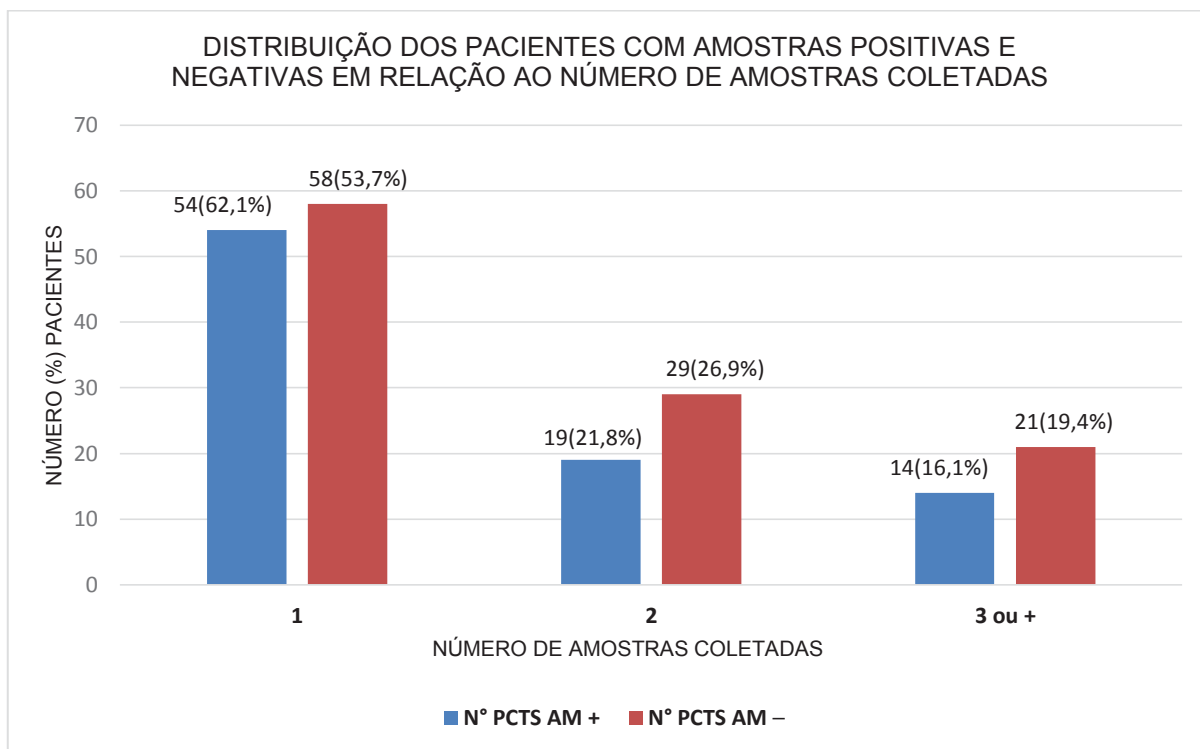


FIGURA 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM AMOSTRAS POSITIVAS E NEGATIVAS EM RELAÇÃO AO NÚMERO DE AMOSTRAS COLETADAS.

NOTA: N° PCTS AM +: Número de Pacientes com Amostras Positivas, N° PCTS AM -: Número de Pacientes com Amostras Negativas.

Para 5,8% (5 pacientes) do grupo com amostras positivas e 15,7% (17 pacientes) do grupo com amostras negativas, as amostras foram coletadas durante o condicionamento pré-transplante. Mas, a maioria das coletas, porém, ocorreu nas primeiras quatro semanas após o transplante, ou seja 42,5% (37 pacientes) no grupo com amostras positivas e 39,8% (43 pacientes) no grupo com amostras negativas. Em ambos os períodos o paciente encontra-se hospitalizado. Não houve diferença significativa entre os grupos de pacientes com amostras positivas e negativas em relação ao período do transplante (Figura 5).

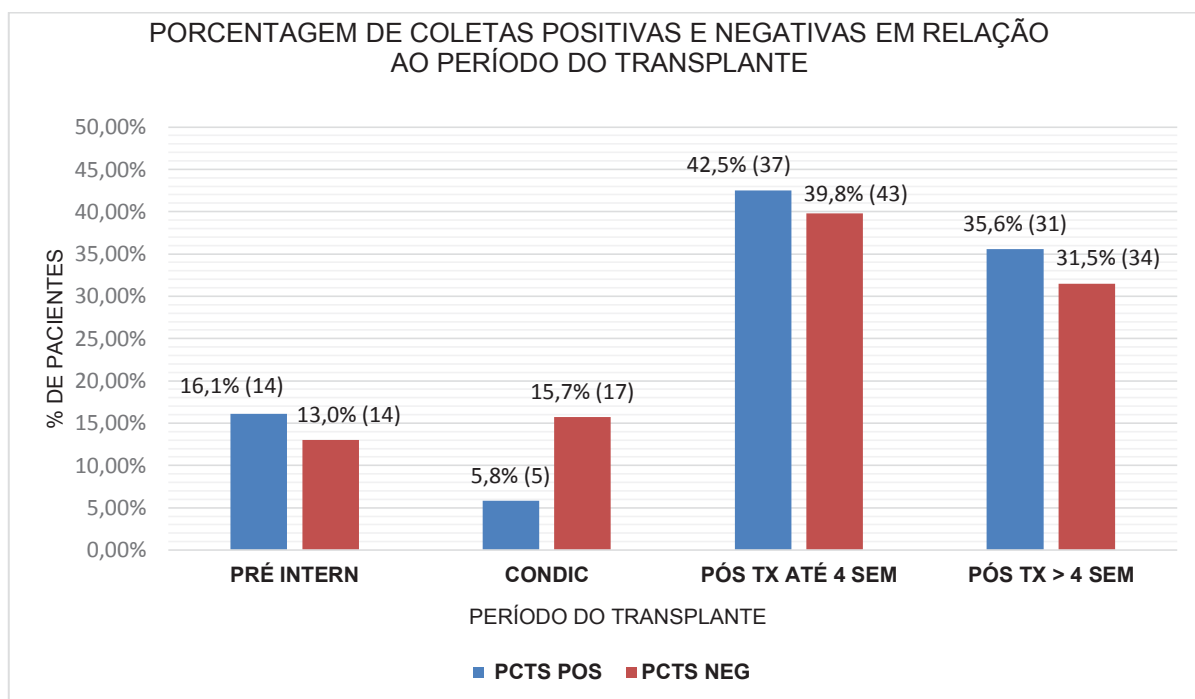


FIGURA 5 – PORCENTAGEM DE COLETAS POSITIVAS E NEGATIVAS EM RELAÇÃO AO PERÍODO DO TRANSPLANTE.

NOTA: PRÉ INT: Pré Internamento, COND: Condicionamento, PÓS-TX 4 SEM: Pós-Transplante até 4 semanas, PÓS-TX > 4 SEM: Pós-Transplante após 4 semanas, PCTS POS: Porcentagem de Pacientes com Amostras Positivas, PCTS NEG: Porcentagem de Pacientes com Amostras Negativas.

Para os 87 pacientes com amostras positivas, houve predominância de amostras coletadas e positivas nos meses do outono, sendo 33,4% (29 pacientes) e no inverno, sendo 31,0% (27 pacientes). Menor número de amostras positivas nos meses de verão, 9,2% (8 pacientes) e na primavera 26,4% (23 pacientes).

No grupo dos 108 pacientes com amostras coletadas e negativas para vírus, a maioria das coletas ocorreu nos meses de inverno, sendo 28,7% (31 pacientes) e no outono 27,8% (30 pacientes). Na primavera houve 18,5% (20 pacientes) e no verão, 25,0% (27 pacientes). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com presença e ausência de vírus, em relação às estações do ano (Figura 6).

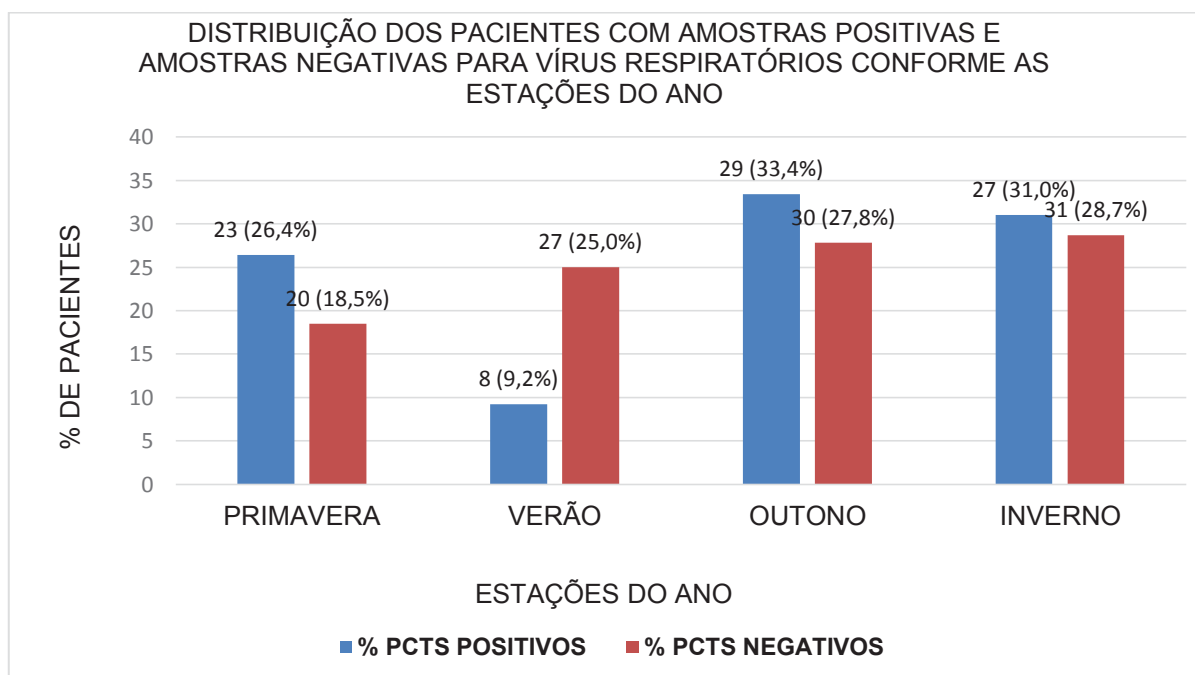


FIGURA 6 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM AMOSTRAS POSITIVAS E AMOSTRAS NEGATIVAS PARA VÍRUS RESPIRATÓRIOS CONFORME AS ESTAÇÕES DO ANO.

NOTA: % PCTS POSITIVOS: Porcentagem de Pacientes com Vírus Positivos nas Amostras Coletadas, % PCTS NEGATIVOS: Porcentagem de Pacientes com Vírus Negativos nas Amostras Coletadas.

