



**Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer  
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER  
Pós-Graduação em Oncologia**

*DANIELE ELOYNA TALON DE ARAÚJO RODRIGUES*

Comparação entre a origem, o perfil microbiológico e a mortalidade associada às infecções de corrente sanguínea em pacientes com tumores sólidos e neoplasias hematológicas assistidos no Hospital do Câncer I do Instituto Nacional de Câncer

**Orientadora:** Profa. Dra. Ianick Souto Martins

**RIO DE JANEIRO  
2019**



**Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer  
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER  
Pós-Graduação em Oncologia**

*DANIELE ELOYNA TALON DE ARAÚJO RODRIGUES*

Comparação entre a origem, o perfil microbiológico e a mortalidade associada às infecções de corrente sanguínea em pacientes com tumores sólidos e neoplasias hematológicas assistidos no Hospital do Câncer I do Instituto Nacional de Câncer

Dissertação apresentada ao Instituto Nacional de Câncer como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Oncologia.

**Orientadora:** Profa. Dra. Ianick Souto Martins

**RIO DE JANEIRO  
2019**

R696c Rodrigues, Daniele Eloyna Talon de Araújo  
Comparação entre a origem, o perfil microbiológico e a mortalidade associada às infecções de corrente sanguínea em pacientes com tumores sólidos e neoplasias hematológicas assistidos no Hospital do Câncer I do Instituto Nacional de Câncer. / Daniele Eloyna Talon de Araújo Rodrigues. – Rio de Janeiro, 2019.  
125 f.: il. color.

Dissertação (Mestrado em Oncologia) – Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2019.

Orientadora: Dra. Ianick Souto Martins

1. Infecção. 2. Circulação Sanguínea. 3. Neoplasias Hematológicas. 4. Tumores Sólidos. 5. Mortalidade. I. Martins, Ianick Souto (Orient.). II. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. III. Título.

CDD 616.99418



**Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer  
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER  
Pós-Graduação em Oncologia**

*DANIELE ELOYNA TALON DE ARAÚJO RODRIGUES*

Comparação entre a origem, o perfil microbiológico e a mortalidade associada às infecções de corrente sanguínea em pacientes com tumores sólidos e neoplasias hematológicas assistidos no Hospital do Câncer I do Instituto Nacional de Câncer

**ORIENTADORA: Profa. Dra. Ianick Souto Martins**

**Aprovada em: 07/08/2019.**

**EXAMINADORES:**

**Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler - Presidente**

**Prof. Dr. Elias Hallack Atta**

**Profa. Dra. Cristiane da Cruz Lamas**

**Profa. Dra. Anke Bergmann - Suplente I**

**Profa. Dra. Beatriz Meurer Moreira - Suplente II**

**RIO DE JANEIRO  
2019**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente à Deus por sua fidelidade em cumprir suas promessas em minha vida e por me dar força e coragem para concluir mais um sonho, diante de tantas adversidades. Além disso, por ter colocado em minha vida uma orientadora tão atenciosa, acolhedora e muito inteligente.

À minha querida professora Ianick Souto Martins por ter aceitado esta orientação, tendo muito contribuído com seus conhecimentos, sugestões, dedicação e motivação em realizar pesquisa, os quais foram extremamente importantes para execução desse trabalho.

À minha família, meu marido Daniel Willian e minha filha Lavínia Eloyna, que compreenderam minha ausência em diversos momentos e me apoiaram incondicionalmente em todas as fases desse trabalho.

Aos meus pais (Eduardo Araújo e Delma Araújo) por me proporcionar condições de ser quem eu sou hoje, por não ter desistido da minha vida pelas diversidades que passaram juntos.

À minha mãe de coração (Izabel Viana) pelas palavras de incentivo e por todo carinho nos momentos de angústia deste percurso.

Aos meus irmãos (Luiz Eduardo e Luis Fellipe) por ter compreendido minhas ausências em várias ocasiões especiais, como os momentos em família com meus sobrinhos (Ana Luiza, Sophia e Théo).

À minha sogra Rosangela que tomou conta da minha filha em diversos momentos para que a mãe estudasse.

À minha amiga Cristiane Magalhães por dividir comigo momentos de angústia, choros e risos nesse percurso, além de sempre me incentivar a seguir em frente.

Ao Eduardo Velasco, ex-chefe do Setor de Controle de Infecção Hospitalar do HCI/INCA, pelo apoio e incentivo durante todas as fases desse trabalho.

À toda equipe do Setor de Controle de Infecção Hospitalar do HCI/INCA, que colaboraram com esse trabalho de maneira crucial e me acolheram como parte dessa equipe.

Ao diretor do Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO) Dércio Lenner, por me ajudar sempre que possível em minha caminhada.

À Chefe de Enfermagem Ana Cristina pelo apoio e incentivo na realização desse trabalho.

Aos secretários do curso da Pós-graduação em Oncologia do INCA, Daniele e Rodrigo, pela paciência e por serem prestativos em todos os momentos os quais foram solicitados.

Aos pacientes, os quais sem eles, não seria possível realizar esse trabalho.



**Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer  
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER**

Comparação entre a origem, o perfil microbiológico e a mortalidade associada às infecções de corrente sanguínea em pacientes com tumores sólidos e neoplasias hematológicas assistidos no Hospital do Câncer I do Instituto Nacional de Câncer

**RESUMO**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**DANIELE ELOYNA TALON DE ARAÚJO RODRIGUES**

A infecção de corrente sanguínea (ICS) é uma causa importante de internação e óbito em pacientes com neoplasias. A maioria dos estudos sobre ICS incluíram pacientes com neoplasias hematológicas (NHs) com neutropenia febril. São raros os estudos sobre ICS em pacientes adultos com tumores sólidos (TSs). O presente estudo teve como objetivo comparar a origem anatômica, o perfil microbiológico e a mortalidade associada às ICSs entre os pacientes adultos com TSs e NHs assistidos no Instituto Nacional de Câncer (INCA). Uma coorte foi realizada em um centro de referência de prevenção, diagnóstico e tratamento de câncer no Rio de Janeiro, Brasil, de 01 outubro de 2012 a 31 de outubro de 2017. Foram incluídos todos os episódios de ICS, o primeiro e os subsequentes, ocorridos em pacientes > 18 anos assistidos no INCA no período do estudo. Dados epidemiológicos, clínicos e microbiológicos foram coletados em até 30 dias após a ICS, com exceção dos casos de óbito antes desse período. Resultados: foram descritos 1651 episódios de ICS em 1351 pacientes. Um total de 1848 microrganismos (MOs) foram detectados. Os homens predominaram (61,44%). A maioria da população com ICS foram pacientes com TSs (67,06%), sendo os TSs do trato-gastrointestinal e intra-abdominal os mais frequentes (30,81%). Entre as NHs, os linfomas (14,29%) e as leucemias (12,73%) foram os mais frequentes. A infecção hospitalar predominou entre os tipos de aquisição (54,57%). As ICSs primárias (IPCSs) e secundárias (ISCSs) tiveram frequências similares. As IPCSs foram mais frequentes no grupo com NHs, e o grupo com TSs foram mais propensos às ISCSs. Os bacilos Gram-negativos (BGNs) foram predominantes (58,87%) como agentes etiológicos em nossa coorte de ICS, sendo os mais frequentes *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. e *Pseudomonas* spp., 18,99%, 11,47% e 10%, respectivamente. *E. coli* foi o agente mais detectado nos pacientes com TSs e *Pseudomonas* spp. em pacientes com NHs. As ICSs por MOs multirresistentes (MRs) foram mais frequentes nos pacientes com NHs ( $P < 0,01$ ), principalmente *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenêmicos (ERC), *P. aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos e *Candida* spp. resistente ao fluconazol. Os BGNs foram os agentes mais frequentes em todos os tipos de aquisição, sendo os cocos Gram-positivos (CGPs) mais frequentes nas infecções comunitárias (ICs) e relacionadas à assistência à saúde (IRASs), e os fungos e MOs MRs mais frequentes nas infecções hospitalares (IHs), com destaque para os BGNs resistentes aos carbapenêmicos. *Streptococcus* spp. resistente à penicilina foi detectado predominantemente nas ICs. Os episódios subsequentes de ICS foram associados os agentes MRs ( $P < 0,01$ ). As mortalidades, precoce e tardia, foram elevadas nos dois grupos de neoplasias (NH: 17,10 e 33,55%; TS: 26,38% e 42,39%). Contudo, surpreendentemente foi significativamente mais elevada no grupo com TSs em 7 e 30 dias ( $P < 0,01$ ;  $P < 0,01$ ). Nesse estudo foi observado que a descrição detalhada do perfil microbiológico conforme os três tipos de aquisição (IH, IC e IRAS) apresentaram diferenças significativas. Não houve variação relevante na mortalidade ao longo do estudo, quanto ao perfil microbiológico houve emergência das ERCs.



**Ministério da Saúde  
Instituto Nacional de Câncer  
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER**

Comparison of a origin, microbiological profile and mortality associated with bloodstream infections in adult patients with solid tumors and hematological neoplasms assisted at HCI/INCA.

**ABSTRACT**

**MASTER DISSERTATION**

**DANIELE ELOYNA TALON DE ARAÚJO RODRIGUES**

Bloodstream infection (BSI) is an important cause of hospitalization and death in patients with neoplasms. Mostly, studies on BSI included patients with haematological neoplasm (HNs) and febrile neutropenia. Studies on BSI in adult patients with solid tumors (STs) are limited. The present study aimed to compare the anatomic origin, microbiological profile and mortality associated with BSI among adult patients with STs and HNs, assisted at the National Cancer Institute (INCA). A cohort study was conducted at a reference center for prevention, diagnosis and treatment of cancer in Rio de Janeiro, Brazil, from October 1, 2012 to October 31, 2017. All episodes of BSI occurred in patients > 18 years of age assisted at INCA during the study period were included. Epidemiological, clinical, and microbiological data, of each BSI episode and respective the patient, were collected within 30 days after BSI, except for cases of death before this period. Results: 1651 episodes of BSI were described in 1351 patients. A total of 1848 microorganisms (MOs) were detected. Men predominated (61.44%). Most of the population with ICS were patients with STs (67.06%), with the most frequent being the tract-gastrointestinal and intra-abdominal STs (30.81%). Among HNs, lymphomas (14.29%) and leukemias (12.73%) were mostly frequent. Hospital acquired BSI predominated (54.57%). Primary (PBSIs) and secondary BSIs (SBSIs) had similar frequencies. IPBSs were more frequent in the patients with HNs and ISBSs were more common in those with STs. BSI caused by Gram-negative bacilli (GNBs) were predominant in our cohort (58.87%), mainly due to *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. and *Pseudomonas* spp., 18.99%, 11.47% and 10%, respectively. *E. coli* was mostly detected in patients with STs while *Pseudomonas* spp. was in patients with HNs. Multidrug resistant pathogens, mainly carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* (CRE), carbapenem resistant *P. aeruginosa* and *Candida* spp. resistant to fluconazole, were more frequent in BSIs occurred in patients with HNs ( $P < 0.01$ ). GNBs were the most frequent agents of all types of BSI acquisition. However, specifically, Gram-positive cocci (GPCs) was more frequent in community-acquired infections (CIs) and health care-associated infections (HAI), while fungi and MOs MRs were more frequent in hospital-acquired infections (HIs), mainly carbapenem-resistant GNBs. *Streptococcus* spp. resistant penicillin was associated with CIs. Subsequent episodes of BSI were associated with higher occurrence of MOs MRs ( $P < 0.01$ ). Early and late mortalities were elevated in both groups of patients (HN: 17.10 and 33.55%, ST: 26.38% and 42.39%). Surprisingly, both mortalities were significantly higher ( $P < 0.01$ ;  $< 0.01$ ) in the ST group of patients. In this study, we observed detailed description of the microbiological profile according to the three types of acquisition (HI, CI and HAI) shown significant differences. There was no relevant variation in mortality throughout the study. Concerning the microbiological profile, the CREs emerged.

