



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva
Coordenação de Ensino
Residência Multiprofissional em Oncologia/Farmácia**

Mariana Rangel Tuma

Esquemas de antibióticos utilizados nas infecções da corrente sanguínea durante a neutropenia febril em pacientes submetidos à transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas colonizados por bactérias multirresistentes

Rio de Janeiro

2020

Mariana Rangel Tuma

Esquemas de antibióticos utilizados nas infecções da corrente sanguínea durante a neutropenia febril em pacientes submetidos à transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas colonizados por bactérias multirresistentes

Trabalho de conclusão da Residência Multiprofissional em Oncologia apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA como requisito parcial para a conclusão da Residência Multiprofissional em Oncologia/Farmácia

Orientadora: Msc. Andrea Almeida Tofani (INCA/RJ)

Coorientador: MD, Msc. Marcelo Ribeiro Schirmer (INCA/RJ)

Rio de Janeiro – RJ

2020

AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Felipe Piedade G. Neves do laboratório de Cocos Gram Positivos da Universidade Federal Fluminense (UFF) na cidade de Niterói/RJ pela colaboração na elaboração do artigo.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	15
2.1 - Objetivo Principal	15
2.2 – Objetivos específicos	15
2.2.1 Descrever características demográficas e clínicas dos pacientes submetidos à TCTH autólogas que apresentaram ICS laboratorialmente confirmada com hemocultura positiva para infecções bacterianas	15
2.2.2 Identificar os esquemas terapêuticos usados por pacientes submetidos à TCTH autólogo que apresentaram hemocultura positiva e eram colonizados por MDR.	15
2.2.3 Identificar os desfechos alta hospitalar ou óbito de pacientes submetidos à transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas colonizados por MDR	15
2.2.4 Avaliar a adequação do uso de antibióticos com os protocolos clínicos para NF.	15
3. MÉTODO	16
3.1 Desenho do estudo	16
3.2 Aspectos microbiológicos	16
3.3 Aspectos farmacoterapêuticos	17
3.4 Aspectos estatísticos analisados	18
4. RESULTADOS	19
5. DISCUSSÃO	24
6. CONCLUSÃO	30
REFERÊNCIAS	31
ANEXO I – PROTOCOLO DE NEUTROPENIA FEBRIL (CEMO/INCA)	36

LISTA DE SIGLAS

BGN MR- BGN multirresistentes

CEMO - Centro de transplante de medula Óssea (INCA)

CGP – Cocos Gram positivos

CMV- Citomegalovírus

CTH- Células Tronco Hematopoiéticas

DECH - Doença do enxerto contra o hospedeiro

E. Coli MS – *Escherichia Coli* Multissensível

EBV - Vírus Epstein-Barr

ERC - Enterobactérias com produção de carbapenemase

ESBL - Beta-lactamase de espectro estendido

ESKAPE - *Enterobacter* spp., *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA),

Klebsiella pneumoniae resistente a carbapenêmicos (KPC), *Acinetobacter baumannii*,

Pseudomonas aeruginosa, *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE)

HLA - Antígeno leucocitário humano

HSV e HHV - *Herpes* Vírus

ICS - Infecção da corrente sanguínea

KPC - *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos,

LH - Linfoma de Hodgkin

LNH - Linfoma Não Hodgkin

MDR - ‘‘ *Multidrug-resistant* ’’

MM - Mieloma Múltiplo

MRSA - *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina

NF - Neutropenia Febril

OMS - Organização Mundial da Saúde

TCTH - Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

VRE - *Enterococcus* resistentes à vancomicina

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Critérios de inclusão e exclusão dos pacientes analisados de janeiro de 2017 a junho de 2019.....	19
---	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Bactérias MDR consideradas no estudo nos pacientes colonizados de janeiro de 2017 a junho de 201917

Quadro 2. Antibióticos usados no tratamento da Neutropenia Febril nos pacientes colonizados por MDR..... 18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos oito pacientes submetidos à TCTH que apresentaram ICS e eram colonizados por MDR de dezembro de 2017 a junho de 2019 no CEMO (n=8)..... 20

Tabela 2. Esquemas terapêuticos nos oito pacientes submetidos à TCTH que apresentaram ICS e eram colonizados por MDR de dezembro de 2017 a junho de 2019 no CEMO (n=8) 22

RESUMO

A infecção bacteriana da corrente sanguínea (ICS) em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), causadas por micro-organismos multirresistentes (MDR), está associada a altas taxas de mortalidade, tendo em vista opções terapêuticas limitadas. O estudo avaliou os esquemas de antibióticos utilizados na neutropenia febril (NF) em pacientes submetidos à TCTH autólogo que apresentaram ICS e eram colonizados por bactérias MDR. Trata-se de um estudo retrospectivo referente ao período de janeiro de 2017 a junho de 2019, com pacientes submetidos à TCTH autólogo em um Centro de Transplante de Medula Óssea de um hospital de referência na cidade do Rio de Janeiro. Foram coletadas informações demográficas, resultados de hemoculturas e esquemas de antibióticos usados em fontes como prescrições e evoluções médicas. Os desfechos analisados foram alta hospitalar ou óbito em trinta dias. Dos 122 pacientes recrutados, 41 (33,6%) apresentaram ICS, oito destes (19,5%) colonizados por MDR: KPC (n=5), MRSA (n=2) e *Acinetobacter baumannii* (n=1). Nenhum dos oito pacientes apresentou ICS pelo MDR da sua colonização. O cefepime foi o antibiótico usado no dia 1 de tratamento em seis pacientes e três deles o iniciaram em monoterapia. O esquema empírico inicial foi considerado adequado em seis pacientes conforme a rotina orientada pela Instituição e diretrizes clínicas. Todos os oito pacientes utilizaram antibióticos por no mínimo 7 dias, um chegou aos 14 dias e o tempo médio de tratamento foi 11,2 dias. Não houve óbito entre os oito pacientes e todos tiveram alta em menos de trinta dias (10 a 22 dias). O micro-organismo da colonização não foi o causador da ICS. A administração dos antibióticos conforme protocolos preconizados pela Instituição foi elevada (75%), o que pode justificar maior sucesso no desfecho clínico durante o período. Outros estudos com maior número de pacientes são necessários para avaliar essa hipótese.

Descritores: multirresistência, infecções da corrente sanguínea, transplante de células tronco hematopoéticas, neutropenia febril.

ABSTRACT

Bacterial bloodstream infection (BSI) in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), caused by multi-drug resistant microorganisms (MDR), is associated with high mortality rates, in view of limited therapeutic options. The study evaluated the antibiotic regimens used in febrile neutropenia (FN) in patients undergoing autologous HSCT who presented HSCT and were colonized by MDR bacteria. This is a retrospective study for the period from January 2017 to June 2019, with patients undergoing autologous HSCT in a Bone Marrow Transplant Center of a reference hospital in the city of Rio de Janeiro. Demographic information, results from blood cultures and antibiotic regimens used in sources such as prescriptions and medical evolution were collected. The outcomes analyzed were hospital discharge or death within thirty days. Of the 122 patients recruited, 41 (33.6%) had ICS, eight (19.5%) colonized by MDR: KPC (n=5), MRSA (n=2) and *Acinetobacter baumannii* (n=1). None of the eight patients presented CSI by MDR of their colonization. Cefepime was the antibiotic used on day 1 of treatment in six patients and three of them started monotherapy. The initial empirical scheme was considered adequate in six patients according to the routine guided by the Institution and clinical guidelines. All eight patients used antibiotics for at least 7 days, one reached 14 days and the average treatment time was 11.2 days. There were no deaths among the eight patients and all were discharged in less than thirty days (10 to 22 days). The microorganism of the colonization was not the cause of the ICS. The administration of antibiotics according to the protocols recommended by the Institution was high (75%), which may justify greater success in the clinical outcome during the period. Other studies with larger number of patients are necessary to evaluate this hypothesis.

Descriptors: Bacterial Resistance to Multiple Drugs, Bacteremia, Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Febrile Neutropenia

1. INTRODUÇÃO

A infecção em pacientes que realizam transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) apresenta incidência de 13 a 60% (PAUL *et al*, 2020) e está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade (GARNICA *et al*, 2010.) A infecção bacteriana, sobretudo a da corrente sanguínea (ICS) é a principal complicação após o TCTH (BALLETTTO & MIKULSKA, 2015)

Novas formas de resistência podem se disseminar com notável velocidade entre todos os continentes, por meio de pessoas, animais e materiais (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2019). Segundo Aslam *et al*. (2018), a etiologia da resistência aos antimicrobianos é multifacetada. Muitos são os fatores incidentes, tais como o aumento nas taxas de migração global, saneamento básico ineficiente, uso excessivo de antimicrobianos na população humana e pecuária o que gera pressão seletiva (SANTAJIT & INDRAWATTANA, 2016, ASLAM *et al*, 2018).

Ressalta-se, além disso, que nos últimos anos, houve aumento expressivo no número de infecções bacterianas por micro-organismos multirresistentes (MDR), o que constitui ameaça à Saúde Pública Global, podendo causar cerca de 10 milhões de mortes por ano em 2050 (GARAU & BASSETTI, 2018).