Para 78,2% (68 pacientes), isto é, a maioria dos pacientes, houve detecção de vírus logo na primeira amostra coletada. Porém, para 1,1% (um paciente) apenas a partir da quarta amostra foram detectados vírus na amostra coletada. No grupo dos vírus positivos, 75,9% (66 pacientes) apresentaram apenas um único vírus nas amostras, 13,8% (12 pacientes) tiveram detecção de dois vírus diferentes na mesma amostra coletada, 8,0% (7 pacientes) tiveram três ou mais vírus diferentes na mesma amostra e 31,0% (27 pacientes) apresentaram o mesmo vírus, mais de uma vez, nas amostras (Tabela 7).

TABELA 7 - AMOSTRAS COLETADAS ATÉ DETECÇÃO DOS VÍRUS RESPIRATÓRIOS E APRESENTAÇÃO DOS VÍRUS PARA OS PACIENTES COM AMOSTRAS POSITIVAS

VARIÁVEIS	PCTS POS (%)
N° AMOSTRAS ATÉ DETECÇÃO VÍRUS	
1	68 (78,2)
2	10 (11,5)
3	8 (9,2)
4	1 (1,1)
N° VÍRUS DETECTADOS	
1 VÍRUS	66 (75,9)
2 VÍRUS ≠	12 (13,8)
≥ 3 VÍRUS ≠	7 (8,0)
MESMO VÍRUS +1X	27 (31,0)

FONTE: O autor (2017).

NOTA: PCTS POS: Pacientes com Amostras Positivas para Vírus, 1 VÍRUS: 1 único vírus nas amostras, 2 VÍRUS ≠: 2 vírus diferentes na mesma amostra, ≥ 3 VÍRUS ≠: Presença de 3 ou mais vírus diferentes na mesma amostra, MESMO VÍRUS +1X: mesmo vírus detectado mais de uma vez nas amostras coletadas em datas diferentes.

Não houve diferença estatisticamente significativa quando comparadas as complicações pós-TCTH para os grupos com amostras positivas e amostras negativas para vírus respiratórios (Tabela 8).

TABELA 8 - RELAÇÃO DAS COMPLICAÇÕES APRESENTADAS PELOS PACIENTES COM PRESENÇA E COM AUSÊNCIA DE VÍRUS NAS AMOSTRAS

COMPLICAÇÕES	87 PCTS	108 PCTS	p
	POS (%)	NEG (%)	
REC. AUTÓLOGA	5 (2,4)	4 (1,7)	0,73
FALHA PEGA	18 (8,8)	16 (6,8)	0,14
REJEIÇÃO ENXERTO	8 (4,0)	6 (2,5)	0,68
RECIDIVA DE DOENÇA	6 (3,0)	10 (4,2)	0,51
CMV (antigenemia)	47 (23,2)	51 (21,6)	0,42
EBV	15 (7,4)	21 (9,0)	0,83
HHV6	6 (3,0)	10 (4,2)	0,73
HERPES (simplex/zoster)	18 (8,8)	25 (10,6)	0,81
ADENOVÍRUS NO SANGUE	4 (2,0)	1 (0,4)	0,24
ADENOVÍRUS NA URINA	2 (1,0)	5 (2,1)	0,61
POLIOMAVÍRUS	7 (3,4)	8 (3,4)	0,91
INFECÇÃO FÚNGICA	27 (13,3)	29 (12,3)	0,89
INFECÇÃO BACTERIANA	33 (16,2)	35 (14,8)	0,82
OUTRAS INFECÇÕES	7 (3,5)	15 (6,4)	0,46

FONTE: O autor (2017).

NOTA: PCTS POS: Pacientes com Amostras Positivas para Vírus, PCTS NEG: Pacientes com Amostras Negativas para Vírus, RECUP. AUTÓLOGA: Recuperação Autóloga, CMV: Citomegalovírus, EBV: Epstein Barr Vírus, HHV6: Herpes Vírus Humano tipo 6. Teste Estatístico: Teste Exato de Fisher.

No grupo dos 87 pacientes com vírus positivos, 23,0% (20 pacientes) foram a óbito nos primeiros quatro meses após o transplante e no grupo dos 108 pacientes sem vírus nas amostras, 23,0% (25 pacientes) foram a óbito do dia zero até quatro meses após o TCTH.

Salienta-se que as infecções foram a principal causa de óbito entre esses pacientes. No grupo de pacientes com vírus positivos, três pacientes (15%) apresentaram pneumonite intersticial causada pelo VSR e um paciente (5%) pneumonite intersticial pelo AdV. Uma paciente (5%) teve como causa de óbito

pneumonia pelo H1N1 pdm, em 2009. Os outros pacientes apresentaram infecção bacteriana ou fúngica.

Ressalta-se que, no grupo dos pacientes sem vírus respiratórios, as infecções também foram a causa principal de óbito. Um paciente (0,9%) teve como causa de óbito encefalite por HHV6 e outro paciente (0,9%), pneumonite intersticial por toxoplasmose. Houve diferença estatisticamente significativa quando comparados os pacientes com vírus positivos e sem vírus respiratórios, em relação à recidiva de doença ($p=0,02$), como causa de óbito (Tabela 9).

TABELA 9 - CAUSAS DE ÓBITO ENTRE OS PACIENTES COM AMOSTRAS POSITIVAS E OS PACIENTES COM AMOSTRAS NEGATIVAS

CAUSAS DE ÓBITO	87 PCTS POS (%)	108 PCTS NEG (%)	<i>p</i>
FALHA/REJ. ENXERTO	8 (40)	11 (44)	0,76
RECID. DOENÇA	1 (5)	2 (8)	0,02
INFECÇÃO	7 (35)	9 (36)	0,62
DECH	2 (10)	2 (8)	0,09
OUTRAS	2 (10)	1 (4)	0,03
TOTAL	20 (100)	25 (100)	-

FONTE: O autor (2017).

NOTA: PCTS POS.: Pacientes com Amostras Positivas, PCTS NEG.: Pacientes com Amostras Negativas, REJ. ENXERTO: Rejeição do Enxerto, RECID. DOENÇA: Recidiva de Doença, DECH: Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro.

As causas relacionadas como “OUTRAS” são: hemorragia, falência renal, hepática e/ou cardíaca, morte súbita sem causa definida. No grupo dos pacientes com vírus, um óbito sem causa informada.

5 DISCUSSÃO

O TCTH é a única possibilidade de cura para muitos pacientes portadores de doenças malignas e não malignas. Muitas complicações decorrentes do procedimento acontecem em todas as fases do transplante. Entre elas estão as complicações infecciosas e as infecções virais respiratórias, que são motivo de grande preocupação.

Este estudo avaliou 387 crianças, menores de 15 anos, submetidas ao TCTH alogênicas, de janeiro de 2004 a dezembro de 2013, das quais 195 crianças apresentaram rinorreia, desde quatro semanas antes da internação para transplante, durante sua permanência na unidade de internação e depois, no acompanhamento ambulatorial, por cerca de quatro meses e 192 crianças nunca tiveram rinorreia, mas permaneceram como grupo de comparação.

Neste estudo, a presença de vírus respiratórios foi detectada em 87 (45%) crianças submetidas ao TCTH, que apresentaram rinorreia e tiveram amostras analisadas. A maioria dos pacientes deste grupo, ou seja, 70,1% (61 pacientes) era do sexo masculino. Uma das justificativas para este fato pode ser a ocorrência de doenças genéticas, como a Síndrome de Wiskott-Aldrich e a Imunodeficiência Combinada Grave (SCID), geralmente mais comuns no sexo masculino (Fernandes *et al.*, 2011).

Os transplantes alogênicos, doadores não aparentados e regimes de condicionamento mieloablativos, além do uso de esteroides como agentes imunossupressores, doença do enxerto contra hospedeiro e linfopenia persistente podem ser considerados fatores de risco para progressão das infecções virais respiratórias para o trato respiratório inferior (Boeckh, 2008; Álvarez *et al.*, 2012; Choi *et al.*, 2013; Kim *et al.*, 2014; Campbell *et al.*, 2015). Embora não tenha sido avaliada diretamente a progressão das infecções respiratórias ao trato respiratório inferior, todos os pacientes (100%) deste estudo foram submetidos ao transplante alogênico. Dos pacientes com vírus positivos nas amostras coletadas, 70,1% (61 pacientes) ao transplante não aparentado e 76% (66 pacientes) receberam condicionamento mieloablativo. Entretanto, de forma contrária à literatura, neste estudo, 69% (60 pacientes) receberam imunoprofilaxia com a combinação de ciclosporina e methotrexate e apenas 19,5% (17 pacientes) receberam imunoprofilaxia com ciclosporina e corticoide.

Alguns autores salientam o uso de sangue de cordão umbilical como fator de risco para AdV (Wolfrohm *et al.*, 2014) e para mortalidade relacionada ao VSR ou hMPV (Renaud *et al.*, 2013). Considerando-se o elevado número de crianças submetidas ao transplante por doenças não malignas (genéticas) e também por síndromes de falência medular e que os transplantes ocorrem, de modo geral, na infância, a utilização de sangue de cordão como fonte de células é uma característica do STMO-HC, com bons resultados. No presente estudo, contudo, 67,8% (59 pacientes) receberam medula óssea como fonte de CTH e apenas 32,2% (28 pacientes) receberam sangue de cordão umbilical, como fonte de células. Mas, vale ressaltar que houve três pacientes com pneumonite viral por VSR e um paciente apresentou pneumonite viral por AdV.

No presente estudo, dos pacientes com vírus positivos nas amostras coletadas, 16,1% (14 pacientes) tiveram detecção de vírus respiratórios em amostras coletadas no período pré-internamento. A maioria dos pacientes (37 pacientes=42,5%) apresentou sintomas respiratórios desde o dia do transplante até quatro semanas após realizado o procedimento. Contudo, 5,8% (5 pacientes) tiveram detecção de vírus respiratórios em amostras coletadas na fase do condicionamento pré-transplante. É importante frisar que nesses períodos, geralmente, os pacientes encontram-se hospitalizados. O estudo de Boeckh (2008) afirma que o VSR pode ocorrer em qualquer época pós-transplante, sendo mais comum quando os pacientes estão em acompanhamento ambulatorial e Geis *et al* (2013) indicam que a variedade de linhagens parece contribuir para sua habilidade frequente de causar reinfecção. Além disso, há recomendações específicas na literatura sobre a importância de aumentar a conscientização entre pacientes, cuidadores e equipe de saúde sobre o impacto desses vírus em pacientes imunocomprometidos. De acordo com as diretrizes internacionais de 2009 para prevenir complicações infecciosas em receptores de TCTH, a equipe de saúde com infecções sintomáticas do trato respiratório não deve trabalhar com pacientes imunossuprimidos. Estas infecções podem ser adquiridas nosocomialmente, portanto, a adesão rigorosa ao isolamento de contato, higiene das mãos e uso de máscaras e luvas, juntamente com precauções universais, devem ser observadas por todos os profissionais. Todos os envolvidos no manejo de pacientes imunocomprometidos, bem como os contatos familiares próximos devem ser

encorajados a receber vacinação contra a gripe (Tomblyn *et al.*, 2009; Chemaly, Shah e Boeckh, 2014).