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

<b>Figura 2.1.</b> Estimativa de número de casos novos de cânceres, em ambos os sexos e todas as idades. (GLOBOCAN, 2018).....	15
<b>Figura 2.2.</b> Estimativa de número de óbitos de todos os cânceres, em ambos os sexos e todas as idades (GLOBOCAN, 2018).....	16
<b>Figura 2.3.</b> Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto o câncer de pele não melanoma. Números arredondados para múltiplos de 10 (INCA, 2017). .....	17
<b>Figura 2.4.</b> Taxas brutas de incidência estimadas para 2018 por sexo, segundo estado do Rio de Janeiro e capital. * Valores por 100 mil habitantes (INCA, 2017).....	17
<b>Figura 2.5.</b> Cateteres venosos centrais utilizados em pacientes oncológicos. Cateter venoso central de inserção periférica (CCIP), cateter venoso central semi-implantado (CVC-SI) e cateter venoso central totalmente implantado (CVC-TI) (INCA, 2012).....	27
<b>Figura 2.6.</b> Fisiopatogenia da infecção de corrente sanguínea. Desenho feito por RODRIGUES, D. E. T. A. (2018).....	29
<b>Figura 2.7.</b> Ciclo de vida do cateter venoso central. Figura feita por RODRIGUES, D. E. T. A. (2018). Adaptado conforme as orientações da ANVISA, 2017.....	32
<b>Figura 4.1</b> Descrição dos tipos de infecções de corrente sanguínea (ICSs). Infecção primária de corrente sanguínea com comprovação laboratorial (IPCS-CL); infecção secundária de corrente sanguínea (ISCS), ICS associada ao acesso vascular (ICS-AV), ICS associada à causa indefinida (ICS-CI), ICS associada ao dano de barreira mucosa (ICS-DBM) e ICS associada à outras causas (ICS-OC) e ICS associada à endocardite (ICS-ENDO). Figura feita por RODRIGUES, D. E. T. A (2018). .....	53
<b>Figura 5.1.</b> População, episódios e número de microrganismos isolados nas ICSs em pacientes com idade maior de 18 anos com TSs e NHs, assistidos no HCI/INCA, de 01/10/2012 a 31/10/2017.....	58
<b>Figura 5.2.</b> Frequência de 1848 microrganismos detectados nos 1651 episódios de ICS ocorridos nos 1351 pacientes com TSs e NHs estratificados por período de ocorrência, durante os 1857 dias do estudo. .....	84
<b>Figura 5.3.</b> Frequência de 1152 microrganismos detectados nos 1031 episódios de ICS ocorridos nos 906 pacientes com TSs, estratificados por período de ocorrência, durante os 1857 dias de estudo.....	84
<b>Figura 5.4.</b> Frequência de 696 microrganismos detectados nos 620 episódios de ICS ocorridos nos 445 pacientes com NHs, estratificados por período de ocorrência, durante os 1857 dias de estudo. ....	85
<b>Figura 5.5.</b> Curva de mortalidade em 30 dias (n: 645 óbitos) associada aos 1651 episódios de ICS ocorridos em 1351 pacientes com TSs e NHs, estratificados por cinco períodos do estudo. P-I, P-III e P-V foram compostos por 371 dias e P-II e P-IV por 372 dias. ....	86