A definição de MDR, por sua vez, pode variar e diversas nomenclaturas têm sido empregadas (MAGIORAKOS *et al*, 2012) Os micro-organismos são geralmente classificados como MDR quando apresentam resistência a, no mínimo, um agente de três ou mais classes de antimicrobianos. Os mecanismos de resistência se enquadram em categorias amplas, incluindo; inativação e/ou alteração da droga ao sítio alvo, alterações na permeabilidade celular resultando em redução do acúmulo intracelular e bombas de efluxo. A formação de biofilmes também auxilia na proteção das bactérias contra antimicrobianos presentes no meio (SANTAJIT & INDRAWATTANA, 2016).. A aquisição de resistência frequentemente se dá a partir da transferência de plasmídeos que carregam determinantes genéticos (ASLAM *et al*, 2018).. A produção de β -lactamases configura-se como o mecanismo de resistência mais relevante em micro-organismos MDR Gram negativos (CATTOIR & FELDEN, 2019)

No âmbito hospitalar ressaltam-se, entre os MDR, os pertencentes ao grupo ESKAPE: *Enterobacter* spp., *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA), *Klebsiella*

pneumoniae resistente a carbapenêmicos (KPC), *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE) (RAMSAMY, *et al*, 2018, WHOa, 2017) que aparecem na lista global de micro-organismos prioritários desenvolvida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), para os quais o desenvolvimento de opções terapêuticas é urgente (WHO, 2017). Infecções por micro-organismos do grupo ESKAPE representam cerca de 75% do total em ambientes hospitalares, tendo como principais grupos de risco os pacientes criticamente doentes e/ou imunocomprometidos (EL-MAHALLAWY *et al*, 2016, SANTAJIT & INDRAWATTANA, 2016). Nesses casos, há aumento nas taxas de mortalidade, bem como dos custos de saúde e dificuldade em iniciar tratamentos empíricos, já que as opções terapêuticas são limitadas e têm se tornado ineficazes (RAMSAMY *et al*, 2018).

Em virtude da não efetividade de fármacos como os beta-lactâmicos e glicopeptídeos usados tradicionalmente para tratamento de infecções por MDR, a OMS ratificou sua preocupação com o tema e lançou, a nível global, um plano de ação baseado em cinco objetivos estratégicos, os quais podem ser resumidos em: conscientização e compreensão em relação à resistência antimicrobiana por profissionais de saúde e sociedade; fortalecimento do conhecimento por meio de vigilância e pesquisa; redução da incidência de infecções; otimização do uso de antimicrobianos e investimento sustentável no desenvolvimento de novos medicamentos (WHO, 2016).

Nesse contexto, é importante destacar um grupo específico de pacientes que são susceptíveis a infecções por MDR de forma mais preocupante; os hematológicos e submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas (ZAGO *et al*, 2012). O TCTH consiste na substituição de células-tronco hematopoiéticas (CTH) do paciente por CTH normais obtidas de fontes, como a medula óssea, sangue periférico ou cordão umbilical com o objetivo de normalizar a hematopoiese (JR., 2001). Entre os tipos de TCTH há o autólogo, no qual células de medula óssea do próprio paciente são infundidas após condicionamento e uso de fatores de estimulação de colônias e o alogênico em que células da medula óssea de um doador compatível são coletadas e infundidas no receptor, sendo necessário, nesses casos, compatibilidade em relação ao antígeno leucocitário humano (HLA) (LEITE, 2011). Embora medida potencialmente curativa em muitos casos, é uma modalidade terapêutica cara, envolve tratamento farmacológico complexo e apresenta taxas de morbidade e mortalidade significativas (MENDES *et al*, 2015). Após a infusão das CTH, a medula óssea do paciente transplantado fica em aplasia (pancitopenia) por um período aproximado de duas a três semanas, no qual há queda geral da imunidade, celular específica e inespecífica (NUCCI &

MAIOLINO, 2000). Nesse período, os pacientes estão sujeitos a complicações não infecciosas e neutropenia, muitas vezes grave, que os torna susceptíveis, principalmente, a infecções bacterianas e fúngicas (LEITE, 2011; MENDES *et al*, 2015). A neutropenia é um fator de risco particularmente importante associado a infecções da corrente sanguínea em até 25% dos pacientes com câncer e apresenta taxas de mortalidade de 33% em países de menor renda (LUBWAMA, *et al*, 2019).

A respeito das complicações que influenciam o perfil das infecções que acometem pacientes submetidos à TCTH, observam-se fatores predisponentes relacionados à doença de base e aos tipos do transplante (NUCCI & MAIOLINO, 2000, VOLTARELLI & STRACIERI, 2000). Em relação à doença de base determinante do TCTH, existem diferenças importantes, por exemplo, pacientes com anemia aplásica, que recebem transplante alogênico, apresentam neutropenia acentuada, ao passo que pacientes com Linfoma de Hodgkin (LH), candidatos ao transplante autólogo, apresentam defeito importante na imunidade celular (NUCCI & MAIOLINO, 2000). Após o condicionamento com quimioterapia ou radioterapia intensa, o sistema imunológico é afetado como um todo e essas diferenças atenuam-se ou desaparecem (VOLTARELLI & STRACIERI, 2000). Existem, ainda, importantes alterações entre os transplantes alogênico e autólogo em termos de imunodepressão. No transplante alogênico o grau de imunossupressão pode ser intenso, devido ao uso de imunomoduladores para evitar a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). No transplante autólogo praticamente não existe risco de DECH e a imunidade tende a se recuperar mais rapidamente, após a enxertia, à medida que a medula se recupera (REIS VISENTAINER, 2004).

Em relação às infecções que podem acometer o receptor de CTH, podem ser mencionadas reativações de infecções por *Herpes Vírus* (HSV e HHV-6), Hepatites B e C, vírus Epstein-Barr (EBV) e citomegalovírus (CMV), bem como infecções fúngicas em pacientes com histórico de infecções fúngicas invasivas persistentes ou subdiagnosticadas (NUCCI & MAIOLINO, 2000). Com relação às infecções bacterianas, na fase de neutropenia, agentes Gram positivos, como *Staphylococcus* coagulase-negativos e *Staphylococcus aureus* são frequentemente identificados, bem como bacilos Gram-negativos, grupo cada vez mais resistente a antimicrobianos disponíveis e com capacidade de compartilhar tal resistência com outras bactérias (JR, 2000; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2019). Os bacilos Gram negativos podem corresponder à maioria das amostras isoladas de bacteremia em unidades hematológicas (TRUBIANO *et al*, 2015) e, também, a maior parte dos casos reportados de resistência antimicrobiana e de taxas de mortalidade (TRECARCHI &

TUMBARELLO, 2014.. Destaca-se que pacientes suscetíveis à ICS, incluindo por micro-organismos MDR, podem evoluir, muitas vezes, para consequências graves e fatais (EL-MAHALLAWY *et al*,2016).

Pacientes considerados de alto risco, como os submetidos à TCTH, estão em ambiente hospitalar na fase neutropênica do transplante representada pelo período de condicionamento até a recuperação de granulócitos (GARNICA *et al*, 2010) e requerem administração intravenosa (IV) de antimicrobianos (FREIFELD *et al*, 2011). Além disso, exames laboratoriais de rastreio realizados no receptor durante esse período são fundamentais (GARNICA *et al*, 2010), bem como o conhecimento de infecções ou colonizações prévias por patógenos MDR. Assim, faz-se necessária investigação do histórico de colonização por MRSA; *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE); enterobactérias produtoras de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) ou enterobactérias com produção de carbapenemase (ERC) e história prévia de infecção por *Clostridioides difficile* a fim de estabelecer o espectro necessário dos antimicrobianos usados para tratamento empírico, recomendado para pacientes com alto risco de infecção, incluindo aqueles com neutropenia, os quais fazem uso de antimicrobianos de amplo espectro, a exemplo do cefepime(TAPLITZ *et al*, 2018,MENDES *et al*, 2015). Destaca-se que, para pacientes graves colonizados com bactérias MDR é recomendada terapia empírica baseada na colonização do paciente *Ibid*..

O manejo das infecções bacterianas, incluindo por MDR em pacientes hematológicos no ambiente hospitalar é, portanto, complexo (TRUBIANO *et al*, 2011). Assim, o conhecimento da epidemiologia local, bem como padrão de resistência, além da identificação do micro-organismos causador da ICS são fundamentais para condução de estratégias e melhores tratamentos a fim de reduzir as taxas de mortalidade nesta população específica e melhorar sua qualidade de vida (EL-MAHALLAWY *et al*, 2018). Além disso, deve-se ressaltar que o menor número de referências na literatura sobre ICS bacterianas em pacientes submetidos à TCTH autólogo promove lacuna no conhecimento que necessita ser sanada. Por esse motivo, mais pesquisas sobre o tema precisam, urgentemente, ser desenvolvidas.

2. OBJETIVOS

2.1 - Objetivo Principal

Avaliar esquemas de antibióticos utilizados nas ICS durante a neutropenia febril em pacientes submetidos à transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas colonizados por bactérias MDR visando a conformidade com os protocolos da Instituição.

2.2 – Objetivos específicos

2.2.1 Descrever características demográficas e clínicas dos pacientes submetidos à TCTH autólogas que apresentaram ICS laboratorialmente confirmada com hemocultura positiva para infecções bacterianas

2.2.2 Identificar os esquemas terapêuticos usados por pacientes submetidos à TCTH autólogo que apresentaram hemocultura positiva e eram colonizados por MDR.

2.2.3 Identificar os desfechos alta hospitalar ou óbito de pacientes submetidos à transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas colonizados por MDR

2.2.4 Avaliar a adequação do uso de antibióticos com os protocolos clínicos para NF.

3. MÉTODO

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo realizado em um Centro de Transplante de Medula Óssea de um hospital de referência na cidade do Rio de Janeiro/Brasil. A busca dos dados foi realizada em prescrições médicas e prontuários de pacientes internados que realizaram TCTH autólogo referente ao período de janeiro 2017 a junho de 2019 por meio dos sistemas eletrônicos da instituição (Intranet®).