Este estudo mostrou que, para a maioria dos pacientes (68=78,2%), houve detecção de vírus respiratórios já na 1ª coleta realizada. Em outros casos, contudo, houve detecção de vírus apenas a partir da 3ª ou 4ª amostras, comprovando a importância da investigação, frente aos sinais e persistência de manifestações virais respiratórias, a necessidade de medidas profiláticas de controle de infecção e o isolamento preventivo dos pacientes sintomáticos, bem como o adiamento do transplante sempre que possível, conforme aponta o estudo de Campbell *et al* (2015), que reforça a necessidade de postergar o transplante sempre que possível, quando há viroses respiratórias detectadas no período pré-transplante, especialmente se o paciente estiver sintomático, independentemente dos vírus em questão.

Nesse mesmo estudo, Campbell *et al* (2015) mostram também que, a mortalidade nos 100 primeiros dias do transplante entre os pacientes com HRV, foi maior do que para os pacientes não infectados e isso, possivelmente, deve-se ao fato de que a maioria dos pacientes com VSR e Influenza receberam tratamento antiviral e tiveram transplante atrasado, enquanto que os pacientes com HRV permaneceram positivos durante o condicionamento. No STMO-HC-UFPR, desde a pandemia de 2009, os pacientes candidatos ou submetidos ao TCTH, têm recebido, profilaticamente, Oseltamivir e Ribavirina oral diante dos primeiros sinais de infecção respiratória, o que pode, também, ter sido um dos fatores que contribuiu para diminuir a progressão da doença ao trato respiratório inferior, evitando as complicações pulmonares e, provavelmente, diminuído as taxas de mortalidade relacionadas a essas infecções neste Serviço. Para os demais vírus, contudo, os cuidados de suporte continuam sendo a base do tratamento e restringem-se ao uso de medicamentos para aliviar os sintomas. Antibióticos têm sido prescritos e utilizados na suspeita de infecções bacterianas oportunistas, especialmente entre os imunossuprimidos como ocorre também no STMO-HC-UFPR.

Nosso estudo mostrou a associação do HRV com EV, AdV, VSR, HCoV e HBoV, para diferentes pacientes, mas não foram confirmados casos de pneumonia associada com esses vírus. De qualquer forma, não podem ser desconsiderados, posto que o conhecimento clínico e epidemiológico desses vírus desempenha importante papel no desenvolvimento de estratégias capazes de evitar os surtos de

infecção respiratória com desfecho fatal no cenário do TCTH. Além disso, um paciente do nosso estudo apresentou codeteção entre HRV+HCoV em três amostras em datas diferentes, em outra ocasião esse mesmo paciente teve detectado HRV+HBoV e ainda outra amostra com detecção de HRV+HCoV+HBoV. O estudo de Boeck (2008) indica que HRV e HCoV causam, de modo geral, doenças do trato respiratório superior e que, embora possa ocorrer pneumonia causada por esses vírus, é difícil determinar sua real implicação, devido à presença de copatógenos. Berry, Gamielien e Fielding (2015) apontam altas taxas de coinfeções associando HCoV a outras viroses respiratórias que incluem EV, HRV e PIV.

Na Fase I do presente estudo, PIV foi o vírus mais frequentemente detectado, VSR o segundo mais frequente e Flu A foi o terceiro vírus mais frequente nessa época. Este achado contraria os dados de literatura, como mostra o estudo de Pecchini *et al* (2015), que afirma que as viroses ocasionadas pelo PIV são a segunda causa mais comum de infecções agudas dos tratos respiratórios superior e inferior, ficando atrás apenas do VSR.

A partir da introdução do método de PCR Multiplex, na Fase II do estudo, passou-se a detectar HBoV, HCoV, EV e HRV. Desta forma, HRV foi o vírus mais frequentemente encontrado nas amostras, seguido por EV e HCoV 229E/NL63 e OC43, nesta Fase II, confirmando que a PCR é uma ferramenta de diagnóstico mais rápida e mais sensível do que a cultura, como afirmam Richardson *et al* (2016). Assim, melhores resultados para detecção de vírus respiratórios foram obtidos quando da utilização do método de PCR. Esta afirmação é também corroborada pelos achados de Wolfromm *et al* (2014), que confirmam a maior incidência de vírus respiratórios pela PCR do que pela Imunofluorescência ou cultura viral.

Corroborando o que traz a literatura, que afirma que a frequência de detecção de cada vírus pode variar em função dos surtos comunitários anuais e que VSR, Flu A e Flu B têm sido diagnosticados com maior frequência durante os meses do outono e do inverno (Machado *et al.*, 2010), os casos de VSR deste estudo foram detectados principalmente na estação do inverno, assim como também os casos de Flu A.

O presente estudo mostrou também, a prevalência de vírus nos meses de outono e inverno, entretanto, a maioria dos casos de PIV, especificamente, ocorreram durante a primavera. De acordo com a literatura, Olofsson *et al* (2011)

afirmam que as viroses respiratórias são detectadas ao longo do ano em regiões de clima tropical e subtropical e é possível que essas regiões sirvam de reservatório para as variantes dos vírus que causam os surtos sazonais em regiões temperadas. De maneira geral, a maioria dos vírus envelopados são detectados com maior frequência entre janeiro e março, nas regiões de clima temperado do hemisfério norte, enquanto os vírus não envelopados, tais como o HRV e o AdV, distribuem-se de forma mais uniforme durante todo o ano e os EV causam surtos no outono. Conforme também aponta a literatura, a circulação da maioria dos vírus respiratórios ocorre principalmente nas estações mais frias do ano, isto é, no outono e no inverno (Milano *et al.*, 2010; Lin e Liu, 2013). Porém, podem ocorrer casos e até mesmo surtos durante o ano inteiro, dependendo dos vírus (Oliveira *et al.*, 2008).

Nosso estudo mostrou que de todos os casos de HRV, a maioria ocorreu no outono e no inverno. A literatura, entretanto, não define padrão sazonal para o HRV, com detecção de casos ocorrendo durante todo o ano (Milano *et al.*, 2010; Choi *et al.*, 2013).

Da mesma forma, em relação ao hMPV, um estudo conduzido em São Paulo em 2008, demonstrou que as infecções pelo hMPV em receptores brasileiros de TCTH são similares às observadas no hemisfério norte (Oliveira *et al.*, 2008). Ambos os genótipos (A e B) circulam anualmente e ocorrem mais frequentemente no final do inverno e na primavera (Oliveira *et al.*, 2008; Panda *et al.*, 2014; Berry, Gamielien e Fielding, 2015). O estudo de Debur (2010), realizado no HC-UFPR, mostrou que o hMPV ocorreu em todas as faixas de idade e circulou em dois momentos no ano: um no outono e outro no inverno e início da primavera, o que se correlaciona com meses de baixas temperaturas e chuvas na cidade de Curitiba. Nesse mesmo estudo ainda, o hMPV foi detectado em 4,8% de pacientes com infecção respiratória aguda, 4% em pacientes pediátricos hospitalizados e 4,6% em pacientes imunocomprometidos submetidos ao TCTH. Todas as crianças hospitalizadas tiveram comprometimento do trato respiratório inferior. Um paciente pediátrico foi a óbito devido a complicações associadas à infecção causada pelo hMPV subtipo A2a. Os imunossuprimidos e pacientes ambulatoriais apresentaram manifestações clínicas apenas do trato respiratório superior e não houve nenhuma correlação entre o subtipo viral e a gravidade da infecção, mas, no entanto, esse estudo mostrou que diferentes subtipos do vírus podem circular no mesmo ano. Em

nosso estudo a maioria dos casos foi detectada no outono. Entretanto, houve apenas seis casos de hMPV, entre os 87 pacientes com vírus positivos.

Neste estudo, para 108 pacientes, os testes de detecção viral resultaram negativos, embora todos os pacientes apresentassem rinorreia e tenham tido amostras coletadas para investigação viral. A maioria das amostras (71,3%) foi coletada no período compreendido entre o dia +30 até quatro meses após o transplante, durante os meses de outono (27,8%=30 pacientes) e inverno (28,7%=31 pacientes). Um dos motivos para esses resultados negativos, talvez seja o fato de que no STMO-HC-UFPR desde 2006 tem sido adotada uma técnica de coleta de amostras virais respiratórias não padronizada na Instituição e a quantidade de material pode ser inadequada em algumas amostras, quando utilizado este meio de coleta, uma vez que as amostras obtidas por aspirado nasofaríngeo são mais representativas para detecção de vírus respiratórios. A literatura reforça que um resultado negativo não significa necessariamente ausência de vírus viáveis, porque o sucesso da detecção viral depende de vários fatores, como as condições de coleta, armazenamento e transporte das amostras, tipo de vírus e carga viral (Boeck, 2008; Richardson *et al.*, 2016). Assim sendo, mesmo com resultados negativos, deve ser mantido isolamento preventivo e precauções universais, nos casos de persistência de sintomas respiratórios, de maneira especial, a rinorreia.

Em relação aos óbitos, não se pode afirmar que as infecções virais respiratórias tenham sido a principal causa de óbito deste nosso estudo, pois todos os pacientes apresentavam, concomitantemente, outras complicações. Vários fatores podem ter contribuído para o desfecho fatal destes pacientes, como infecções bacteriana e fúngica e presença de CMV e AdV, por exemplo, dificultando a pega do enxerto. Os estudos de Geis *et al* (2013) e Wolfromm *et al* (2014), com adultos transplantados, ressaltam que todos os pacientes com infecção respiratória que foram a óbito tinham comorbidades graves, como por exemplo, linfopenia, doença do enxerto contra o hospedeiro e uso de esteroides, o que, de fato, ocorreu também no presente estudo.