<b>Figura 5.6.</b> Curva de mortalidade em 7 e 30 dias (n: 437 óbitos) associada aos 1031 episódios de ICS ocorridos em 906 pacientes com TSs, estratificados conforme os períodos do estudo. P-I, P-III e P-V foram compostos por 371 dias e P-II e P-IV por 372 dias. ....	86
<b>Figura 5.7.</b> Curva de mortalidade em 7 e 30 dias (n: 208 óbitos) associada aos 620 episódios de ICS ocorridos em 445 pacientes com NHs, estratificados conforme os períodos do estudo. P-I, P-III e P-V foram compostos por 371 dias e P-II e P-IV por 372 dia. ....	87
<b>Tabela 5.1.</b> Características epidemiológicas dos 1351 pacientes com tumores sólidos e neoplasias hematológicas no momento do diagnóstico de infecção de corrente sanguínea. ....	58
<b>Tabela 5.2.</b> Frequência dos tipos de neoplasias envolvidas nos 1651 episódios de infecção de corrente sanguínea (ICS) diagnosticados nos 1351 pacientes com tumores sólidos (TSs) e neoplasias hematológicas (NHs). ....	60
<b>Tabela 5.3.</b> Características epidemiológicas e clínicas dos 1651 episódios de infecção de corrente sanguínea (ICS) nos 1351 pacientes com tumores sólidos (TSs) e neoplasias hematológicas (NHs) assistidos no HCI/INCA. ....	61
<b>Tabela 5.4.</b> Frequência dos 1848 microrganismos e agentes multirresistentes isolados em 1651 episódios de infecção de corrente sanguínea diagnosticados nos 1351 pacientes com tumores sólidos (TSs) e neoplasias hematológicas (NHs) no HCI/INCA. ....	63
<b>Tabela 5.5.</b> Características microbiológicas dos 177 episódios de ICS polimicrobianas. ....	66
<b>Tabela 5.6.</b> Frequência dos 1848 microrganismos isolados nas infecções de corrente sanguínea segundo o tipo de aquisição comunitária (IC), hospitalar (IH) e relacionada à assistência em saúde (IRAS). ...	69
<b>Tabela 5.7.</b> Frequência dos 1848 microrganismos e agentes multirresistentes (MRs) isolados de 1651 episódios de infecção da corrente sanguínea nos pacientes com tumores sólidos (TSs) e neoplasias hematológicas (NHs), conforme a origem topográfica. ....	74
<b>Tabela 5.8.</b> Frequência dos 1848 microrganismos e agentes multirresistentes isolados nos primeiros episódios (PE) e episódios subsequentes (ES) ocorridos nos pacientes com tumores sólidos (TSs) e neoplasias hematológicas (NHs). ....	81
<b>Tabela 5.9.</b> Evolução clínica dos pacientes com TSs e NHs referente aos 1651 episódios de ICS em até 30 dias após sua ocorrência. ....	83

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATB: antimicrobiano

ANVISA: Agência nacional de vigilância sanitária

ANC: *Absolute Neutrophil Count*

BGN: Bacilo Gram-negativo

CGP: Coco Gram-positivo

CLSI: *The Clinical and Laboratory Standards Institute*

CVC-CP: Cateter venoso central de curta permanência

CVC-LP: Cateter venoso central de longa permanência

CVC-SI: Cateter venoso central semi-implantado

CVC- TI: Cateter venoso central totalmente implantado

EUA: Estados Unidos da América

ERC: enterobactérias resistentes aos carbapenemas

ESBL: *Extended spectrum beta lactamases*

HCI: Hospital do Câncer I

IC 95%: intervalo de confiança de 95%

IC: infecção comunitária

ICS: infecção de corrente sanguínea

ICS-AV: Infecção de corrente sanguínea associada aos acessos vasculares

IH: infecção hospitalar

INCA: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

IPCS: infecção primária da corrente sanguínea

IRAS: infecção relacionada à assistência à saúde

ISCS: Infecção secundária da corrente sanguínea

MO: microrganismo

MR: multirresistente

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina

NF: neutropenia febril

OR: *Odds ratio*

CCIP: Cateter venoso central de inserção periférica

P-I: período um

P-II: período dois

P-III: período três

P-IV: período quatro

P-V: período cinco

RR: risco relativo

SCIH: Seção de Controle de Infecção Hospitalar

SCN: *Staphylococcus* coagulase negativo

SP.: uma espécie que não foi identificada

SPP: várias espécies

TM: *Trademark*, do inglês, e em português marca registrada

UTI: unidade de tratamento intensivo

VRE: *Enterococcus* spp. resistente à vancomicina

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA .....	13
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	15
2.1	A ocorrência do câncer no mundo, no Brasil e no Estado do Rio de Janeiro .	15
2.2	Fisiopatogenia das infecções no paciente oncológico .....	18
2.3	Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde .....	21
2.4	As infecções de corrente sanguínea .....	22
2.5	Fatores de risco para ICS nos pacientes oncológicos .....	38
2.6	Fatores de risco para óbito nos pacientes oncológicos com ICS .....	39
2.7	Perfil microbiológico das infecções de corrente sanguínea.....	41
3	OBJETIVOS .....	46
4	MÉTODO .....	47
4.1	Desenho e período de estudo .....	47
4.2	População.....	47
4.3	Critérios de inclusão .....	47
4.4	Critérios de exclusão.....	47
4.5	Ambiente do estudo .....	47
4.6	Detecção dos casos e dinâmica de coleta de dados .....	47
4.7	Definições .....	49
4.8	Análise microbiológica .....	56
4.9	Análise estatística .....	56
5	RESULTADOS .....	58
6	DISCUSSÃO .....	88
7	CONCLUSÕES .....	102
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	104
9	ANEXOS .....	120

## 1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

As infecções são complicações frequentes em pacientes com câncer (WISPLINGHOFF et al., 2003; UYS et al., 2007; HORASAN et al., 2011). Apesar dos avanços no manejo da sepse e do variado arsenal de antimicrobianos disponíveis, a infecção de corrente sanguínea (ICS) permanece como uma causa importante de internação e óbito entre os pacientes com tumores sólidos (TSs) e neoplasias hematológicas (NHs) (TUMBARELLO et al., 2009; FREIFELD et al., 2011; MONTASSIER et al., 2013). Além disso, a presença de infecção pode postergar a terapêutica do câncer, e assim interferir no prognóstico deste agravo (MARIN et al., 2014).