A população do estudo compreende pacientes TCTH autólogo que apresentaram infecções bacterianas da corrente sanguínea e eram colonizados por bactérias MDR. Foram excluídos os pacientes que não apresentaram ICS e não eram colonizados por bactérias MDR.

Para análise das variáveis demográficas foram coletados dados referentes a sexo e idade obtidos através de prontuários médicos no sistema Intranet®.

Para análise das variáveis clínicas, além da colonização por MDR e os esquemas terapêuticos utilizados, foram coletados dados referentes à doença de base que determinou o TCTH em fontes como prontuários e prescrições médicas através do sistema Intranet® e organizados em planilha do Excel®.

3.2 Aspectos microbiológicos

Pra fins deste estudo, foram consideradas bactérias MDR aquelas submetidas ao sistema rotineiro de vigilância microbiológica do CEMO e foram utilizados todos os resultados das culturas de vigilância e outras amostras clínicas, inclusive, hemoculturas fornecidos pelo setor de microbiologia do laboratório de patologia do Hospital do Câncer I (HCI) dentro do período de um ano antes da data do TCTH (364 dias) e até a alta.

As bactérias MDR consideradas no estudo encontram-se no Quadro 1 (RAMSAMY *et al*, 2018, WHOA, 2016).

Quadro 1. Bactérias MDR consideradas no estudo nos pacientes colonizados de janeiro de 2017 a junho de 2019

BACTÉRIAS MDR CONSIDERADAS NESTE ESTUDO
<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente aos carbapenêmicos (KPC)
<i>Enterobacteriaceae</i> resistente aos carbapenêmicos (ERC)
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina (MRSA)
<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente aos carbapenêmicos
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente aos carbapenêmicos
<i>Enterococcus</i> sp resistente à vancomicina (VRE)

Foram considerados pacientes colonizados por MDR se houvesse, pelo menos uma cultura positiva no período de um ano antes da data do TCTH até a alta (BANACH, *et al*, 2018).

As hemoculturas foram cultivadas pelo método automatizado no sistema BD BACTEC™ e os testes de sensibilidade foram realizados no sistema VITEK 2™ (BioMérieux). Estipulou-se que, caso houvesse hemoculturas positivas, subsequentes à primeira hemocultura, dentro do período de sete dias, seriam consideradas um único episódio. Se, após sete dias, novas hemoculturas positivassem, considerou-se nova ICS (Bloodstream Infection Surveillance, 2020).

3.3 Aspectos farmacoterapêuticos

Os esquemas antimicrobianos terapêuticos foram analisados a partir da data da internação para o TCTH e até a alta. A partir do dia da prescrição inicial de antibiótico terapêutico (D1) até 28 dias, segmentados em D1, D3, D5, D7, D14 e D28, o que mais se aproxima dos 30 dias esperados para recuperação do transplante (JR, 2001)

Os esquemas terapêuticos avaliados incluíram uso intravenoso (IV) dos seguintes antimicrobianos (FREIFELD *et al*, 2011, MENDES *et al*, 2015):

Quadro 2. Antibióticos usados no tratamento da Neutropenia Febril nos pacientes colonizados por MDR de janeiro de 2017 a junho de 2019

ANTIBIÓTICOS USADOS NA NEUTROPENIA FEBRIL
Cefepime
Piperacilina com tazobactam
Meropenem
Amicacina
Vancomicina
Linezolida
Daptomicina
Polimixina
Tigeciclina

O protocolo para orientar o tratamento da Neutropenia Febril (NF) do CEMO está no Anexo I

Os desfechos observados foram:

- Tempo para a alta hospitalar.
- Letalidade em 30 dias (BELLO-CHAVOLLA, 2018, DANIELS, *et al*, 2019, LEITE, 2011).

3.4 Aspectos estatísticos analisados

Os dados foram organizados em planilhas do software Microsoft Excel® 2010 e tratados através do software estatístico Statistical Package for Social Science (SPSS), versão 20.0.

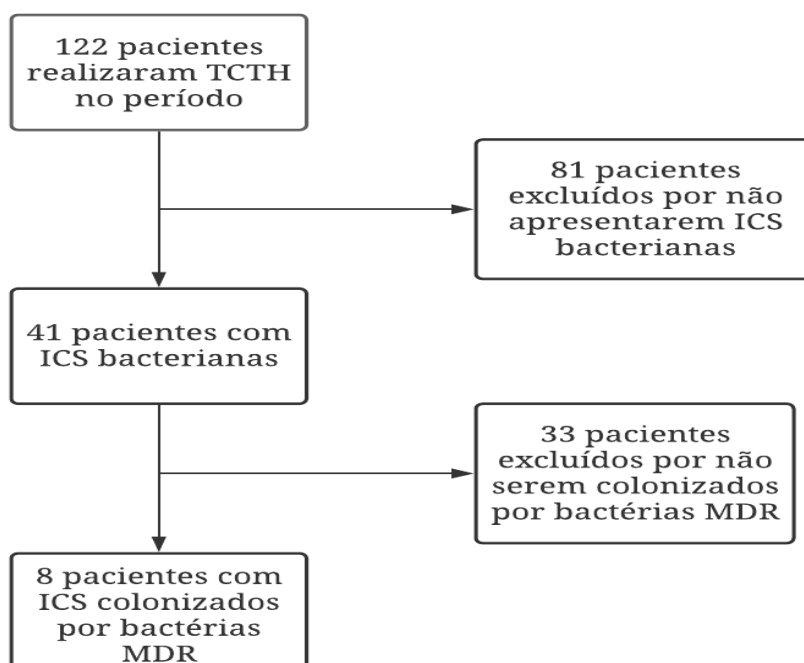
Foi realizada estatística descritiva das variáveis sexo, idade, doença de base, micro-organismos encontrados na colonização e em hemoculturas. Para os pacientes que apresentaram ICS, as variáveis foram expressas em frequência absoluta e frequência relativa. Para os pacientes com ICS colonizados por MDR, as variáveis também foram expressas frequência absoluta e relativa.

O estudo foi aprovado no conselho de ética e pesquisa (CEP) da Instituição com número 17996219.0.0000.5274.

4. RESULTADOS

Entre os 122 pacientes submetidos ao TCTH e analisados, 41 (33,6%) apresentaram hemocultura positiva e oito pacientes eram colonizados por bactérias MDR (Figura 1).

Figura 1. Critérios de inclusão e exclusão dos pacientes analisados de janeiro de 2017 a junho de 2019



Fonte: autoria própria

Entre os pacientes que apresentaram ICS (n=41), os dados de gênero e idade evidenciaram maioria do sexo masculino com 23 pacientes (56%), faixa etária de 40-59 com 16 pacientes, 39%.

Em relação aos principais microrganismos isolados nas hemoculturas dos pacientes que tiveram ICS (n=41), em onze deles (26,8%) foi detectado *Staphylococcus* coagulase-negativos (SCN), seguido de *Klebsiella pneumoniae* (não resistente aos carbapenêmicos) em cinco (12,2%), *Enterobacter cloacae* produtor de beta-lactamase induzível e *Pseudomonas aeruginosa* (não resistente aos carbapenêmicos) foram encontradas em três (7,3%) pacientes cada. Nenhum dos agentes identificados nas hemoculturas destes 41 pacientes pertencia ao grupo das bactérias consideradas MDR neste estudo

Dentre os 41 pacientes com ICS, oito eram colonizados por MDR. As características demográficas e clínicas encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos oito pacientes submetidos à TCTH que apresentaram ICS e eram colonizados por MDR de dezembro de 2017 a junho de 2019 no CEMO (n=8)

IDADE (anos)	N (%)
0 a 19	1 (12,5)
20 a 39	2 (25,0)
40 a 59	4 (50,0)
>59	1 (12,5)
TOTAL	8 (100)
SEXO	
M	5 (62,5)
F	3 (37,5)
TOTAL	8 (100)
DOENÇA DE BASE	
LH	3 (37,5)
LNH	2 (25,0)
MM	3 (37,5)
TOTAL	8 (100)

LH: Linfoma de Hodgkin; LNH: Linfoma não Hodgkin; MM: Mieloma Múltiplo

Dentre os oito pacientes colonizados por MDR, a colonização por Gram negativos ocorreu em 6 pacientes (75%) e Gram positivos em 2 (25%). Entre os Gram negativos, *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase se destaca (n=5; 62,5%), seguida por *Acinetobacter baumannii* (n=1;12,5%). Entre as bactérias Gram positivas, apenas o MRSA foi encontrado.

Os principais micro-organismos detectados na hemocultura dos pacientes colonizados por MDR também foram os Gram negativos (n=5; 62,5%), com predominância de *Escherichia Coli* (n=3; 37,5%), seguida de *Klebsiella Pneumoniae* ESBL positivo (n=1; 12,5%) e *Enterobacter cloacae complex* (n=1, 12,5%). Entre os micro-organismos Gram positivos encontrados na hemocultura (n=3; 37,5%), foram detectados *Staphylococcus Capitis* (n=1;12,5%), *Staphylococcus epidermidis* (n=1; 12,5%) e *Streptococcus Gallolyticus Pasteurianus* (n=1; 12,5%). Apenas um paciente apresentou hemocultura positiva pela mesma espécie de microorganismo colonizado, *K. pneumoniae*, porém não resistente aos carbapenêmicos. No nosso estudo, nenhum paciente teve infecção da corrente sanguínea pelo mesmo micro-organismo encontrado sua própria colonização.