Neste nosso estudo, dos 87 pacientes com vírus positivos, dos 7 (8,1%) pacientes que foram a óbito por infecção, dois pacientes tiveram infecção fúngica como causa de óbito, mas três pacientes apresentaram pneumonite viral por VSR, um paciente teve pneumonite viral por AdV e um paciente foi a óbito por pneumonia causada pelo vírus Flu A (H1N1 pdm). Dominguez-Pinilla *et al* (2015), destacam que

a infecção pelo VSR em pacientes imunossuprimidos está associada a altas taxas de morbimortalidade, sendo que os casos mais graves podem, inclusive, requerer suporte ventilatório. Porém, Wolfrohm *et al* (2014) afirmam que, mesmo que a taxa de mortalidade direta seja relativamente baixa, há que se considerar que as viroses respiratórias fatais podem ocorrer em pacientes gravemente imunocomprometidos. Além disso, não se pode excluir que as complicações posteriores indiretamente causadas por infecções virais respiratórias podem aumentar a mortalidade tardia, como doença respiratória não infecciosa ou insuficiência de órgãos secundários.

Este estudo mostrou também que entre os pacientes que tiveram falha ou rejeição do enxerto e recidiva de doença como causa de óbito, todos apresentaram infecções bacterianas e/ou fúngicas, além das virais respiratórias. Houve diferença significativa ($p=0,02$), quando comparados os grupos de pacientes com amostras positivas (87) ao grupo de pacientes com amostras negativas (108) em relação à recidiva de doença, como causa de óbito. Entretanto, o número de pacientes é pequeno, não sendo possível afirmar que as infecções virais sejam causas diretas para essas complicações e esses eventos fatais.

Este estudo apresentou pontos fortes e limitações. Entre os pontos fortes estão o fato de que por não haver vacinas para imunização e agentes antivirais específicos para tratamento de todos os vírus respiratórios, a prevenção é a maneira mais eficiente de evitar surtos e epidemias e medidas simples, como a lavagem das mãos e uso de álcool 70%, reduzem a disseminação viral no ambiente e que a enfermagem pode contribuir na adoção dessas medidas de controle, por estar constantemente em contato com os pacientes e, portanto, ser capaz de evidenciar os primeiros sinais da infecção respiratória e apoiar a equipe médica, no sentido de manter isolamento preventivo dos casos suspeitos, orientar familiares, os próprios pacientes e outros profissionais, quanto às medidas de prevenção e precauções universais.

As limitações incluem, primeiramente, a natureza retrospectiva do desenho do estudo, a execução de coleta de material através de técnica não padronizada pelo laboratório de virologia e serviço de epidemiologia da Instituição e também por não haver um protocolo padrão de recomendação e orientação sobre o intervalo de tempo entre as coletas de amostras e a necessidade de repetição do exame.

Contudo, mesmo frente a essas limitações, o presente estudo mostrou que a frequência de detecção das viroses respiratórias entre as crianças submetidas ao

TCTH no STMO-HC-UFPR é relativamente alta e que, grande parte dessas viroses, é adquirida durante a hospitalização. Estes achados reforçam sobremaneira a importância das estratégias de prevenção, que devem ser sempre respeitadas, como medidas eficientes, através da observação estrita das práticas de controle de infecção como meio de prevenir novas infecções e reduzir a transmissão durante os surtos comunitários ou nosocomiais.

6 CONCLUSÕES

1. De janeiro de 2004 a dezembro de 2013, dos 195 pacientes que apresentaram rinorreia, 87 (44,6%) pacientes tiveram amostras positivas e 108 (55,4%) pacientes tiveram amostras negativas para vírus respiratório, nas amostras coletadas.

2. Na Fase I do estudo, 53 (27,2%) pacientes apresentaram amostras positivas, sendo 18 PIV (34,0%), 15 VSR (28,3%), 9 FLU A (16,9%), 7 AdV (13,2%), 3 hMPV (5,7%), 1 FLU B (1,9%). Na Fase II, 47 (24,1%) pacientes apresentaram amostras positivas, sendo 19 HRV (40,4%), 6 HCoV (12,8%), 6 EV (12,8%), 5 PIV (10,6%), 4 VSR (8,5%), 3 AdV (6,4%), 3 HBoV (6,4%) e 1 hMPV (2,1%).

3. Os vírus mais frequentemente envolvidos nas infecções respiratórias, nos pacientes do STMO-HC-UFPR, na Fase I, foram PIV, VSR e AdV, identificados pelo método de IFI. Na Fase II, HRV foi o mais prevalente, seguido de EV e HCoV, detectados pela PCR Multiplex.

4. A maioria das crianças com amostras positivas para vírus respiratórios era do sexo masculino, submetidas ao TCTH não aparentado, receberam condicionamento mieloablativo e imunoprofilaxia com ciclosporina e methotrexate, e as complicações pós-transplante mais comumente apresentadas por esses pacientes foram antigenemia positiva para citomegalovírus, infecções e falha ou rejeição do enxerto.

5. As viroses respiratórias ocorreram durante todo o ano, porém foram mais comuns nos meses mais frios ou nas estações de chuva.

REFERÊNCIAS

ABBAS, K. Z. et al. Temporal changes in respiratory adenovirus serotypes circulating in the greater Toronto area, Ontario, during December 2008 to April 2010. **Virology Journal**, v. 10, Jan 2013. ISSN 1743-422X. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000314780600001 >

ABBAS, S. et al. Respiratory viruses in transplant recipients: more than just a cold. Clinical syndromes and infection prevention principles. **Int J Infect Dis**, v. 62, p. 86-93, Sep 2017. ISSN 1878-3511. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28739424> >

AGUIAR, D. F.; LIMA, A. B. G.; SANTOS, R. B. Uso das precauções-padrão na assistência de enfermagem: um estudo retrospectivo. **Escola Anna Nery-Revista de Enfermagem [em linea]** 2008, 12 (Septiembre-Sin mes). Disponível em: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=127715320027>> ISSN 1414-8145.

ALLANDER, T. et al. Human Bocavirus and Acute Wheezing in Children. **Clinical Infectious Diseases**, v. 44, n. 7, p. 904-910, 2007. ISSN 1058-4838. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1086/512196> >.

ÁLVAREZ, A. M. et al. Profilaxis de infección por virus respiratorios en niños y adultos sometidos a trasplante de órganos sólidos y precursores hematopoyéticos. **Revista Chilena de Infectología**, v. 29, p. 33-36, 09 2012. ISSN 0716-1018. Disponível em: < <Go to ISI>://SCIELO:S0716-10182012000500006 >.

BENNETT, N. J. et al. **Pediatric Enteroviral Infection**: Medscape LLC - online - 2014. Disponível em: <<http://emedicine.medscape.com/article/963637-overview#a4>>

BERRY, M.; GAMIELDIEN, J.; FIELDING, B. C. Identification of New Respiratory Viruses in the New Millennium. **Viruses-Basel**, v. 7, n. 3, p. 996-1019, Mar 2015. ISSN 1999-4915. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000351943000008 >.

BOECKH, M. The challenge of respiratory virus infections in hematopoietic cell transplant recipients. **Br J Haematol**, v. 143, n. 4, p. 455-67, Nov 2008. ISSN 1365-2141. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18785968> >.

BONFIM, C. M. S. **ANÁLISE DAS COMPLICAÇÕES TARDIAS APÓS O TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS EM PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI**. 2014. 107 páginas (Doctor Degree). Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde., Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

BORDIGONI, P. et al. Treatment of adenovirus infections in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Clin Infect Dis**, v. 32, n. 9, p. 1290-7, May 2001. ISSN 1058-4838. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11303263> >.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da Saúde - SUS. Brasília-DF, 2017. **Influenza**. Disponível em: <<http://www.portalsaude.saude.gov.br/index.php/descricao-da-doenca-influenza>>

BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Brasília-DF, 2016. **Anvisa define nova composição da vacina contra gripe para 2017**. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2016/10/anvisa-define-nova-composicao-para-vacina-contragripe-para-2017>>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Brasília-DF, 2012. **Palivizumabe para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório**. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/sctie/conitec.gov.br/images/Incorporados/Palivizumabe-VirusSincicial-final.pdf>>

CABEÇA, T. K.; GRANATO, C.; BELLEI, N. Epidemiological and clinical features of human coronavirus infections among different subsets of patients. **Influenza Other Respiratory Viruses**, v. 7, n. 6, p. 1040-1047, Nov 2013. ISSN 1750-2640. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000331001400025 >

CACCIA, E. R. B. et al. Frequency of human bocavirus respiratory infections among at-risk patients in São Paulo, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.54, n.6, p.307-10, 12 2012. ISSN 1678-9946. Disponível em: <<Go to ISI>://SCIELO:S0036-46652012000600003>

CAMARGO, C. N. et al. Human rhinovirus infections in symptomatic and asymptomatic subjects. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 43, n. 4, p. 1641-1645, 12 2012. ISSN 1678-4405. Disponível em: <<Go to ISI>://SCIELO:S1517-83822012000400049 >

CAMPBELL, A. P. et al. Clinical outcomes associated with respiratory virus detection before allogeneic hematopoietic stem cell transplant. **Clin Infect Dis**, v. 61, n. 2, p. 192-202, Jul 2015. ISSN 1537-6591. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25847977> >

CANDUCCI, F. et al. Infection and coinfection of human rhinovirus C in stem cell transplant recipients. **Clin Dev Immunol**, v. 2013, p. 236081, 2013. ISSN 1740-2522.

CARUSO BROWN, A. E. et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous cidofovir for life-threatening viral infections in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 59, n. 7, p. 3718-25, Jul 2015. ISSN 1098-6596.

CASEY, J. et al. Oral ribavirin for treatment of respiratory syncytial virus and parainfluenza 3 virus infections post allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant**, v. 48, n. 12, p. 1558-61, Nov 2013. ISSN 1476-5365.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Respiratory Syncycial Virus Infection (RSV)**. Atlanta-GA, 2014. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/rsv/>>

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Human Parainfluenza Viruses (HPIVs)**. Atlanta-GA, 2015. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/parainfluenza/hcp/clinical.html>>

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Types of Influenza Viruses**. Atlanta-GA, 2016. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.html>>

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or younger**, UNITED STATES, 2017.

CHAKRABARTI, S. et al. Enterovirus infections following T-cell depleted allogeneic transplants in adults. **Bone Marrow Transplantation**, v.33, n.4, p.425-430, Feb 2004. doi: 10.1038/sj.bmt.1704359. ISSN 0268-3369. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000188854200010.