Os pacientes com câncer são susceptíveis a ICS devido à imunossupressão inerente à doença oncológica e a exposição aos fatores de riscos como: o uso de dispositivos vasculares, hemoderivados e hemocomponentes, a neutropenia e mucosite associadas ao tratamento com quimioterápicos, à utilização de nutrição parenteral total, de cateter urinário e de suporte ventilatório (ELTING et al., 2003; WISPLINGHOFF et al., 2003; HEIBL et al., 2010; PÉREZ-GARCÍA et al., 2015). Além disso, os anticorpos monoclonais, a radioterapia e as cirurgias utilizadas para o tratamento das diversas doenças onco-hematológicas podem levar à imunossupressão (ANATOLIOTAKI et al., 2004; RAFAILIDIS et al., 2007). A maioria dos estudos que avaliaram a ocorrência de ICS em indivíduos com câncer foram realizados naqueles com NHs (TUMBARELLO et al., 2009; GUDIOL et al., 2013; MARIN et al., 2014).

As características clínicas, epidemiológicas e microbiológicas das ICSs podem variar conforme a doença neoplásica de base, o ambiente e o momento de aquisição da infecção. A vigilância epidemiológica permite conhecer as variações temporais e geográficas do desfecho clínico, do perfil microbiológico e da origem das ICSs, além de detectar precocemente surtos e agentes etiológicos com resistência antimicrobiana inesperada (SCHABERG; CULVER; GAYNES, 1991).

O conhecimento dessas informações é fundamental para orientar as medidas de prevenção e o uso adequado dos antibióticos, o que previne a emergência de microrganismos multidroga resistente e diminui a mortalidade (VELASCO et al., 2004; CHEN et al., 2010), especialmente em pacientes que são vulneráveis as infecções graves como os doentes onco-hematológicos (MEIDANI; BAGHERI; KHORVASH, 2013; GUDIOL; AGUADO; CARRATALÀ, 2016).

Diante desse contexto, a seguinte pergunta motivou este estudo: quais são as origens anatômicas, o perfil microbiológico e a mortalidade associada às ICSs nos pacientes adultos com TSs e NHs assistidos no HCl/INCA? Seriam essas características distintas entre os indivíduos com TSs e NHs?

As seguintes hipóteses correlacionadas com as questões acima descritas foram testadas no decorrer do presente estudo: i) As ICSs apresentam origens topográficas diferentes nos pacientes com TSs comparado com as NHs. Assim, supomos que as ICSs relacionadas ao uso dos cateteres vasculares sejam mais frequentes nos pacientes com NHs; ii) O perfil microbiológico das ICSs varia conforme o tipo de aquisição (comunitária, hospitalar e relacionada à assistência à saúde), a topografia (primária e secundária) e tipo de neoplasia (órgão sólido e hematológico); e iii) A mortalidade nos pacientes com neoplasias e ICS é elevada.

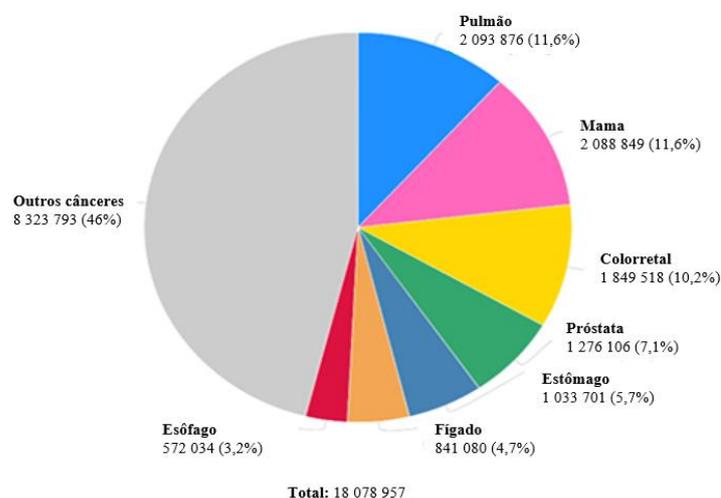
Esperamos que o conhecimento gerado com o presente estudo contribua para sugerir estratégias preventivas e terapêuticas que levem a melhoria da assistência prestada aos pacientes com câncer.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 A ocorrência do câncer no mundo, no Brasil e no Estado do Rio de Janeiro

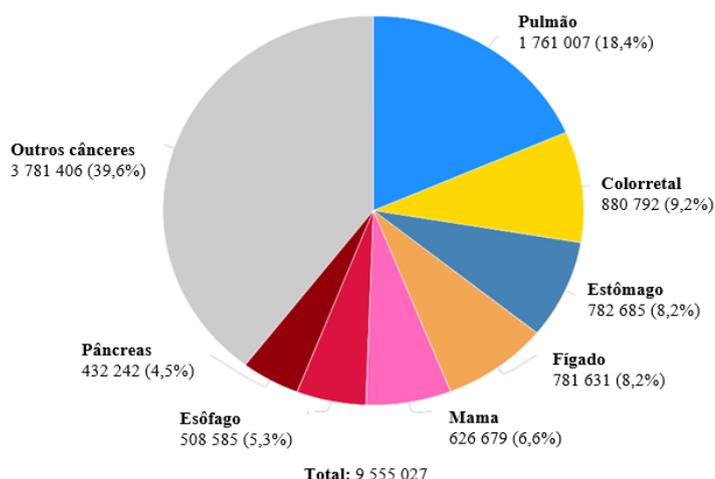
No mundo, no ano de 2018, estimou-se que ocorreu 18,1 milhões de novos casos de câncer com 9,6 milhões de mortes (BRAY et al., 2018). Durante a vida, um em cada cinco homens e uma em cada seis mulheres em todo o mundo desenvolverão câncer, e um em oito homens e uma em cada 11 mulheres morrerão da doença. Atualmente, os sobreviventes ao câncer, pessoas que passaram pelo diagnóstico e permanecem vivas dentro de cinco anos, somam cerca de 43,8 milhões de indivíduos (BRAY et al., 2018).