O cefepime foi o antibiótico de escolha para início de tratamento em seis pacientes (75%). Três pacientes colonizados (37,5%) o iniciaram em monoterapia (na dose padrão de 2g de 8 em 8 horas, para maiores de 50kg).

Dentre os oito pacientes colonizados, três (37,5%) tiveram choque séptico como manifestação inicial, no momento de início da antibioticoterapia (D1), sendo um deles colonizado por MRSA e dois KPC. O paciente colonizado por MRSA e um dos colonizados por KPC, apresentou *E. Coli* Multissensível (MS) na hemocultura, bactéria Gram negativa. Já um dos pacientes colonizados por KPC apresentou hemocultura positiva para *Staphylococcus capitis*, bactéria Gram positiva. Um paciente era colonizado por MRSA recebeu como terapia empírica inicial meropenem com amicacina e vancomicina. Dos pacientes colonizados por KPC, um deles, no D1 de tratamento, utilizou o esquema cefepime e vancomicina e o outro paciente fez uso de meropenem e amicacina. Após reavaliação do esquema terapêutico, no D3 de tratamento e reversão do choque séptico e conforme resultado da hemocultura (BGN), o paciente colonizado por MRSA seguiu com meropenem. Entre aqueles colonizados por KPC, o que iniciou esquema com cefepime e vancomicina o manteve no D3, após reversão do choque e resultado da hemocultura (CGP). Já o que iniciou com esquema meropenem e amicacina, descalonou para cefepime em monoterapia após reversão do choque, conforme resultado da hemocultura (BGN).

Um paciente, colonizado por *Acinetobacter baumannii*, fez monoterapia com cefepime durante o período analisado (D1 –D7), tendo em vista não ter apresentado choque séptico e devido à sensibilidade do micro-organismo detectado na hemocultura.

Dentre os pacientes colonizados por MRSA (n=2; 25%) apenas um deles iniciou esquema de antimicrobianos com cobertura para Gram positivo no D1 de tratamento, devido ao choque séptico.

O esquema empírico inicial (D1) foi considerado adequado em seis pacientes (75%) conforme a rotina da NF da Instituição (anexo I).

Os dados detalhados encontram-se na Tabela 2

Tabela 2. Esquemas terapêuticos nos oito pacientes submetidos à TCTH que apresentaram ICS e eram colonizados por MDR de dezembro de 2017 a junho de 2019 no CEMO (n=8)

PACIENTE	MDR colonização	ICS	DATA ICS	DATA ATB 1	DIAS DE TRATAMENTO ^A				
					D1	D3	D5	D7	D14
Paciente 1	KPC (swab anal)	<i>E. C.</i> <i>comp.</i>	07.09. 2017	07.09 2017	CEF	CEF+ AMI VAN	CEF+ VAN	CEF+ VAN	X
Paciente 2	KPC (swab anal)	<i>E. Coli</i>	13.09. 2017	13.09. 2017	CEF+ AMI	CEF+ AMI	MER ¹ + AMI	MER+ AMI	X
Paciente 3	KPC (swab anal) ²	<i>E. Coli</i>	13.11 2017	13.11 2017	MER+ AMI	CEF	CEF	CEF	X
Paciente 4	KPC (swab anal)	<i>KP</i> (<i>ESBL+</i>)	20.01. 2018	19.01 2018	CEF+ DAPT ^{3,4,5}	DAPT + CEF+ AMI	DAPT+ MER ⁶	DAPT+ MER	X
Paciente 5	KPC ⁷ (urinocultur a)	<i>S.</i> <i>Capitis</i>	28.04. 2019	29.04 2019	CEF+ VAN	CEF+ VAN	CEF+ VAN	CEF+ VAN	X
Paciente 6	AB (abscesso cutâneo)	<i>S. G.</i> <i>Past.</i>	21.09. 2018	21.09 2018	CEF	CEF	CEF	CEF	X
Paciente 7	MRSA (swab nasal) 8	<i>S.</i> <i>Epider.</i>	11.01. 2018	12.01 2018	CEF	MER	MER	MER+ VAN	X
Paciente 8	MRSA (swab nasal)	<i>E. Coli</i>	29.01. 2019	29.01 2019	MER+ AMI+ VAN ⁹	MER	MER+ VAN	MER + VAN	MER

(A) Dados coletados a partir do primeiro sinal clínico (febre e/ou hipotensão e/ou calafrios) MDR: paciente colonizado por MDR; MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; KPC: *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase; AB: *Acinetobacter Baumannii*; *E. C. COMP*: *Enterobacter Clocae complex*; *S. Capitis*: *Staphylococcus Capitis*; *S.G.PAST*: *Streptococcus Gallolyticus Pasteurianus*; *S. Epider.*: *Staphylococcus Epidermidis* CEF: Cefepime; AMI: Amicacina; VAN: Vancomicina; MER: Meropenem; DAPT: Daptomicina; (1)Febre persistente (2) choque séptico (3) Paciente com infecção prévia por gram positivo em óstio de cateter (4)Paciente alérgica à vancomicina (5) Pico febril (6) Febre persistente (7) Choque séptico (8) Paciente também era colonizada por ESBL (9) choque séptico

A média de tempo para que a hemocultura se mostrasse positiva desde o dia do TCTH foi 5,62 dias para os pacientes colonizados por MDR.

A média de tempo para início do esquema de antimicrobianos nos oito pacientes, a partir do TCTH, foi 2,25 dias, sendo que um paciente iniciou o esquema antes da realização do TCTH.

Todos os pacientes colonizados por MDR realizaram esquemas antimicrobianos por no mínimo 7 dias, ao passo que um chegou aos 14 dias de uso, sendo que o tempo médio de tratamento foi de 11,2 dias.

Não houve óbitos dentro do período de análise. Todos os oito pacientes com ICS colonizados por MDR tiveram alta hospitalar dentro de 30 dias, com mínimo de dez dias e máximo de vinte e dois para alta, sendo a média de tempo de 15,7 dias desde o início do TCTH

5. DISCUSSÃO

As infecções são complicações graves após o TCTH e acometem cerca de 5-10% de receptores autólogos (BALLETO & MIKULSKA, 2015; NESHER, & ROLSTON, 2019). Além disso, as infecções bacterianas são consideradas a mais incidentes nos trinta dias após o TCTH (LEITE, 2011). Em nossa pesquisa, encontramos 33,6% de ICS e, de fato, estudos relatam que há variações significativas nas frequências de ICS entre os centros de TMO (BALLETO & MIKULSKA, 2015 ; THE NINE-I STUDY GROUP *et al*, 2020, NUCCI & MAIOLINO, 2000) o que pode ser explicado pela epidemiologia de cada centro.

Nossos dados demonstraram que entre os pacientes que apresentaram ICS (n=41), oito (19,5%) eram colonizados por MDR. Esses resultados se assemelham aos dos estudos realizados por Rello *et al* (2018) os quais, por meio de análise transversal, recolheram dados sobre o tratamento atual das infecções causadas por MDR entre os doentes hematológicos admitidos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) em todo o mundo, encontrando percentual de 20% de colonizados por bactérias MDR. Tal semelhança pode ser benéfica quando observamos que os desfechos têm resultados positivos em ambos os estudos.

Em relação aos micro-organismos MDR encontrados na colonização dos pacientes com ICS, a razão entre Gram-negativos/Gram positivos foi 2, sugerindo que os Gram negativos apresentaram frequência 2 vezes maior na colonização durante o período analisado, sendo KPC o mais frequente (n=5; 62,5%), o que corrobora dados da literatura que evidenciam que os BGNs são mais prevalentes em unidades hematológicas (TRUBIANO *et al*, 2015).

Entre os pacientes que apresentaram ICS e eram colonizados por MDR (n=8), houve maior percentual em LH (n=3; 37,5%) e MM (n=3; 37,5%). Em tais doenças, a realização de TCTH autólogo faz parte da estratégia terapêutica para a maioria dos pacientes (PALLOTTA *et al*, 2007) e as complicações infecciosas são relativamente comuns (RAHMAN *et al*, 2019, NUCCI&MAIOLINO, 2015). No entanto, estudos com maior número de indivíduos são necessários para correlação estatística mais precisa.

Sobre o gênero e desenvolvimento de ICS em pacientes colonizados por MDR (n=8), destaca-se o masculino (n=5; 62,5%) como predominante, resultado semelhante aos achados de

alguns estudos, mas não há explicação específica para tal fato (SANTOS, *et al*, 2012, PAUL *et al*, 2020).

Em relação a mortalidade em 30 dias, nosso estudo também mostrou resultados semelhantes com outros estudos onde o TCTH autólogo não se mostrou fator de risco para óbito em 30 dias, quando a cobertura empírica para neutropenia febril é adequada (GUARANA, M.; NUCCI, M.; NOUÉR, S., 2019; LEITE, 2011). Em nosso estudo não houve óbito dentro do período analisado para aqueles colonizados por MDR (n=8), o que sugere concordância com estudo de Marasco *et al*(2016), o qual analisa pacientes colonizados por BGN multirresistentes (BGN-MR) e informa que tais pacientes não apresentam diferenças significativas na sobrevida geral, mortalidade relacionada ao transplante (MRT) ou mortalidade relacionada à infecção (MRI) e que a mortalidade atribuída a BGN-MR pode ser controlada em colonizados quando uma terapia antimicrobiana precoce é iniciada em caso de neutropenia febril.

Em nossa pesquisa, todos os pacientes tiveram alta em tempo inferior a trinta dias, com média de 15,2 dias, resultado que se assemelha àqueles observados por Kuderer (2006) em seu estudo com 41.779 pacientes que desenvolveram NF em 115 centros médios dos EUA. Embora os pacientes em sua totalidade não apresentem neoplasias hematológicas como doença de base, foi verificado que, para estas, houve maior tempo de internação.