CHEMALY, R. F. et al. The characteristics and outcomes of parainfluenza virus infections in 200 patients with leukemia or recipients of hematopoietic stem cell transplantation. **Blood**, v. 119, n. 12, p. 2738-2745, Mar 2012. ISSN 0006-4971. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000302121700010 >

CHEMALY, R. F.; SHAH, D. P.; BOECKH, M. J. Management of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients and patients with hematologic malignancies. **Clin Infect Dis**, v. 59 Suppl 5, p. S344-51, Nov 2014. ISSN 1537-6591. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25352629> >

CHEN, Y. B. et al. Treatment of Parainfluenza 3 Infection With DAS181 in a Patient After Allogeneic Stem Cell Transplantation. **Clinical Infectious Diseases**, v. 53, n. 7, p. E77-E80, Oct 2011. ISSN 1058-4838. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000294498200005 >

CHIU, S. S. et al. Human Coronavirus NL63 Infection and Other Coronavirus Infections in Children Hospitalized with Acute Respiratory Disease in Hong Kong, China. **Clinical Infectious Diseases**, v. 40, n. 12, p. 1721-1729, 2005. ISSN 1058-4838. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1086/430301> >

CHOI, J. H. et al. Respiratory viral infections after hematopoietic stem cell transplantation in children. **J Korean Med Sci**, v. 28, n. 1, p. 36-41, Jan 2013. ISSN 1598-6357. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23341709> >

CHOI, S. M. et al. Differences in clinical outcomes after 2009 influenza A/H1N1 and seasonal influenza among hematopoietic cell transplant recipients. **Blood**, v. 117, n. 19, p. 5050-6, May 12 2011. ISSN 0006-4971.

CSEKE, G. et al. Human metapneumovirus fusion protein vaccines that are immunogenic and protective in cotton rats. **J Virol**, v. 81, n. 2, p. 698-707, Jan 2007. ISSN 0022-538X (Print) 0022-538x.

DALCIN, P. T. R.; SILVA, D. R. Infecções Virais do Trato Respiratório. **BOLETIM DA SAÚDE - Escola de Saúde Pública/RS** v.23, n.1, p. 15-22, 2009. ISSN 0102-1001.

de CROM, S. C. et al. Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview. **Eur J Pediatr**, v. 175, n. 8, p. 1023-9, Aug 2016. ISSN 0340-6199.

DEBIAGGI, M. et al. Epidemiological, molecular and clinical features of enterovirus 109 infection in children and in adult stem cell transplant recipients. **Virology**, v. 9, p. 183, Sep 2012. ISSN 1743-422X. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22947270>>

DEBUR, M. C. **METAPNEUMOVIRUS HUMANO: DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES HOSPITALIZADOS E AMBULATORIAIS NA CIDADE DE CURITIBA DURANTE OS ANOS DE 2006 A 2008**. 2010. 193 páginas (Master Degree). Programa de Pós-Graduação. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

DIGNANI, M. C. et al. Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) virus infection in cancer and hematopoietic stem cell transplant recipients; a multicenter observational study. **F1000Res**, v. 3, p. 221, 2014. doi: 10.12688/f1000research.5251.2 ISSN 2046-1402.

DOMINGUEZ-PINILLA, N. et al. [Respiratory Syncytial Virus in Immunocompromised patients in a Pediatric Hospital: 5 years experience]. **An Pediatr (Barc)**, v.82, n.1, p.35-40, Jan 2015. ISSN 1695-4033.

ELIZAGA, J. et al. Parainfluenza virus 3 infection after stem cell transplant: relevance to outcome of rapid diagnosis and ribavirin treatment. **Clin Infect Dis**, v. 32, n. 3, p. 413-8, Feb 01 2001. ISSN 1058-4838 (Print) 1058-4838.

ELNIFRO, E. M. et al. Multiplex PCR: optimization and application in diagnostic virology. **Clin Microbiol Rev**, v. 13, n. 4, p. 559-70, Oct 2000. ISSN 0893-8512 (Print) 0893-8512.

FALSEY, A. R. Current management of Parainfluenza pneumonitis in immunocompromised patients: a review. **Infection and Drug Resistance**. 2012; 5:121-127. doi: 10.2147/IDR.S25874.

FERNANDES, J. F. Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas em crianças com imunodeficiências primárias: a experiência do Hospital Israelita Albert Einstein. **Einstein**, v. 9, (2 Pt 1). 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/eins/v9n2/pt_1679-4508-eins-9-2-0140.pdf>

FICA, C. A. et al. Infección respiratoria por metapneumovirus humano en pacientes adultos mayores. **Revista chilena de infectología**, v. 28, n. 2, p. 174-178, 04 2011. ISSN 0716-1018.

_____. et al. Clinical relevance of rhinovirus infections among adult hospitalized patients. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.19, n.2, p.118-24, 04 2015. ISSN 1678-4391. Disponível em: << Go to ISI>://SCIELO:/s1413-8670201500020018>.

FLORESCU, D. F. et al. Safety and efficacy of CMX001 as salvage therapy for severe adenovirus infections in immunocompromised patients. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 18, n. 5, p. 731-8, May 2012. ISSN 1523-6536.

FRY, A. M. et al. Seasonal trends of human parainfluenza viral infections: United States, 1990-2004. **Clin Infect Dis**, v. 43, n. 8, p. 1016-22, Oct 15 2006. ISSN 1058-4838.

GANAPATHI, L. et al. Use of cidofovir in pediatric patients with adenovirus infection. **F1000Res**, v. 5, p. 758, 2016. doi: 10.12688/f1000research.8374.2. eCollection 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27239277> >

GARDINASSI, L. G. et al. Seasonality of viral respiratory infections in Southeast of Brazil: the influence of temperature and air humidity. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 43, n. 1, p. 98-108, 03 2012. ISSN 1678-4405. Disponível em: <<Go to ISI>://SCIELO:S1517-83822012000100011 >

GARNICA, M. et al. Recomendações no manejo das complicações infecciosas no transplante de células tronco hematopoéticas. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** São Paulo. 32, supl.1: 140-162 p. 2010.

GAUNT, E. R. et al. Epidemiology and Clinical Presentations of the Four Human Coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 Detected over 3 Years Using a Novel Multiplex Real-Time PCR Method. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 48, n. 8, p. 2940-2947, Aug 2010. ISSN 0095-1137. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000280550500044 >

GEIS, S. et al. Molecular characterization of a respiratory syncytial virus outbreak in a hematology unit in Heidelberg, Germany. **J Clin Microbiol**, v. 51, n. 1, p. 155-62, Jan 2013. ISSN 1098-660X. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23100345> >

GINOCCHIO, C. C.; MCADAM, A. J. Current Best Practices for Respiratory Virus Testing. **Journal of Clinical Microbiology**, 1752 N St., N.W., Washington, DC, v. 49, n. 9 Suppl, p. S44-S48, 2011. ISSN 0095-1137/1098-660X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3185851/> >

GONZALEZ, Y. et al. Pulmonary enterovirus infections in stem cell transplant recipients. **Bone Marrow Transplant**, v. 23, n. 5, p. 511-3, Mar 1999. ISSN 0268-3369 (Print) 0268-3369.

GHEBREMEDHIN, B. Human adenovirus: Viral pathogen with increasing importance. **Eur J Microbiol Immunol (Bp)**. 2014 Mar, 4(1): 26-33. doi: 10.1556/EuJMI.4.2014.1.2. Epub 2014 Mar14.

GRIMLEY, M. S. et al. Brincidofovir for Asymptomatic Adenovirus Viremia in Pediatric and Adult Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Randomized Placebo-Controlled Phase II Trial. **Biol Blood Marrow Transplant** 23 (2017) 512–521.

GUTMAN, J. A. et al. Rhinovirus as a cause of fatal lower respiratory tract infection in adult stem cell transplantation patients: a report of two cases. In: (Ed.). **Bone Marrow Transplant**. England, v.40, 2007. p.809-11. ISBN 0268-3369 (Print) 0268-3369 (Linking).

HAAS, L. E. et al. Human metapneumovirus in adults. **Viruses**, v. 5, n. 1, p. 87-110, Jan 08 2013. ISSN 1999-4915.

HARRIS, D. et al. What happened to enterovirus D68 infections in 2015?: **Can Comm Dis Rep**. 42: 9-11 p. 2016.

HIRSCH, H. H. et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for Diagnosis and Treatment of Human Respiratory Syncytial Virus, Parainfluenza Virus, Metapneumovirus, Rhinovirus, and Coronavirus. **Clinical Infectious Diseases**, v. 56, n. 2, p. 258-266, Jan 2013. ISSN 1058-4838. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000312606100019 >

HIWARKAR, P. et al. Brincidofovir is highly efficacious in controlling adenoviremia in pediatric recipients of hematopoietic cell transplant. **Blood**. 2017;129(14):2033-2037.

HONG, K. W. et al. Lower Respiratory Tract Diseases Caused by Common Respiratory Viruses among Stem Cell Transplantation Recipients: A Single Center Experience in Korea. **Yonsei Med J**, v. 58, n. 2, p. 362-369, Mar 2017. ISSN 0513-5796.

HSIEH, Y. J. et al. Hospitalized pediatric parainfluenza virus infections in a medical center. **J Microbiol Immunol Infect**, v. 43, n. 5, p. 360-5, Oct 2010. ISSN 1684-1182.

HUTSPARDOL, S. et al. Significant Transplantation-Related Mortality from Respiratory Virus Infections within the First One Hundred Days in Children after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 21, n. 10, p. 1802-7, Oct 2015. ISSN 1523-6536. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26117558> >

IBRIŠIMOVIĆ, M.; LION, T.; KLEIN, R. Combinatorial targeting of 2 different steps in adenoviral DNA replication by herpes simplex virus thymidine kinase and artificial microRNA expression for the inhibition of virus multiplication in the presence of ganciclovir. **BMC Biotechnol**, v. 13, p. 54, Jul 2013. ISSN 1472-6750. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23822768> >

ISON, M. G. Adenovirus infections in transplant recipients. **Clin Infect Dis**, v. 43, n. 3, p. 331-9, Aug 2006. ISSN 1537-6591. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16804849> >

_____. Respiratory viral infections in transplant recipients. **Antivir Ther**, v. 12, n. 4 (Pt B) p. 627-38, 2007. ISSN 1359-6535 (Print) 1359-6535.

_____. Influenza prevention and treatment in transplant recipients and immunocompromised hosts. **Influenza Other Respir Viruses**, v. 7 Suppl 3, p. 60-6, Nov 2013. ISSN 1750-2640. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000326959200008 >

ISON, M. G. et al. Efficacy and safety of oral oseltamivir for influenza prophylaxis in transplant recipients. **Antivir Ther**, v. 17, n. 6, p. 955-64, 2012. ISSN 1359-6535.

JACOBS, S. E. et al. Clinical and molecular epidemiology of human rhinovirus infections in patients with hematologic malignancy. **J Clin Virol**, v. 71, p. 51-8, Oct 2015. ISSN 1386-6532.

_____. Human rhinoviruses. **Clin Microbiol Rev**, v. 26, n. 1, p. 135-62, Jan 2013. ISSN 1098-6618. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23297263> >.

JEVSNIK, M. et al. The Role of Human Coronaviruses in Children Hospitalized for Acute Bronchiolitis, Acute Gastroenteritis, and Febrile Seizures: A 2-Year Prospective Study. **Plos One**, v. 11, n. 5, May 2016. ISSN 1932-6203. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000376588600146 >.