O câncer de pulmão, o de mama em mulheres e o colorretal são os três tipos de câncer mais incidentes no mundo e estão classificados entre os cinco primeiros em termos de mortalidade (primeiro, quinto e segundo, respectivamente). Juntos, esses três tipos de câncer são responsáveis por um terço da incidência de câncer e da carga de mortalidade no mundo (BRAY et al., 2018). Em 2018, o câncer de pulmão e de mama feminina ocorreram em maior frequência. Para cada um deles, estimou-se aproximadamente 2,1 milhões de casos novos diagnosticados, cerca de 11,6% da carga total de incidência de câncer. O terceiro tipo de câncer mais comum foi o câncer colorretal (10,2%), o quarto é o câncer de próstata (7,1%) e o quinto o câncer de estômago (5,7%) (BRAY et al., 2018). Dados detalhados na **Figura 2.1.**, conforme os dados do banco de dados do GLOBOCAN da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC, na sigla em inglês). Esses dados foram acessados através da plataforma digital interativa com estatísticas de câncer globais, o Observatório Global do Câncer, o qual é uma ferramenta que possibilita realizar diferentes formas de visualização de informações globais para examinar as estimativas nacionais sobre a incidência, mortalidade e prevalência de 27 tipos de câncer em 184 países.



**Figura 2.1.** Estimativa de número de casos novos de cânceres, em ambos os sexos e todas as idades. (GLOBOCAN, 2018).

Mundialmente, o câncer de pulmão é responsável pelo maior número de óbitos (1,8 milhão de mortes, 18,4% do total), seguido pelo câncer colorretal (881.000 óbitos; 9,2%), câncer de estômago (783 mil mortes; 8,2%) e câncer de fígado (782 mil mortes; 8,2%). O câncer de mama feminina é a quinta causa principal de morte (627.000 óbitos; 6,6%), apresenta prognóstico relativamente favorável, principalmente nos países mais desenvolvidos (BRAY et al., 2018). Dados detalhados na **Figura 2.2**.



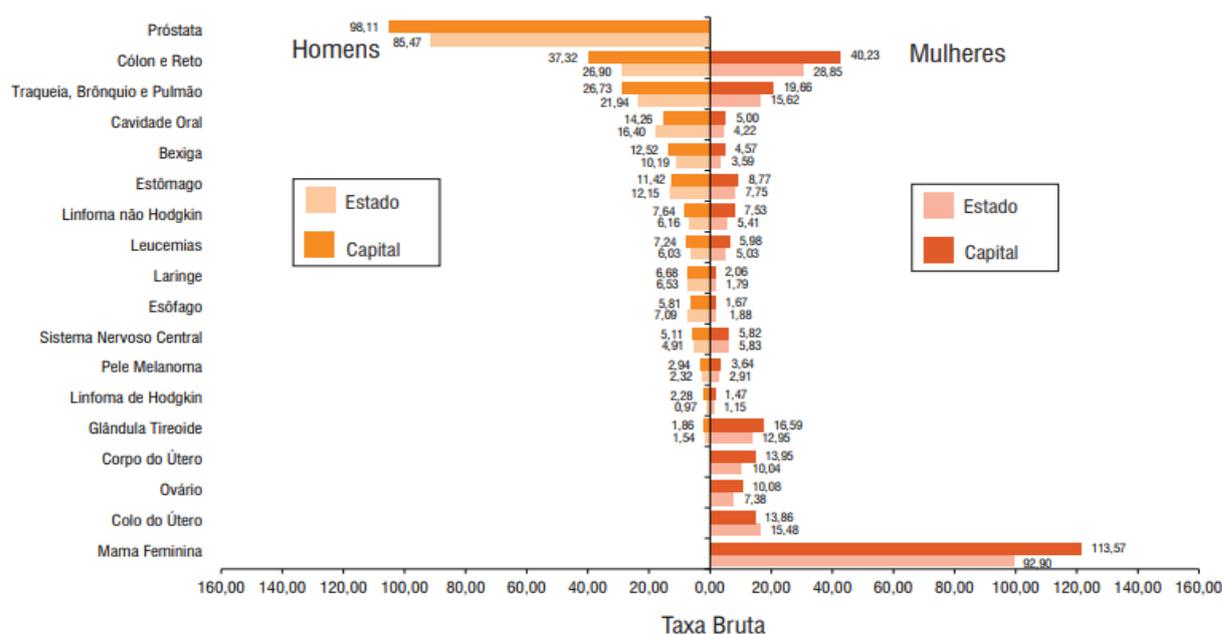
**Figura 2.2.** Estimativa de número de óbitos de todos os cânceres, em ambos os sexos e todas as idades (GLOBOCAN, 2018).