Sobre o tratamento, é recomendado estabelecer o espectro dos antimicrobianos em pacientes com alto risco de infecção, incluindo aqueles com NF. Ressalta-se que a febre pode ser o primeiro e único sinal de infecção subjacente em pacientes com NF, tendo em vista a resposta inflamatória suprimida nesses pacientes já que o componente do sistema imunológico mediado por neutrófilos é afetado pela neutropenia (GOLDSMITH, C., KALIS, J., JEFFERS, K., 2018). Assim, o tratamento inapropriado está associado a piores resultados e disseminação de bactérias MDR e o conhecimento da colonização por MDR pode melhorar probabilidade de adequação da terapia empírica (THE NINE-I STUDY GROUP *et al*, 2020).

Para pacientes com NF é indicado início imediato de terapia antimicrobiana após as hemoculturas terem sido colhidas, com reavaliações do plano terapêutico entre 48 a 72 horas (NUCCI & MAIOLINO, 2000). Dentro dessa lógica, o descalonamento de antimicrobianos é importante, quando se inicia antecipadamente um regime que cobre os micro-organismos resistentes mais prevalentes, para prevenir o dano pelo uso extenso de esquemas de amplo espectro (BALLETTTO& MIKULSKA, 2015; WAELE *et al*, 2020)

Em relação ao status de colonização, ou seja, o tipo de bactéria que colonizava o indivíduo antes do desenvolvimento da NF, observamos que o esquema empírico inicial (D1) foi considerado adequado em seis pacientes (75%) conforme a rotina para o tratamento da NF da Instituição. Quando observamos os ajustes após reavaliação do esquema terapêutico em D3 (48 horas), seis pacientes também fizeram esquemas adequados de acordo com a rotina preconizada.

Quando analisamos o uso de cefepime como terapia empírica inicial, entre os oito colonizados por MDR, três iniciaram monoterapia com cefepime, recomendado como primeira linha de tratamento empírico para neutropenia febril em pacientes de alto risco (TAPLITZ *et al*, 2011, MENDES *et al*, 2015; ÇALIK *et al* 2018). As monoterapias com beta lactâmicos antipseudomonas são geralmente preferidas às combinações como terapias empíricas para pacientes com NF de alto risco (HORITA. *et al*, 2017) e estudos a recomendam fortemente utilização de piperacilina-tazobactam ou cefepime (GARNICA *et al*, 2010), com destaque para o último, tendo em vista sua prolongada meia-vida de eliminação, bem como os menores eventos adversos (PONRAJ, M. *et al*, 2018.. Além disso, a administração precoce de antibióticos está associada a maiores taxas de sobrevivência (GOLDSMITH; 2020). Enfatiza-se que o escalonamento de cefepime para meropenem foi verificado em três pacientes, sendo um em D3, em virtude de colonização prévia, também, por bactéria do tipo ESBL e dois em D5, tendo em vista a persistência da febre.

Importante destacarmos que, nos últimos anos houve mudança epidemiológica no perfil dos principais agentes causadores de ICS, de bactérias Gram-positivas (BGP) para Gram-negativas (BGN), com maior mortalidade em pacientes com BGN (SCHEICH *et al*, 2018; BALLETO & MIKULSKA, 2015; PUERTA-ALCALDE, *et al*, 2020).

Destaca-se, no grupo de BGNs, o surgimento de cepas de *Klebsiella pneumoniae* com resistência à carbapenêmicos, os mais potentes membros da família dos beta-lactâmicos (ARAUJO, 2019) como significante em departamentos de hematologia (XING *et al*, 2016). Tal perfil de resistência é preocupante, pois a produção de carbapenemases localiza-se em plasmídeos e tem rápida disseminação (ARMAND-LEFÈVRE *et al*, 2013; SCHORNER, 2016). Entretanto, é importante frisar que a resistência à carbapenêmicos no antibiograma de *K. pneumoniae* pode indicar ESBL capaz de hidrolisar penicilinas, monobactâmicos e cefalosporinas até terceira geração. O antibiograma, portanto, deve ser cuidadosamente analisado para escolha do melhor tratamento (MEYER & PICOLI, 2011). Pacientes com riscos

de infecção e manifestações graves por Gram negativos produtores de beta-lactamases, como *Klebsiella pneumoniae* devem receber antimicrobianos de amplo espectro, com tempo estimado para tratamento não superior a 14 dias e, nos casos de cepas sensíveis ao meropenem, esse deve ser a primeira opção (USP, 2017). Dentre o total de pacientes colonizados por bactérias Gram negativas (BGN) (n=6; 75%), foi observado que dois deles iniciaram D1 de tratamento com cefepime em monoterapia, enquanto dois iniciaram D1 com terapia combinada apropriada, associando amicacina, a qual fornece cobertura para Gram negativos, ao antibiótico de amplo espectro. Já no dia três de tratamento (D3), três pacientes colonizados por BGN MDR utilizaram tratamento combinado, com associação de amicacina, de acordo com as recomendações da Instituição (Anexo I) e de diretrizes nacionais e internacionais (MENDES *et al*, 2015; FREIFELD *et al*, 2011).

Quando observados os pacientes colonizados por KPC, Gram negativo MDR mais frequente na colonização no período analisado (n=5; 62,5%), os dados evidenciam que um deles apresentou ICS por micro-organismo do mesmo gênero e família daquele detectado a partir do espécime coletado com *swab*. No entanto, tratava-se de ESBL positivo sensível à meropenem e não produtor de carbapenemase. Dessa forma, o uso de meropenem foi priorizado e não foi necessário o esquema tigeiclina e/ou polimixina, geralmente utilizados para KPC MDR. Ressaltamos, nesse contexto, os dados dos estudos de Horita *et al* (2017) que mostraram relevância no uso dos carbapenêmicos como escolha para o tratamento empírico de pacientes com bacteremia por *Enterobacteriaceae* ESBL. Além disso, no nosso estudo, a maioria dos micro-organismos presentes nas hemoculturas dos pacientes colonizados por MDR foram bactérias Gram negativas, com ênfase para *Escherichia Coli* o que concorda com dados da literatura (PUERTA-ALCALDE *et al*, 2020; GUARANA, M; NUCCI, M, NOUÉR, 2011). Destaca-se que as Enterobacteriaceae, juntamente com SCN são os patógenos mais frequentes nas ICS microbiologicamente documentadas, causando aproximadamente 25% de ICS cada (BALLETO & MIKULSKA, 2015).

Em virtude de infecção prévia em cateter por micro-organismo Gram positivo, um paciente colonizado por KPC iniciou terapia (D1) com a combinação de cefepime e daptomicina. Além do citado, neste paciente devido à instabilidade hemodinâmica apresentada no D3 (48 horas) de tratamento, houve reavaliação da terapia empírica e adição de amicacina, como preconizado (NUCCI; MAIOLINO, 2000; MENDES *et al*, 2015), sendo suspensa após reversão do quadro. A amicacina possui ação bactericida contra Gram-negativos dependente da

dose e importante efeito pós antimicrobiano (MARSOT *et al*, 2016). Não houve bacteremia por MDR em nenhum dos pacientes colonizados por KPC.

Em razão da persistência da febre, observou-se inclusão de meropenem no D5 (96 horas) de tratamento em um paciente colonizado por KPC. Nucci & Maiolino (2000) destacam, no entanto, que a persistência da febre não significa, necessariamente, falha terapêutica e a mediana de tempo para o paciente tornar-se afebril é de cinco dias. Assim não é indicada troca de antimicrobiano apenas por tal sinal clínico se o espectro de tratamento está adequado e o estado geral do paciente está mantido (GARNICA *et al*, 2010).

Nos cinco pacientes colonizados por KPC, dois desenvolveram choque séptico com hipotensão. Um deles utilizou o esquema meropenem e amicacina no D1 de tratamento, considerado terapia adequada conforme recomendações da instituição e protocolos nacionais e internacionais (MENDES *et al*, 2015; FREIFELD *et al*, 2011). Este mesmo paciente, após reavaliação da terapia e detecção de *E. Coli* MS em hemocultura, mostrou descalonamento para cefepime no D3 de tratamento, adequado segundo as recomendações institucionais e protocolos nacionais e internacionais. O outro paciente colonizado por KPC que apresentou manifestação de choque utilizou cefepime e vancomicina no D1 de tratamento, não adequado de acordo com as recomendações da Instituição, bem como protocolos nacionais e internacionais. No entanto, após resultados da hemocultura e verificação de crescimento de CGP, tal combinação se manteve no D3, mostrando-se adequada.