KAJON, A. E. et al. Molecular epidemiology and brief history of emerging adenovirus 14-associated respiratory disease in the United States. **J Infect Dis**, v. 202, n. 1, p. 93-103, Jul 01 2010. ISSN 0022-1899.

KARALAR, L. et al. Prevalence and clinical aspects of human bocavirus infection in children. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 16, n. 6, p. 633-639, Jun 2010. ISSN 1198-743X. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000277523700019 >.

KHANNA, N. et al. Respiratory syncytial virus infection in patients with hematological diseases: single-center study and review of the literature. **Clin Infect Dis**, v. 46, n. 3, p. 402-12, Feb 01 2008. ISSN 1058-4838.

KIM, Y. J. et al. Respiratory syncytial virus in hematopoietic cell transplant recipients: factors determining progression to lower respiratory tract disease. **J Infect Dis**, v. 209, n. 8, p. 1195-204, Apr 15 2014. ISSN 0022-1899.

KHUNGER, M.; EATON, E. F.; HOESLEY, C. Human metapneumovirus treated with inhaled ribavirin: a case report. **Int J Case Rep Images**. 2014; 5 (12):813-17.

LEHNERS, N. et al. Long-Term Shedding of Influenza Virus, Parainfluenza Virus, Respiratory Syncytial Virus and Nosocomial Epidemiology in Patients with Hematological Disorders. **PLoS One**, v. 11, n. 2, <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0148258>, 2016. ISSN 1932-6203.

LESSLER, J. et al. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. **Lancet Infect Dis**, v. 9, n. 5, p. 291-300, May 2009. ISSN 1473-3099.

LEUNG, T. F. et al. Epidemiology and Clinical Presentations of Human Coronavirus NL63 Infections in Hong Kong Children. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 47, n. 11, p. 3486-3492, Nov 2009. ISSN 0095-1137. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000271373000016 >.

LIN, R.; LIU, Q. Diagnosis and treatment of viral diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **J Hematol Oncol**, v. 6, p. 94, 2013. ISSN 1756-8722.

LIVAK, K. J. et al. Oligonucleotides with fluorescent dyes at opposite ends provide a quenched probe system useful for detecting PCR product and nucleic acid hybridization. **PCR Methods Appl.**, v.4, n.6, p.357–362, 1995. ISSN 1054-9803/95.

LJUNGMAN, P. et al. Outcome of pandemic H1N1 infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. **Haematologica (the hematology journal)**, v. 96, n. 8, p. 1231-5, Aug 2011. ISSN 0390-6078.

LORIA, C. et al. Human rhinovirus C infections in pediatric hematology and oncology patients. **Pediatric Transplantation**, v. 19, n. 1, p. 94-100, Feb 2015. ISSN 1397-3142. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000346915200024 >.

MACHADO, A. A. Infecção pelo Vírus Influenza A (H1N1) de origem suína: como reconhecer, diagnosticar e prevenir. **J Bras Peumol [online]**. 2009; 35(5):464-469. ISSN1806-3713. doi.org/10.1590/S1806-37132009000500013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132009000500013&lng=en&nrm=iso>.

MACHADO, C. M. Infecção pelo vírus sincicial respiratório e o diagnóstico das infecções virais pós-transplante de células-tronco hematopoéticas no Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n. 6, p. 401-402, 2009. ISSN 1806-0870. Disponível em: < <Go to ISI>://SCIELO:S1516-84842009000600002 >.

MACHADO, C. M. et al. Infecções em Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. IN: VOLTARELLI, J. C. (Ed). **Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas**. São Paulo: Atheneu, 2010. pág: 617-619.

MAO, Q. et al. EV-A71 vaccine licensure: a first step for multivalent enterovirus vaccine to control HFMD and other severe diseases. **Emerging Mycrobles and Infections**. 5, e75 2016.

MAZIARZ, R. T. et al. Control of an Outbreak of Human Parainfluenza Virus 3 in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 16, n. 2, p. 192-198, Feb 2010. ISSN 1083-8791. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000276730700005 > .

MEJIAS, A.; RAMILO, O. Definindo a carga da infecção por vírus sincicial respiratório. **J. Pediatr. (Rio J.)**. Porto Alegre. 89, n.6, Porto Alegre, p:517-519. Nov/Dez 2013. ISSN: 0021-7557

MILANO, F. et al. Human rhinovirus and coronavirus detection among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. **Blood**, v. 115, n. 10, p. 2088-94, Mar 2010. ISSN 1528-0020. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20042728> > .

MODLIN, J. F. The enterovirus D68 epidemic. **Lancet Respir Med**, v. 3, n. 11, p. 829-30, Nov 2015. ISSN 2213-2619. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482319> > .

MOHTY, B. et al. Clinical features and outcome of 2009-influenza A (H1N1) after allogeneic hematopoietic SCT. **Bone Marrow Transplant**, v. 47, n. 2, p. 236-42, Feb 2012. ISSN 0268-3369.

NASCIMENTO, C. A. **Detecção do Vírus Respiratório Sincicial Humano (HRSV) pela RT-PCR em tubo único, em amostras clínicas**. 2006. 141 (Master Degree). Instituto de Ciências Biomédicas. Programa de Pós Graduação Interunidades em Biotecnologia USP/Instituto Butantan/IPT, Universidade de São Paulo, São Paulo.

OLIVEIRA, R. R. et al. Frequency of human metapneumovirus infection in hematopoietic SCT recipients during 3 consecutive years. **Bone Marrow Transplantation**, v. 42, n. 4, p. 265-269, Aug 2008. ISSN 0268-3369. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000258716300006 > .

OLOFSSON, S. et al. PCR for detection of respiratory viruses: seasonal variations of virus infections. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v.9, n.8, p 615-26, Aug 2011. ISSN 1478-7210.

OOSTERHOF, L.; CHRISTENSEN, C. B.; SENGELOV, H. Fatal lower respiratory tract disease with human corona virus NL63 in an adult haematopoietic cell transplant recipient. **Bone Marrow Transplantation**, v. 45, n. 6, p. 1115-1116, Jun 2010. ISSN 0268-3369. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000278573600026 > .

ORTEGA, E. et al. **COMPÊNDIO DE ENFERMAGEM EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO-HEMATOPOÉTICAS: rotinas e procedimentos em cuidados essenciais e em complicações**. 1 EDIÇÃO. CURITIBA: Editora Maio, 2004. 436 páginas.

PANDA, S. et al. Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen. **Int J Infect Dis**, v. 25, p. 45-52, Aug 2014. ISSN 1878-3511.

PARODY, R. et al. Upper and lower respiratory tract infections by human enterovirus and rhinovirus in adult patients with hematological malignancies. **Am J Hematol**, v. 82, n. 9, p. 807-11, Sep 2007. ISSN 0361-8609 (Print) 0361-8609.

PATHAK, A. K. et al. Persistent human rhinovirus type C infection of the lower respiratory tract in a pediatric cord blood transplant recipient. In: (Ed.). **Bone Marrow Transplant**. England, v.48, 2013. p.747-8. ISBN 1476-5365 (Electronic) 0268-3369 (Linking).

PECCHINI, R. et al. Parainfluenza virus as a cause of acute respiratory infection in hospitalized children. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 19, n. 4, p. 358-362, 08 2015. ISSN 1678-4391. Disponível em: < <Go to ISI>://SCIELO:S1413-86702015000400358 > .

PENE, F. et al. Coronavirus 229E-Related Pneumonia in Immunocompromised Patients. **Clinical Infectious Diseases**, v. 37, n. 7, p. 929-932, 2003. ISSN 1058-4838. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1086/377612> >

PECK, A. J.; COREY, L.; BOECKH, M. Pretransplantation Respiratory Syncytial Virus Infection: Impact of a Strategy to Delay Transplantation. **Clin Infect Dis**, 2004; 39: 673-80. September.

PEROSA, A. H. et al. Comparison of the direct fluorescence assay and real-time polymerase chain reaction for the detection of influenza virus A and B in immunocompromised patients. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 68, n. 9, p. 1206-9, Sep 2013. ISSN 1980-5322. doi: [10.6061/clinics/2013\(09\)05](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(09)05). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24141835> >

PIERANGELI, A. et al. Human bocavirus infection in hospitalized children in Italy. **Influenza Other Respir Viruses**, v. 2, n. 5, p. 175-9, Sep 2008. ISSN 1750-2640.

PILGER, D. A. **Deteção de Vírus Respiratórios por Metodologia Molecular (Biologia Molecular)** Set/Out, 2007. Publicações Weinmann. Disponível em:<<http://www.publicacoesweinmann.com.br/2009/04/deteccao-de-virus-respiratorios.por.html>>

PIÑEROS, J. G. et al. Infecção por Vírus Sincicial Respiratório como Causa de Internação na População com menos de 1 ano na Colômbia. **Jornal de Pediatria (Rio J.)**, v. 89, n.6, p. 544-548, Porto Alegre Nov/Dez 2013. ISSN 1678-4782. Disponível em: <<Go to ISI>://SCIELO:S0021-75572013000600005>

PRINCIPI, N.; BOSIS, S.; ESPOSITO, S. Effects of Coronavirus Infections in Children. **Emerging Infectious Diseases**, v. 16, n. 2, p. 183-188, Feb 2010. ISSN 1080-6040. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000274400300001 >

PROTHEROE, R. E. et al. The clinical features and outcome of 2009 H1N1 influenza infection in allo-SCT patients: a British Society of Blood and Marrow Transplantation study. **Bone Marrow Transplant**, v. 47, n. 1, p. 88-94, Jan 2012. doi: 10.1038/bmt.2011.12. Epub 2011 Feb 28. ISSN 0268-3369.

RAHIALA, J. et al. Human parvoviruses B19, PARV4 and bocavirus in pediatric patients with allogeneic hematopoietic SCT. **Bone Marrow Transplantation**, v. 48, n. 10, p. 1308-1312, Oct 2013. ISSN 0268-3369. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000325643700008 >

REED, Z.; CARDOSA, M. J. Status of research and development of vaccines for enterovirus 71. **Vaccine**, v. 34, n. 26, p. 2967-70, Jun 2016. ISSN 1873-2518. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26973065> >

REN, J.; PHAN, T.; BAO, X. Recent vaccine development for human metapneumovirus. **J Gen Virol**, v. 96, n. Pt 7, p. 1515-20, Jul 2015. ISSN 0022-1317.

RENAUD, C.; ENGLUND, J. A. Antiviral therapy of respiratory viruses in haematopoietic stem cell transplant recipients. **Antivir Ther**, v. 17, n. 1 Pt B, p. 175-91, 2012. ISSN 1359-6535.