A estimativa para o Brasil, biênio 2018-2019, aponta a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma (aproximadamente 180 mil casos novos), ocorrerão cerca de 420 mil casos novos de câncer. O perfil epidemiológico observado assemelha-se ao da América Latina e do Caribe, onde os cânceres de próstata (68 mil) e mama (60 mil) em mulheres serão os mais frequentes. Sem contar os casos de câncer de pele não melanoma, os tipos mais frequentes em homens serão próstata (31,7%), pulmão (8,7%), intestino (8,1%), estômago (6,3%) e cavidade oral (6,2%). Nas mulheres, os cânceres de mama (29,5%), intestino (9,4%), colo do útero (8,1%), pulmão (6,2%) e tireóide (4,0%) estarão entre os mais frequentes (INCA, 2017). As leucemias estarão em frequência no nono lugar entre homens e décimo lugar entre as mulheres e serão responsáveis por 2,8% e 2,4% dos casos novos de câncer, respectivamente. Dados detalhados na **Figura 2.3**.

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	68.220	31,7%	Homens	Mulheres	Mama Feminina	59.700	29,5%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%			Cólon e Reto	18.980	9,4%
Cólon e Reto	17.380	8,1%			Colo do Útero	16.370	8,1%
Estômago	13.540	6,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
Cavidade Oral	11.200	5,2%			Glândula Tireoide	8.040	4,0%
Esôfago	8.240	3,8%			Estômago	7.750	3,8%
Bexiga	6.690	3,1%			Corpo do Útero	6.600	3,3%
Laringe	6.390	3,0%			Ovário	6.150	3,0%
Leucemias	5.940	2,8%			Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%			Leucemias	4.860	2,4%

**Figura 2.3.** Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto o câncer de pele não melanoma. Números arredondados para múltiplos de 10 (INCA, 2017).

No estado do Rio de Janeiro, para o biênio 2018-2019 é estimada a ocorrência de 20.120 casos novos de câncer, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma. O perfil epidemiológico observado apresenta-se diferente do perfil mundial e do Brasil. Apenas os cânceres associados ao sexo terão perfil semelhante, sendo o câncer de próstata (6.950 novos casos) e mama (8.050 novos casos) em mulheres os mais frequentes. Não contando com os casos de câncer de pele não melanoma, os cinco tipos de câncer mais frequentes em homens serão próstata (85,47/100 mil), intestino (26,90/100 mil), traquéia, brônquio e pulmão (21,94/100 mil), cavidade oral (16,40/100 mil) e bexiga (10,19/100 mil). Nas mulheres, os cânceres de mama (92,90/100 mil), colorretal (28,85/100 mil), traquéia, brônquios e pulmão (15,62/100 mil), colo do útero (15,48/100 mil) e tireóide (12,95/100 mil) estarão entre os mais comuns (INCA, 2017). Dados detalhados na **Figura 2.4.**



**Figura 2.4.** Taxas brutas de incidência estimadas para 2018 por sexo, segundo estado do Rio de Janeiro e capital. \* Valores por 100 mil habitantes (INCA, 2017).

## 2.2 **Fisiopatogenia das infecções no paciente oncológico**

O corpo humano possui um sistema de defesa complexo, capaz de impedir a invasão de microrganismos e as infecções. De modo geral, a pele, as mucosas do trato respiratório, do trato alimentar e do trato geniturinário, e a microbiota residente fornecem a primeira linha de defesa contra a invasão microbiana no indivíduo. A composição da microbiota da pele e mucosas é influenciada pelo clima, localização corporal, idade, sexo, raça e ocupação, bem como pelo uso de antimicrobianos, de sabões, detergentes e desinfetantes (BENNETT; DOLIN; BLASER, 2015). Além da barreira constituída por pele e mucosas, o indivíduo é protegido pelo sistema imunológico celular inato e adquirido. A imunidade celular inata (ou natural) é primeira linha de defesa no momento da invasão do hospedeiro por microrganismos. Esse consiste no sistema imune natural do corpo humano, composto de células fagocíticas, incluindo neutrófilos, monócitos, células dendríticas e macrófagos teciduais. Essas células têm a função de defender o indivíduo de invasão de bactérias de maneira inespecífica, através do reconhecimento de padrões moleculares associados aos patógenos, incluindo lipopolissacarídeos e peptidoglicanos. Esses mecanismos de defesa incluem fagocitose, liberação de mediadores não oxidativos, ativação do complemento e liberação de citocinas para sinalizar outros elementos do sistema imunológico. Os neutrófilos representam a maior proporção de fagócitos, e são as primeiras células a chegarem ao local da infecção (THIRUMALA; RAMASWAMY; CHAWLA, 2010). O sistema imunológico adquirido, consiste em um componente mais especializado e direcionado que pode ser dividido em dois mecanismos separados: (1) humoral (linfócitos B, imunoglobulinas e sistema complemento); e (2) células mediadoras como os linfócitos T e células apresentadoras de antígenos. Esse sistema complexo, mantém a memória imunológica que não é realizada no sistema imune natural (inato). As células B produzem imunoglobulinas que se ligam a antígenos estranhos extracelulares incluindo patógenos bacterianos, virais e certos fungos. As imunoglobulinas visam destruir os microrganismos através da fagocitose por opsonização, ativam o sistema complemento e bloqueiam ligação de patógenos às células da mucosa ou alvo. Os receptores de células T, em contraste com as imunoglobulinas, são exibidos nas células T e permitem a destruição de patógenos intracelulares, incluindo vírus, bactérias, fungos e micobactérias por reconhecimento de histocompatibilidade de peptídeo. As células T ativam os fagócitos, regulam a produção de imunoglobulinas das células B e realizam a citotoxicidade mediada por células T (THIRUMALA; RAMASWAMY; CHAWLA, 2010).