Sobre as bactérias Gram positivas, destacamos O *Staphylococcus aureus* como o principal micro-organismo do gênero *Staphylococcus*, responsável por uma variedade de infecções clínicas em humanos e uma das principais causas de bacteremia, endocardite e muitas infecções relacionadas com dispositivos médicos invasivos (SANTOS *et al*, 2007). No entanto, em relação à MRSA, apesar de baixa incidência de ICS no contexto do TCTH, há maior mortalidade (BALLETO & MIKULSKA, 2015; BELLO-CHAVOLLA *et al*, 2018). O tratamento adequado para ICS por *Staphylococcus* spp. envolve o uso de antimicrobianos nas primeiras 48 horas após hemocultura positiva (BELLO-CHAVOLLA *et al*, 2018). Já o tratamento para infecções por MRSA baseia-se na identificação do micro-organismo, escolha adequada dos antimicrobianos, sendo os recomendados vancomicina ou daptomicina e, em geral, o tratamento deve ser continuado por cerca de 14 dias em casos menos graves (infecções relacionadas à cateter onde há remoção, hemocultura negativa e/ou resolução da febre em 72 horas) e por 4 a 6 semanas em casos complicados, quando tais critérios não são atendidos (USP,

2017; MENDES *et al*, 2015). Entretanto, no nosso estudo, os pacientes colonizados por MRSA (n=2) não apresentaram bacteremia pelo mesmo micro-organismo da colonização

Nos pacientes que apresentaram ICS e eram colonizados por MRSA (n=2; 25%), um desenvolveu febre e choque séptico. Esse paciente iniciou tratamento com a combinação de cefepime e amicacina com vancomicina como indicado em casos de instabilidade hemodinâmica e sepse, conforme recomendações da Instituição e protocolos nacionais e internacionais (NUCCI & MAIOLINO, 2000, FREIFELD *et al*, 2011, PUERTA-ALCALDE *et al*, 2020; GUARANA;M. NUCCI, M, NOUÉR, S 2010).. Salienta-se que, embora com evidências moderadas em relação à adição de glicopeptídeos, em especial, vancomicina, à situações clínicas determinadas seu uso é aconselhado em casos de sepse grave e instabilidade hemodinâmica (GUARANA, M. NUCCI, M., NOUÉR, S. 2010). Neste paciente, após resultado da hemocultura com evidências de crescimento de *E. Coli* MS, houve mudança do esquema para meropenem. Um paciente colonizado por MRSA, mas sem manifestação de sepse, iniciou monoterapia com cefepime e não em associação com vancomicina, contrário à algumas recomendações de diretrizes nacionais e internacionais (FREIFELD *et al*, 2011; MENDES *et al*, 2015). Ressalta-se, entretanto, que este mesmo paciente também era colonizado por bactéria ESBL positiva sensível ao meropenem, sendo observado mudança para tal antimicrobiano no dia três (48 horas) de tratamento, como aconselhado (HORITA *et al*, 2007).

O estudo apresentou limitações como número pequeno de pacientes analisados e impossibilidade de resgate de algumas informações relativas ao uso de antimicrobianos por se tratar de um estudo retrospectivo.

6. CONCLUSÃO

Os resultados sugerem que, embora dados da literatura reforcem que o conhecimento da colonização previa por MDR seja relevante, em nosso estudo os micro-organismos da colonização não foram os causadores da ICS. Além disso, nesse estudo, o alto grau de conformidade na administração de antibacterianos com o protocolo de neutropenia da Instituição pôde sugerir o alcance de melhores resultados clínicos. Novos estudos com maior número de pacientes são necessários para avaliar essa hipótese.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, L.G. Infecções da corrente sanguínea causadas por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos em hospitais terciários de Salvador, Bahia. Caracterização epidemiológica e clínica. Dissertação. Pós-graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa. FIOCRUZ. 2019. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/37361/2/Lorena%20Galv%c3%a3o%20de%20Araujo.%20Infec%c3%a7%c3%b5es%20de%20corrente..2019.pdf>> Acesso em 18/02/2020

ASLAM et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infection and Drug resistance*. 2018. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6188119/pdf/idr-11-1645.pdf>> Acesso em 10/04/2019

BALLETO, E., MIKULSKA, M. Bacterial Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients.. 2015; 7(1). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4500472/> acesso em 01.09.2020

BANACH et al. Duration of Contact Precautions for Acute-Care Settings. 2018, vol. 39, no. 2. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29321078/>> Acesso em 01.07.2020

BELLO-CHAVOLLA, O.Y. et al. Bloodstream infection caused by *S. aureus* in patients with cancer: a 10-year longitudinal single-center study. *Support Care Cancer*. 2018. 26(12):4057-4065. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29948391/>> Acesso em 01.09.2020

BRUNETTO, G., C.. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. *Jornal de Pediatria*. 2001. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/jped/v77n5/v77n5a04.pdf>> Acesso em 24/02/2019

CALIK, S. The relationship between mortality and microbiological parameters in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Saudi Med J* 2018; Vol. 39 (9):878-885. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30251730/>> Acesso em 01.09.2020

CATTOIR, V, FELDEN, B. Future antibacterial strategies: from basic concepts to clinical challenges. *The journal of infectious diseases*. Oxford. 2019. Disponível em: < <https://academic.oup.com/jid/advance-article-abstract/doi/10.1093/infdis/jiz134/5407613>> Acesso em 10/04/2019

CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Department of Health and Human Services, CDC; 2019. Disponível em: < <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>> Acesso em 10.09.2020
 CDC. Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central Line Associated Bloodstream Infection). 2020. Disponível em: < https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/4PSC_clabscurrent.pdf> Acesso em 10.09.2020

CLINICAL INFECTIOUS DISEASES. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. 2011. Disponível em: <<https://academic.oup.com/cid/article/52/4/e56/382256>> Acesso em 02.09.2019

DANIELS et al. Impact of time to antibiotic on hospital stay, intensive care unit admission, and mortality in febrile neutropenia. *Supportive Care in Cancer*. 2019. 4171-4177. Acesso em 02.09.2020. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-019-04701-8>>

GARAU, J., BASSETTI, M. Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30242589> Acesso em 09/04/2019

GARNICA et al. Recomendações no manejo das complicações infecciosas no transplante de células-tronco hematopoéticas. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2010;32(Supl. 1):140-162. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbhh/v32s1/aop26010.pdf> Acesso em 10.09.2020

GEA-BANALOCHE, J. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. *INFECTIOUS DISEASE COMPLICATIONS ENCOUNTERED BY THE PRACTICING HEMATOLOGIST*. 2013(1), 414–422. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24319213/> Acesso em 10.09.2020

GOLDSMITH, C.; KALIS, J.; JEFFERS, K. Assessment of Initial Febrile Neutropenia Management in Hospitalized Cancer Patients at a Community Cancer Center. *J ADV Pract Oncol*. 2018; 9(6): 659-664. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6505658/#A3>> Acesso em 10.09.2020

GUARANA, M.; NUCCI, M.; A-NOUÉR, S.; Shock and Early Death in Hematologic Patients with Febrile Neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Nov; 63(11): e01250-19. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6811434/>> Acesso em 12.09.2020

HORITA et al. Comparison of antipseudomonal b-lactams for febrile neutropenia empiric therapy: systematic review and network meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 23. (10). 723-729. Disponível em: <[https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(17\)30194-5/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(17)30194-5/fulltext)> Acesso em 01.08.2020

IDSA. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *CLINICAL INFECTIOUS DISEASE*. OXFORD Disponível em: <<https://academic.oup.com/cid/article/52/4/e56/382256?searchresult=1>> Acesso em 06/02/2020

INFECTION CONTROL SERVICE. Bloodstream Infection (BSI) Surveillance. Governemente of South Australia. SA HEALTH. 2020. Disponível em: <

<https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/2f6bad804b8518c9879cef7c1f47d846/BSI-surveillance-definitions-v7.0-Jul2020.pdf?MOD=AJPERES>> Acesso em 14.08.2020

KUDERER et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006. Volume106, Issue10. Disponível em: < <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.21847>> Acesso em 10.08.2020

LEFREVE-ARMAND et al. Emergence of imipenem- resistant gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013. 57(3): 1488-1495. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3591916/>> Acesso em 01.09.2020

LEITE. Infecções da corrente sanguínea em pacientes ambulatoriais transplantados de medula óssea. Dissertação. Faculdade de medicina da USP. São Paulo. 2011. Disponível em: < [file:///C:/Users/Lenovo/AppData/Local/Packages/microsoft.windowscommunicationsapps_8wekyb3d8bbwe/LocalState/Files/S0/2326/Attachments/RACHELRUSSOLEITE\[7055\].pdf](file:///C:/Users/Lenovo/AppData/Local/Packages/microsoft.windowscommunicationsapps_8wekyb3d8bbwe/LocalState/Files/S0/2326/Attachments/RACHELRUSSOLEITE[7055].pdf)> Acesso em 15.09.2020

LUBWAMA et al, F. Bacteremia in febrile cancer patients in Uganda. *BMC Res Notes*. 2019; 12: 464. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6668181/>> Acesso em 01.09.2020

MAGIORAKOS et al, Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 268–281. Disponível em:< [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)61632-3/pdf](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)61632-3/pdf)> Acesso em 10.09.2020

MARASCO, V et al. Pre transplant multidrug-resistant Gram negative colonization in HSTC. BLOOD. ASH PUBLICATION. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/128/22/5743/94893/Pre-Transplant-Colonization-By-a-Multidrug> Acesso em 01.09.2020

MEYER & PICOLI. Fenótipos de betalactamases em *Klebsiella pneumoniae* de hospital de emergência de Porto Alegre. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* vol.47 no.1 Rio de Janeiro. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1676-24442011000100003&script=sci_arttext> Acesso em 07/03/2020.