RENAUD, C. et al. Mortality rates of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in hematopoietic cell transplantation recipients. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 19, n. 8, p. 1220-6, Aug 2013. ISSN 1523-6536. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23680472> >

RICHARDSON, L. et al. Comparison of respiratory virus shedding by conventional and molecular testing methods in patients with haematological malignancy. **Clin Microbiol Infect**, v. 22, n. 4, p. 380.e1-7, Apr 2016. ISSN 1469-0691. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26711433> >

ROTBART, H. A.; WEBSTER, A. D. Treatment of potentially life-threatening enterovirus infections with pleconaril. **Clin Infect Dis**, v. 32, n. 2, p. 228-35, Jan 15 2001. ISSN 1058-4838 (Print) 1058-4838.

SAHIN, U. et al. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 22, n. 7-8, p. 505-514, Jul-Aug 2016. ISSN 1341-321X. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000382712800015 >

SANTOS, A. C. F. **VIROSES RESPIRATÓRIAS EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS E PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS** 2009. 122 páginas (Master Degree). Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, São Paulo.

SCHENK, T. et al. Disseminated bocavirus infection after stem cell transplant. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 9, p. 1425-1427, Sep 2007. ISSN 1080-6040. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000249148500035 >

SCHIFFER, J. T. et al. Timing and severity of community acquired respiratory virus infections after myeloablative versus non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation. **Haematologica**, v. 94, n. 8, p. 1101-1108, Aug 2009. ISSN 0390-6078. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000268677200010 >

SCHILDGEN, O. et al. Human bocavirus: passenger or pathogen in acute respiratory tract infections? **Clin Microbiol Rev**, v. 21, n. 2, p. 291-304, table of contents, Apr 2008. ISSN 0893-8512.

SCHILDGEN, V. et al. The Human Bocavirus Is Associated with Some Lung and Colorectal Cancers and Persists in Solid Tumors. **PLoS One**, v. 8, n. 6, p. e68020, 2013. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23826357> >

_____. Human Metapneumovirus: lessons learned over the first decade. **Clin Microbiol Rev**, v. 24, n. 4, p. 734-54, Oct 2011. ISSN 1098-6618. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21976607> >

SHAH, D. P. et al. Management of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients. **Am J Blood Res**, v. 2, n. 4, p. 203-18, 2012. ISSN 2160-1992. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23226621> >

_____. Human metapneumovirus infections in hematopoietic cell transplant recipients and hematologic malignancy patients: A systematic review. **Cancer Letters**, v. 379, n. 1, p. 100-106, Aug 2016. ISSN 0304-3835. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000380080800011 >

SILVA, P. M. et al. Difficulties in the revaccination program of hematopoietic stem cell transplantation recipients. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. 2017; 59:e(69), p:1-9. doi.org/10.1590/S1678-9946201759069.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA - SBTMO. **Notícias** - **26/07/2016**. Disponível em: <<http://www.sbtmo.org.br/noticia.php?id=417>>

SOKOL, K. A. et al. Masks for prevention of respiratory viruses on the BMT unit: results of a quality initiative. **Transpl Infect Dis**, v. 18, n. 6, p. 965-967, Dec 2016. ISSN 1398-2273.

TO, K. K. et al. From SARS coronavirus to novel animal and human coronaviruses. **Journal of Thoracic Disease**, v. 5, p. S103-S108, Aug 2013. ISSN 2072-1439. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000324584200004 >

TOMBLYN, M. et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 15, n. 10, p. 1143-238, Oct 2009. ISSN 1083-8791. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000276730700018 >

TSUCHIYA, L. R. R. V. **INCIDÊNCIA, SAZONALIDADE E CARACTERIZAÇÃO ANTIGÊNICA DE AMOSTRAS DE VÍRUS INFLUENZA NA CIDADE DE CURITIBA NO PERÍODO DE 2000 A 2003**. 2004. 126 páginas (Master Degree). Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

TYLKA, J. C. et al. Immunocompromised Children with Severe Adenoviral Respiratory Infection. **Critical Care Research and Practice**, 2016. ISSN 2090-1313. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000376317500001 >

VAN TOL, M. J. D. et al. Adenovirus infection in children after allogeneic stem cell transplantation: diagnosis, treatment and immunity. **Bone Marrow Transplantation**, v. 35, p. S73-S76, Mar 2005. ISSN 0268-3369. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000228146700017 >

WAGHMARE, A.; ENGLUND, J. A.; BOECKH, M. How I treat respiratory viral infections in the setting of intensive chemotherapy or hematopoietic cell transplantation. **Blood**, v. 127, n. 22, p. 2682-92, Jun 2016. ISSN 1528-0020. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26968533> >

WAGHMARE, A. et al. Clinical disease due to enterovirus D68 in adult hematologic malignancy patients and hematopoietic cell transplant recipients. **Blood**, v. 125, n. 11, p. 1724-9, Mar 2015. ISSN 1528-0020. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25593338> >

WATANABE, A. S. A. **CARACTERIZAÇÃO GENÉTICA DE RINOVÍRUS HUMANO EM AMOSTRAS DE POPULAÇÕES DISTINTAS DE SÃO PAULO**. 2011 131 páginas (Doctor Degree). Escola Paulista de Medicina - Universidade de São Paulo.

WEIGT, S. S. et al. Respiratory viral infections in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. **Semin Respir Crit Care Med**, v. 32, n. 4, p. 471-93, Aug 2011. ISSN 1069-3424.

WILLIAMS, J. V. Adenovirus. IN: KLIEGMAN, R. M. et al. **Nelson Tratado de Pediatria**. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2014. pág.:1129-1131.

WRIGHT, P. F. Vírus da Influenza, IN: KLIEGMAN, R. M. et al. **Nelson Tratado de Pediatria**. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2014. pág.: 1119-1123.

WOLFROMM, A. et al. Viral respiratory infections diagnosed by multiplex PCR after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: long-term incidence and outcome. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 20, n. 8, p. 1238-41, Aug 2014. ISSN 1523-6536. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24732781> >

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Influenza Virus Infection in Humans**. (February, 2014). Disponível em: <http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/virology_laboratories_and_vaccines/influenza_virus_infections_humans_feb14.pdf>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Influenza - Battle against Respiratory Viruses (BRaVe) Initiative**. October, 2013. Disponível em: <http://www.who.int/influenza/patient_care/clinical/brave/en>

YING, B. L. et al. Ganciclovir Inhibits Human Adenovirus Replication and Pathogenicity in Permissive Immunosuppressed Syrian Hamsters. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 12, p. 7171-7181, Dec 2014. ISSN 0066-4804. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000345221000017 >

APÊNDICES

APÊNDICE 1

DADOS DOS BANCOS DE DADOS E PRONTUÁRIOS

Idade da criança

Sexo da criança

Diagnóstico

Condicionamento (esquema de quimio e/ou radioterapia)

Fonte de células transplantadas (medula óssea, sangue periférico ou sangue de cordão umbilical)

Tipo de transplante (aparentado, não aparentado, haploidêmico)

Data do transplante

Ocorrência de infecção viral respiratória (nome do vírus, data em que ocorreu a notificação, progressão para pneumonia com confirmação diagnóstica (raio x, tomografia de tórax, ressonância magnética de pulmão, lavado broncoalveolar)

Data da pega do enxerto

Eventual complicação secundária: bacteriana, fúngica ou outra

Atraso ou perda do enxerto

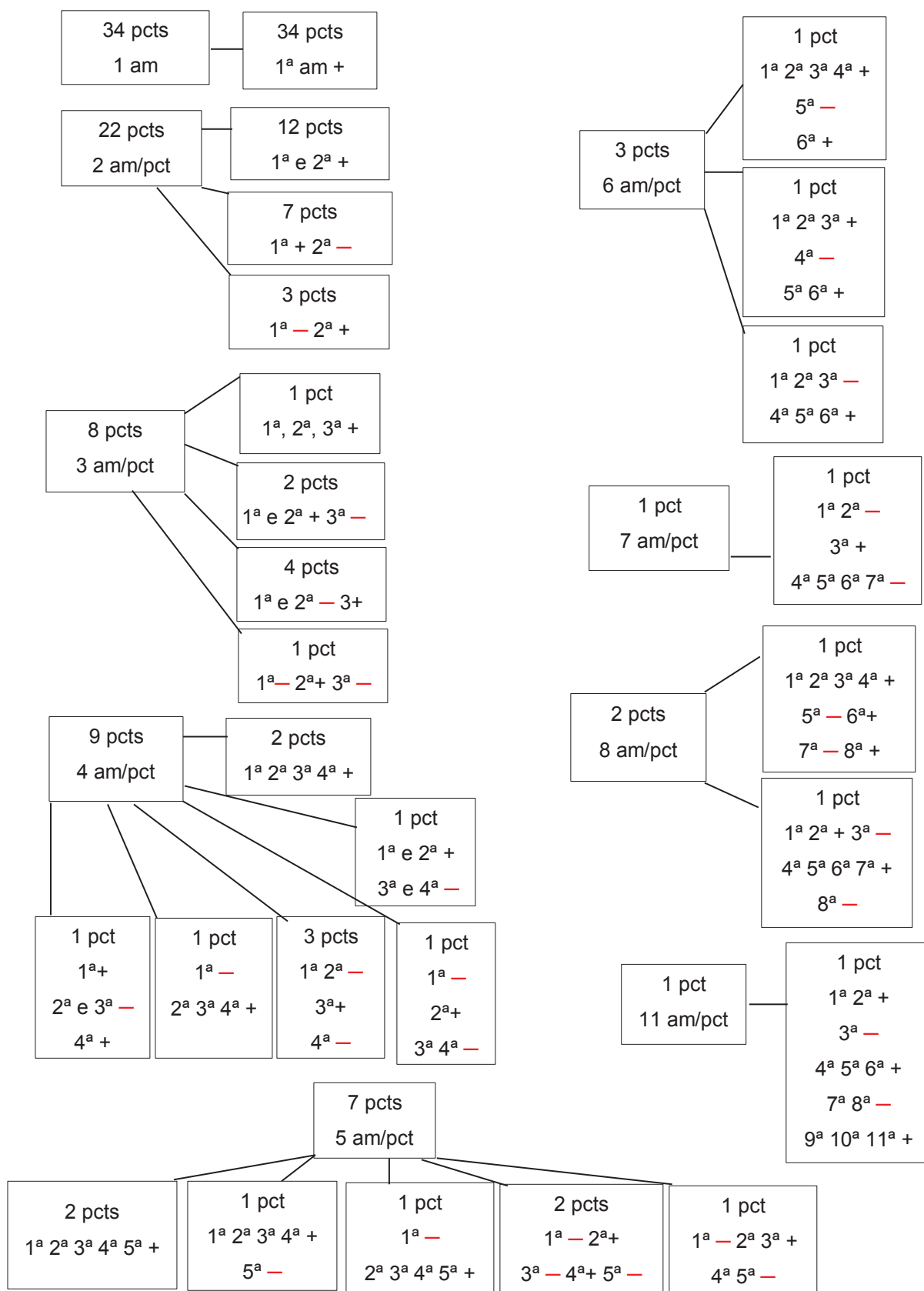
Necessidade de retransplante

Óbito

Causa do óbito.