MOGHNIE et al. Bacteraemia post-autologous haematopoietic stem cell transplantation in the absence of antibacterial prophylaxis: a decade's experience from Lebanon. *Infection* 46, 823–835 (2018). Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007/s15010-018-1200-y>> Acesso em 01.09.2020

MONEER et al. Bacteremia due to ESKAPE pathogens: na emerging problems in câncer patients. *Journal of Egyptian National Cancer Institute*. 2016. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27268592/>> Acesso em 12.09.2020NCCN. Clinical Practice

Guidelines in Oncology: Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections.v2.2017. 2017. Disponível em:< https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf.> Acesso em 10.09.2020

NESHER & ROLSTON. Febrile Neutropenia in Transplant Recipients. Principles and Practice of Transplant Infectious Diseases. 2018: 185–198. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7122322/>> Acesso em 11.09.2020

NUCCI & MAIOLINO. Infecções em transplante de medula óssea. Simpósio. Transplante de medula óssea, capítulo V. 2000. 33: 278-293. Disponível em:< [file:///C:/Users/Lenovo/AppData/Local/Packages/microsoft.windowscommunicationsapps_8wekyb3d8bbwe/LocalState/Files/S0/2326/Attachments/INFEC%C3%87%C3%95ES%20EM%20TRANSPLANTE%20DE%20MEDULA%20%C3%93SSEA\[7057\].pdf](file:///C:/Users/Lenovo/AppData/Local/Packages/microsoft.windowscommunicationsapps_8wekyb3d8bbwe/LocalState/Files/S0/2326/Attachments/INFEC%C3%87%C3%95ES%20EM%20TRANSPLANTE%20DE%20MEDULA%20%C3%93SSEA[7057].pdf)> Acesso em 10.09.2020

OMS. Resistencia a los antimicrobianos. Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos. 2016. Disponível em: <<https://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/es/>> Acesso em 10/06/2019

OMSa Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. 2017. Disponível em: < <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EMP-IAU-2017.12>> Acesso em 02.09.2020

OMSb. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report Early implementation. 2017. Disponível em: < <https://www.who.int/glass/resources/publications/early-implementation-report-2017-2018/en/>> Acesso em 24.07.2020

PAUL et al. Microbiological Profile of Blood Stream Infections in Febrile Neutropenic Patients at a Tertiary Care Teaching Hospital in Rishikesh, Uttarakhand. *J Lab Physicians*. 2020 Aug; 12(2): 147–153. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7467830/> Acesso em 10.09.2020

PONRAJ et al Cefepime vs. cefoperazone/sulbactam in combination with amikacin as empirical antibiotic therapy in febrile neutropenia. *Supportive Care in Cancer*. 2018. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29774477/>> Acesso em 02.09.2020

PUERTA-ALCADE et al. Changing epidemiology of bloodstream infection in a 25-years hematopoietic stem cell transplant program: current challenges and pitfalls on empiric treatment impacting outcomes. Disponível em: < <https://www.nature.com/articles/s41409-019-0701-3>> Acesso em 12.09.2020

RAHMAN, S. et al. Early infectious complications after autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Transpl Infect Dis*. 2019;21. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31102556/>> Acesso em 01.09.2020

RAMSAMY et al. Antibiotic resistance trends of ESKAPE pathogens in Kwazulu-Natal, South Africa: A five-year retrospective analysis. *African Journal of Laboratory Medicine*. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30568908> Acesso em 15 de março de 2019.

RELLO et al. Antimicrobial Stewardship in Hematological Patients at the intensive care unit: a global cross-sectional survey from the Nine-i Investigators Network. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2019. Disponível em: < <https://scihub.to/10.1007/s10096-019-03736-3#>> Acesso em 02.09.2020SANTAJATI, S.

INDRAWATTANA, N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University. Tailândia. 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27274985>> Acesso em 09/04/2019

SANTOS, et al. Infection profile of patients undergoing autologous bone marrow transplantation in a Brazilian institution. *São Paulo Medical Journal*. 2012. 130 (1); 10-6. Disponível em: < https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-31802012000100003&script=sci_abstract> Acesso em 02.09.2020

SBTMO. MANEJO DE INFECÇÕES EM TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO-HEMATOPOIÉTICAS. CONSENSO SBTMO 2015, págs 8-15. Disponível em: <<http://www.sbtmo.org.br/aula.php?id=22>> Acesso em 28/05/2019

SCHEICH et al B. Clinical impact of colonization with multidrug-resistant organisms on outcome after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *American Cancer Journals*. 124 (2). 2017. Disponível em: < <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.31045>> Acesso em 10.09.2020

SCHORNER, M.A. Estudo caso-controle dos aspectos clínicos, fatores de risco e mortalidade associados a infecções nosocomiais por *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemases do tipo KPC. Dissertação. Programa de Pós-Graduação em Farmácia. Universidade Federal de Santa Catarina. 2016. Disponível em: < <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/bitstream/handle/123456789/168130/341242.pdf?sequence=1> > Acesso em 16/02/2020

TAPLITZ. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *JOURNAL OF*

TRECARICHI, E.M.; TUMBARELLO, M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. 2014 - Volume 27 - Issue 2 - p 200-210. Disponível em :< https://journals.lww.com/co-infectiousdiseases/FullText/2014/04000/Antimicrobial_resistant_Gram_negative_bacteria_in.13.aspx?casa_token=TnFYGtXUxSAAAAAA:zQFwxNSy-gXcSjnvW8NfHoLj8AXlpyXpQ-

GggAGOIYRP6tOLE4s5Esftv3YaTswPyYKoHvCBai07kmX0dpMoKv2-cpDs> Acesso em 10.08.2020

TRUBIANO et al. The prevention and management of infections due to multidrug resistant organisms in haematology patients. *Br. J. Clin Pharmacol.* 79:2. 195–207. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4309626/pdf/bcp0079-0195.pdf> Acesso em 20/04/2019

USP. GUIA DE UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFECCIOSOS E RECOMENDAÇÕES PARA A PREVENÇÃO DE INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE. 2017. Disponível em: <http://www.amape.com.br/wp-content/uploads/2018/07/GUIA-DE-ATB-USP-15-17.pdf> Acesso em 10.09.2020

WAELE et al. Antimicrobial de-escalation as part of antimicrobial stewardship in intensive care: no simple answers to simple questions: a viewpoint of experts. *Intensive Care Med.* Bélgica. 2020. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32025778> > Acesso em 19/02/2020 XING et al.

XING, C.; KANG YU, B.G; HAIGE YE, B.L. Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* at a Hematology Department in Wenzhou, China. Case report. *Intern Med* 55: 2087-2091, 2016. Disponível em: < [https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/55/15/55_55.6369/ article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/55/15/55_55.6369/article) > Acesso em 15/02/2020

ZAGO MA; FALCÃO R; COVAS D.T; PASQUINI, R. Fundamentos e Biologia do Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas. In *Tratado de hematologia*. 1a. ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2012; 711-72

ANEXO I – PROTOCOLO DE NEUTROPENIA FEBRIL (CEMO/INCA)

Manejo da Neutropenia Febril no CEMO (2018)

Definição:

- ✓ Febre: Temperatura axilar maior ou igual a 37,9° C (maior que 38,3° C na temperatura oral).
- ✓ Neutropenia: Contagem de neutrófilos menor que 500/mm³ ou menor que 1000/mm³ com previsão de diminuir.

Avaliação clínica:

Procurar no exame clínico sinais e sintomas de infecções ativas ou latentes ou possíveis portas de entrada e fatores de risco, principalmente:

- ✓ Aspecto do CVC (óstio, túnel, sintomas associados à manipulação).
- ✓ Lesões cutâneas e lesões ungueais e periungueais.
- ✓ Sinais e sintomas de infecções respiratórias: coriza, tosse, espirros, dor de garganta, dor pleurítica.
- ✓ Assinalar os dados encontrados no prontuário e comunicar a CCIH.

Exames:

- ✓ Coletar hemoculturas (aeróbicos) tão logo se detecte o estado febril. Estas devem ser colhidas através de todas as vias do cateter e também por veia periférica (sempre que possível).
- ✓ Coletar culturas de focos suspeitos (quando possível) e Proteína C reativa (PCR).
- ✓ Solicitar exames de imagem (ex. TC) conforme suspeita clínica de foco infeccioso.

Tratamento com antimicrobianos (ATM):

- ✓ O início dos antibióticos deve ser ágil desde a prescrição até administração (primeira dose em menos que 60 minutos após a febre, em pacientes estáveis, sem hipotensão).
- ✓ Pacientes com hipotensão e neutropenia devem iniciar tratamento IMEDIATO! (menos que 20 minutos após a hipotensão).

1. Paciente hemodinamicamente **estável**:

- ✓ ATM empírica: **CEFEPIME** (monoterapia)

2. Associar outros antibióticos ao esquema empírico inicial conforme os fatores de risco:

- 2.1. Mucosite oral grave (Grau 3 ou 4) e/ou T>39,9° C: **LINEZOLIDA** ou **VANCOMICINA**
- 2.2. Dor abdominal, colite grave, lesões perianais: **METRONIDAZOL** + **AMICACINA**
- 2.3. Celulites ou Infecção no trajeto do cateter: **DAPTOMICINA** (ou **VANCOMICINA**) + **AMICACINA**
- 2.4. Histórico de MRSA ou VRE: **LINEZOLIDA** ou **DAPTOMICINA**
- 2.5. Mucosite com lesões sugestivas de *Candida* sp: **MICAFUNGINA** ou **CASPOFUNGINA**.
- 2.6. Pneumonia: **CLARITOMICINA**. Considerar adicionar **SULFAMETOXAZOL/TRIMETOPRIMA**.
- 2.7. Lesões periungueais (paroníquia) ou intertrigo: **ANFOTERICINA B LIPÍDICA**.

3. Com sinais de **sepse grave** (hipotensão não responsiva a volume ou necessitando vasopressores):

- ✓ ATM empírica: **MEROPENEM** + **AMICACINA** + **LINEZOLIDA** (ou **VANCOMICINA**) + **ANFOTERICINA B Lipídica** (ou **MICAFUNGINA**).

- 3.1. Em pacientes colonizados com bactérias resistentes a **CARBAPENÊMICOS** associar **POLIMIXINA B**. (ou **TIGECICLINA** → neste caso suspender a **LINEZOLIDA**).

NF e Cateter Venoso Central (CVC)

- ✓ CVC pode ser mantido durante o tratamento com antimicrobianos, mesmo quando existe secreção no local da entrada (coletar cultura da secreção).
- ✓ Remover o CVC em caso de infecção do túnel (subcutânea) ou êmbolos sépticos ou hipotensão relacionada ao uso do cateter.
- ✓ Remover o CVC se sepse grave (choque séptico), sem foco definido de infecção e condições de outro acesso venoso (remoção URGENTE).
- ✓ Na infecção relacionada ao CVC, remover e preferencialmente trocar o sítio de acesso venoso.
- ✓ Em geral, será necessária a remoção do CVC em infecções por *S. aureus*, *Candida* sp, *P. aeruginosa* ou quando não houver negatização das hemoculturas após 72 horas de ATM adequada. Nestes casos programar a retirada o mais rápido possível (pacientes estáveis).

NF: Reavaliações entre 24 a 96 horas após início do tratamento:

- ✓ A persistência da febre por até 4 dias após o início de antibióticos é comum na NF e não indica a necessidade de modificação do esquema inicial (em pacientes estáveis), a menos que algum novo fator de risco seja detectado (ver fatores de risco itens: 2.1 a 2.7) ou em caso de piora clínica (hipotensão ou sepse grave, ver itens: 3 e 3.1).
4. Checar diariamente os resultados das hemoculturas e ajustar conforme:
- 4.1. Pacientes com hemoculturas positivas:
- 4.1.1. Hemocultura = Cocos Gram Positivos: Acrescentar **LINEZOLIDA** (ou **VANCOMICINA**).
- ✓ Avaliar a continuidade após identificação e verificação da sensibilidade.
- 4.1.2. Hemocultura = Bacilo Gram Negativo: Acrescentar **AMICACINA**.
- 4.1.3. Hemocultura = Bacilo Gram Negativo em paciente colonizado por bactéria resistente aos **CARBAPENÊMICOS**: Acrescentar **AMICACINA + TIGECICLINA**.
- ✓ Avaliar a continuidade após identificação e verificação da sensibilidade.
- 4.2. Em pacientes estáveis, com sinais de melhora clínica avaliar o ajuste (descalonamento) dos ATM conforme o perfil de sensibilidade dos microrganismos isolados.
- ✓ **Atenção:** Coletar novas hemoculturas (para controle, mesmo sem febre) após 72 h do ajuste de antibióticos. Se permanecerem positivas considerar a remoção do CVC.
- 4.3. Hemoculturas negativas, **SEM FEBRE**, neutropênico e estável: Manter esquema Antimicrobiano.
- 4.3.1. Considerar retirar **VANCOMICINA** se > 72 h de uso (e afebril há pelo menos 48h).
- 4.3.2. Considerar retirar **AMICACINA** se > 72 h de uso (e afebril há pelo menos 48h).
- 4.4. Hemoculturas negativas e paciente **COM FEBRE**, neutropênico, porém estável, após 72 a 96 horas:
- ✓ Colher novas hemoculturas e culturas de sítios suspeitos de infecção.
 - ✓ Solicitar tomografia computadorizada de tórax e seios da face.
 - ✓ Reavaliar **fatores de risco** e **gravidade clínica** e reajustar esquema se necessário.
 - ✓ Se estiver em uso de **CEFEPIMA**, trocar para **MEROPENEM**.
 - ✓ Acrescentar **ANFOTERICINA B** lipídica.

Infecções Fúngicas:

5. Terapia "preemptiva" da aspergilose:
 - 5.1. Pacientes neutropênicos devem ser monitorados com index de GALACTOMANANA sérica, 2 vezes por semana (3as e 5as feiras).
 - 5.2. Em caso de 1 amostra maior que 1,0 ou 2 amostras positivas entre 0,5 a 1,0 iniciar **VORICONAZOL** = 400mg IV cada 12 horas nas 2 primeiras doses (de ataque) e em seguida 200 mg IV cada 12 horas (dose de manutenção).
 - 5.3. Solicitar tomografia de tórax e seios da face.
 - 5.4. Opção ao **VORICONAZOL**: Anfotericina B lipídica (**AMBISOME** = 3mg/kg/dose IV cada 24 horas ou **ABELCET** = 5mg/kg/dose IV cada 24horas).
6. Terapia empírica da fusariose:
 - 6.1. Procurar ativamente a presença de lesões cutâneas sugestivas de fusariose: intertrigo nos dedos dos pés, paroníquias (pés ou mãos) e nódulos subcutâneos.
 - 6.2. Se presentes iniciar Anfotericina B lipídica (**AMBISOME** = 3mg/kg/dose IV cada 24 horas ou **ABELCET** = 5mg/kg/dose IV cada 24horas). Considera adicionar **VORICONAZOL**.
 - 6.3. Solicitar cultura das lesões secretivas (swabs) e biópsia dos nódulos (dermatologia).
7. Terapia empírica da pneumocistose (*Pneumocystis jiroveci*):
 - 7.1. Em pacientes com infiltrado pulmonar (difuso e/ou bilateral) e saturação baixa de O₂ ou dispnéia aos mínimos esforços adicionar **SULFAMETOXAZOL/TRIMETOPRIMA** IV (com base na trimetoprima: 3,5 a 4 mg/kg a cada 6 horas, reduzir 50% se CrCl 10-30mL/min, se CrCl < 10mL/min = não recomendado, consulte a CCIH).
 - 7.2. Se possível obter secreção respiratória (escarro induzido ou secreção traqueal) para pesquisa de *Pneumocystis*.

Infecções respiratórias virais:

- ✓ Contactar a CCIH para verificar a possibilidade de solicitar diagnóstico específico e considerar adicionar **OSELTAMIVIR** VO (75mg/kg/dose 12/12 horas) e/ou **RIBAVIRINA** VO (20mg/kg/dia divididas de 8/8 horas ou de 6/6horas).

Infecção por citomegalovírus (CMV)

- ✓ Solicitar PCR viral quantitativo para herpes vírus (2x por semana, 2ª e 5ª feiras), a partir do D+10 em pacientes de alto risco para reativação de CMV (allogênicos e haplos).
- ✓ Iniciar a terapia preemptiva com **GANCICLOVIR** IV (CrCl > 70ml/min =5mg/kg a cada12h; CrCl 50-69 mL/min = 2.5 mg/kg a cada12hr; CrCl 25-49 mL/min: 2.5 mg/kg IV cada 24h; CrCl <25 mL/min: 1.25 mg/kg cada 24h) se 2 exames quantitativos positivos em sequência.

Final de Antimicrobianos (ATM)

- ✓ Em geral a suspensão do esquema é feita quando o paciente está afebril, estável e com N>500/mm³ há > 48h e sem foco infeccioso.
- ✓ Pacientes com expectativa de neutropenia prolongada considerar retirada do esquema quando o paciente está afebril por no mínimo 72h, estável, PCR baixa, **sem foco infeccioso**, hemoculturas negativas e tempo tratamento > 10 dias.
- ✓ Em pacientes com foco infeccioso documentado o tratamento deve ser continuado até sua erradicação, mesmo após o fim da neutropenia.

Anexo:

Tabela 1: Dose, intervalo, e tempo de infusão de antibióticos conforme na depuração estimada de creatinina (adultos).

Droga	Depuração de creatinina (mL/min)	Dose	Intervalo entre doses	Tempo de infusão	
Piperacilina-tazobactam*	>20	4,5g	8/8 horas	4 horas	
	(ver obs)	<20	4,5g	12/ 12 horas	4 horas
Meropenem**	>50	1 a 2g	8/8 horas	3 horas	
	(ver obs)	25 a 49	1 a 2g	12/ 12 horas	3 horas
		10 a 24	500mg a 1g	12/ 12 horas	3 horas
		<10	500mg a 1g	24/ 24horas	3 horas
Cefepima***	>50	2g	8/8 horas	4 horas	
	(ver obs)	30-49	2g	12/ 12 horas	4 horas
		15 – 29	1g	12/ 12 horas	4 horas
		<15	1g	24/ 24 horas	4 horas
Linezolida	Qualquer	600 mg	12/12 horas	30 a 60 min	
Amicacina	>70	15mg/kg	24/24 horas	1 hora	
	40 a 70	10mg/kg	24/24 horas	1 hora	
	10 a 40	10mg/kg	48/48 horas	1 hora	
	< 10	5mg/kg	48/48 horas	1 hora	
Clarithromicina	> 30	500mg	12/12 horas	1 hora	
	< 30	250mg	12/12 horas	1 hora	
Vancomicina	> 60	500mg	6/6 horas	1 a 2 horas	
	40 a 60	500 mg	12/12 horas	1 a 2 horas	
	< 40	Evitar	----	----	
Tigeciclina	Qualquer	100mg (ataque)	1ª dose	30 a 60 min	
		50mg	12/12 horas	30 a 60 min	
Daptomicina [§]	> 30	6mg/kg	24/24 horas	1 a 2 horas	
	(ver obs)	< 30	6mg/kg	48/48 horas	1 a 2 horas

OBS: Antes de iniciar a infusão prolongada de *****CEFEPIMA** infundir 1g em 30 minutos. Antes de iniciar a infusão prolongada de ****MEROPENEM** infundir 1g em 30 minutos. Antes de iniciar a infusão prolongada de ***PIPERACILINA-TAZOBACTAM** infundir 2,75g em 30 minutos. Não usar [§]**DAPTOMICINA** em casos de pneumonia (inativada pelo surfactante pulmonar).