APÊNDICE 2

AMOSTRAS COLETADAS ATÉ A DETECÇÃO DE VÍRUS RESPIRATÓRIOS



ANEXOS

ANEXO 1

PROCEDIMENTO PARA COLETA DE ASPIRADO NASOFARÍNGEO

A coleta de aspirado nasofaríngeo é realizada pelo profissional da enfermagem da unidade de internação ou no ambulatório e encaminhada para processamento no laboratório, mesmo sem solicitação médica, porque é uma rotina do Serviço e um cuidado de enfermagem.

A requisição é feita via sistema informatizado.

A secreção (rinorreia) pode ser fluida, espessa, hialina ou com presença de muco. Amostra com sangue, se ocorrer algum acidente na coleta, não inviabiliza o exame. Portanto, mesmo amostras com sangue são encaminhadas.

A técnica mais utilizada deve ser a coleta através de aspiração com frasco coletor estéril, acoplado a uma sonda traqueal, por meio de extensão de silicone estéril.

Material:

Máscara tipo cirúrgica,

Luvas de procedimento,

Avental de contágio,

Sonda de aspiração traqueal,

Frasco coletor estéril (bronquinho)

Extensão de silicone

Tubo próprio contendo meio de transporte para secreção de nasofaringe,

Caixa de transporte do material (cooler) com gelo reciclável,

Etiqueta de identificação, contendo nome, número de registro e unidade de internação do paciente,

Requisição do exame.

Procedimento:

Depois de higienização das mãos e paramentação do profissional, procede-se à montagem do circuito com frasco coletor, extensão, sonda de aspiração e aspirador, que pode ser portátil ou o de parede. A sonda traqueal é introduzida em cada narina do paciente, profunda mas delicadamente. Aspira-se conteúdo de aproximadamente 1 ml de secreção ou a quantidade de secreção que se conseguir obter. Repete-se a operação, sempre que necessário, na tentativa de obter o máximo de secreção possível. O conteúdo é transferido para o frasco de coleta.

Depois de fechado e identificado, o frasco é colocado na caixa de transporte com gelo e encaminhado ao laboratório o mais rapidamente possível.

De maneira geral, a coleta ocorre sem maiores queixas e não causa dor. Mas as crianças de menor idade podem apresentar menos tolerância e medo e manifestar tosse ou espirros, quando a ponta da sonda toca a mucosa nasal e a hipofaringe. Portanto, o paciente sempre é informado sobre o procedimento executado. No caso de crianças pequenas, solicita-se auxílio do acompanhante de confiança da criança.

- **Técnica de Coleta de Secreção por Aspirado Nasofaríngeo (ANF)**



Fonte: Santos, 2009.



Fonte: LACEN-PR, 2012.

- **Encaminhamento do Material Coletado ao Laboratório**



Fonte: LACEN-PR, 2012.

Atualmente, no STMO, devido à necessidade de redução de custos, utiliza-se a técnica de coleta apenas com seringa sem rosca e sem agulha (20ml ou de insulina) diretamente nas narinas do paciente.

Material e Procedimento atualmente utilizados:

Máscara tipo cirúrgica,
Luvas de procedimento,
Avental de contágio,
Solução Salina Isotônica (SSI),
Kit de inalação,
Seringa de 20 ml (sem rosca) ou de Insulina (sem agulha),
Tubo próprio contendo meio de transporte para secreção de nasofaringe,
Caixa de transporte do material (cooler) com gelo reciclável,
Etiqueta de identificação, contendo nome, número de registro e unidade de internação do paciente,
Requisição do exame.

Caso não haja quantidade suficiente de material, ocorre a tentativa de estimular secreção, com inalação com SSI.

Devidamente paramentado, o profissional aspira conteúdo de aproximadamente 1 ml de secreção das narinas do paciente.

O conteúdo da seringa é transferido para o frasco de coleta, sem contaminar a tampa do frasco.

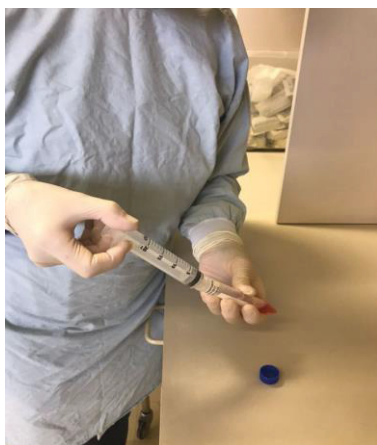
Depois de fechado e identificado, o frasco é colocado na caixa de transporte com gelo e encaminhado ao laboratório o mais rapidamente possível.

- **Técnica de Aspirado Nasal Utilizada no STMO**



Fonte: STMO-HC-UFPR, 2017.

- **Transferência da Secreção para o Tubo com Meio de Transporte**



Fonte: STMO-HC-UFPR, 2017.

- **Acondicionamento do Material para Encaminhamento ao Laboratório**



Fonte: STMO-HC-UFPR, 2017.

ANEXO 2
APROVAÇÃO DO CEP



UFPR - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: "FREQUÊNCIA DA DETECÇÃO DE VÍRUS RESPIRATÓRIOS EM PACIENTES DO SERVIÇO DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA DO HC-UFPR"

Pesquisador: ALZIRA MARIA STELMATCHUK

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 20203913.4.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.367.710

Apresentação do Projeto:

Emenda apresentada decorrentes da etapa de qualificação no programa de pós graduação da Criança e adolescente, ocorrida em 09/10/2017.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

Avaliar o impacto da infecção pelos novos vírus respiratórios no Serviço de Transplante de Medula Óssea do HC-UFPR.

Objetivos Específicos

- a) Listar os vírus respiratórios mais frequentes no STMO no período de 2005 a 2011, antes da implantação do PCR.
- b) Investigar se houve aumento de casos de infecções virais respiratórias no STMO, no período de setembro de 2011 a setembro de 2014; com a implantação da técnica de PCR;
- c) Verificar as situações de risco para infecções virais respiratórias a que estão expostas as crianças do STMO.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



UFPR - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.367.710

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Modificações aprovadas pela banca de qualificação e orientador responsável (Dr Ricardo Pasquini):

-Título final aprovado pela banca examinadora: FREQUÊNCIA DA DETECÇÃO DE VÍRUS RESPIRATÓRIOS EM CRIANÇAS DO SERVIÇO DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA DO HOSPITAL DE CLINICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ.

- Retirada dos coorientadores: Dra Nem Nalu Alves das Mercês e Dr Clóvis Arns da Cunha.

Não foram observados óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta -se pela aprovação da Emenda.

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivados.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



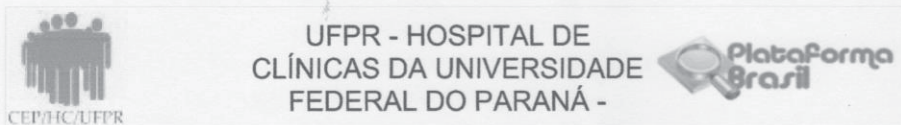
UFPR - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.367.710

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_465039 E2.pdf	11/10/2017 14:26:25		Aceito
Declaração de Pesquisadores	01.jpg	11/10/2017 14:24:30	ALZIRA MARIA STELMATCHUK	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_358813 E1.pdf	11/07/2014 13:08:25		Aceito
Outros	Dispensa do TCLE.jpg	11/07/2014 12:55:02		Aceito
Outros	Carta de Encaminhamento CEP.jpg	11/07/2014 12:54:14		Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto 2014.jpg	11/07/2014 12:52:28		Aceito
Outros	projeto pediatria 2014.docx	02/07/2014 10:58:57		Aceito
Envio de Relatório Parcial	Relatório.docx	25/06/2014 12:17:20		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_202039.pdf	21/10/2013 20:54:44		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PAIS E.docx	21/10/2013 20:53:03		Aceito
Outros	TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES.docx	21/10/2013 20:52:17		Aceito
Outros	AVALIAÇÃO DE RISCOS E BENEFÍCIOS PARA O CEP.doc	21/10/2013 20:50:56		Aceito
Outros	img002.jpg	21/10/2013 20:48:15		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_202039.pdf	27/08/2013 23:35:59		Aceito
Outros	Curriculo Lattes Dra Nen Nalú.docx	27/08/2013 23:35:13		Aceito
Outros	Curriculo Lattes Dr Clovis.docx	27/08/2013 23:34:53		Aceito
Outros	Curriculo Lattes Dr Pasquini.docx	27/08/2013 23:34:29		Aceito
Outros	Curriculo Lattes Alzira Maria Stelmatchuk.docx	27/08/2013 23:33:51		Aceito
Outros	Análise de Mérito f.2.jpg	27/08/2013 21:55:26		Aceito
Outros	Análise de Mérito f.1.jpg	27/08/2013 21:55:14		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Util. dados arq..jpg	27/08/2013 21:42:00		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo Conf..jpg	27/08/2013 21:41:50		Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.367.710

Declaração de Pesquisadores	Publ. resultados.jpg	27/08/2013 21:41:39		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declar. Orientador.jpg	27/08/2013 21:41:24		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Decl. uso mat.dados.jpg	27/08/2013 21:41:11		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta Aceitação TMO.jpg	27/08/2013 21:40:59		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Análise CEP.jpg	27/08/2013 21:40:44		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.docx	27/08/2013 21:33:25		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE ASSENTIMENTO.docx	27/08/2013 21:33:06		Aceito
Outros	ORIENTAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE ENFERMAGEM.docx	27/08/2013 21:30:38		Aceito
Outros	ORIENTAÇÕES AOS FAMILIARES.docx	27/08/2013 21:30:24		Aceito
Outros	FORMULÁRIO PARA ENTREVISTA COM OS PAIS E.docx	27/08/2013 21:30:11		Aceito
Outros	DADOS DOS BANCOS DE DADOS E PRONTUÁRIOS.docx	27/08/2013 21:29:55		Aceito
Outros	AUTORIZAÇÃO PARA COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO.docx	27/08/2013 21:29:43		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	O PAPEL DA ENFERMAGEM NA PREVENÇÃO DE INFECÇÕES VIRAIS RESPIRATÓRIAS EM CRIANÇAS SUBMETIDAS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS.docx	27/08/2013 20:45:56		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



CEP/HC/UFPR

UFPR - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.367.710

CURITIBA, 06 de Novembro de 2017

Assinado por:
maria cristina sartor
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br