Apesar desse arsenal de proteção, o indivíduo em algum momento de sua vida pode tornar-se mais susceptível a desenvolver uma infecção. A chance de uma infecção acontecer

aumenta quando os principais sistemas de defesa do hospedeiro encontram-se prejudicados. Assim, a infecção pode resultar de rupturas da barreira constituída por pele e mucosas, deficiência de imunidade humoral e celular e distúrbios da microbiota residente (DONOWITZ, 2001; THIRUMALA; RAMASWAMY; CHAWLA, 2010; BENNETT; DOLIN; BLASER, 2015).

O paciente com câncer apresenta diversos fatores de riscos para o desenvolvimento das infecções. Essa vulnerabilidade é devido a doença de base, o próprio tratamento do câncer (cirurgia, quimioterapia, radioterapia e terapia com corticóide), mucosite, neutropenia, plaquetopenia, fenômenos obstrutivos, exposição aos procedimentos e dispositivos invasivos como colocação de cateteres vasculares e de derivações, utilização prévia de antibióticos e contato com microrganismos do ambiente hospitalar (DONOWITZ, 2001; ANATOLIOTAKI et al., 2004; THIRUMALA; RAMASWAMY; CHAWLA, 2010; BENNETT; DOLIN; BLASER, 2015; ROLSTON, 2017). O risco aumenta em paciente esplenectomizados (BENNETT; DOLIN; BLASER, 2015).

Um dos principais fatores determinantes para infecção presente nos pacientes com neoplasias é a disfunção do sistema imune. Os defeitos no sistema imunológico podem ser categorizados amplamente como: granulocitopenia, imunodeficiência mediada por células, como a relacionada com os defeitos dos linfócitos T e células apresentadoras de antígenos e imunodeficiência humoral, defeito relacionado com linfócitos B, hipogamaglobulinemia, hipocomplementemia e disfunção esplênica (SAFDAR; ARMSTRONG, 2001). Essas alterações são agravadas quando o hospedeiro é submetido ao uso de quimioterapias, anticorpos monoclonais, imunossupressores, radioterapia e apresentam hiperglicemia mal controlada, o que pode prejudicar a função dos neutrófilos (DONOWITZ, 2001; SAFDAR; ARMSTRONG, 2001; RAFAILIDIS et al., 2007; THIRUMALA; RAMASWAMY; CHAWLA, 2010).

Grande parte dos quimioterápicos alteram o sistema imunológico. Agentes como o melfalano, bussulfano, metotrexato, carboplatina, cisplatina, o paclitaxel, a doxorubicina, a ciclofosfamida e o etoposídeo levam à neutropenia (Contagem absoluta de neutrófilos,  $CAN \leq 500$  células/mm<sup>3</sup>) por supressão direta da medula óssea (THIRUMALA; RAMASWAMY; CHAWLA, 2010). Existem três fatores importantes na determinação do risco de infecção associado à neutropenia, são eles: a taxa de declínio dos neutrófilos, o grau e a duração da neutropenia (THIRUMALA; RAMASWAMY; CHAWLA, 2010). Em relação a duração da neutropenia, ela pode ser classificada em prolongada, apresenta duração  $\geq 7$  dias e de curta duração, com permanência de neutropenia  $< 7$  dias (FREIFELD et al., 2011). Com relação ao grau da neutropenia, pode ser classificada em intensa, quando a contagem absoluta de

neutrófilos (CAN)  $<100$  células/mm<sup>3</sup> (FREIFELD et al., 2011). É considerado neutropênico febril, o paciente com febre e com CAN menor de 500 células/mm<sup>3</sup> (FREIFELD et al., 2011). Quanto ao declínio, consiste em um declínio previsível de 1000 células/mm<sup>3</sup> para  $\leq 500$  células/mm<sup>3</sup> em 24-48 horas (ROLSTON, 2004).

Os pacientes com TSs e NHs apresentam predisposição para desenvolverem determinadas infecções. Isso acontece, devido as características inerentes ao tipo de tumor. Nos TSs, a obstrução de passagens naturais devido a presença de tumor primário ou metastático pode ocorrer em qualquer parte do corpo e levar à drenagem inadequada de fluidos secretórios ou excretorios dos seios nasais, brônquios e ductos biliares (ANATOLIOTAKI et al., 2004; BENNETT; DOLIN; BLASER, 2015). Essa obstrução pode acontecer nas vias aéreas causando pneumonia pós-obstrutiva, abscesso pulmonar, empiema, formação de fístula (por exemplo, broncopleural ou traqueoesofágica); no trato biliar causando colangite ascendente, abscesso hepático e pancreático; no intestino causando obstrução intestinal, necrose, perfuração, peritonite, hemorragia; no trato urinário ocorrendo infecção do trato urinário, abscesso renal, prostatite ou abscesso prostático. Os TSs do sistema nervoso central (SNC) estão associados a um aumento do risco de infecção, devido à diminuição da capacidade de tossir, engolir ou vomitar. Além disso, a invasão tecidual do tumor pode criar conexões entre espaços normalmente estéreis e o ambiente não estéreis através da ruptura de superfícies epiteliais como por exemplo, invasão da parede intestinal por tumores do trato gastrointestinal inferior com disseminação de bactérias para corrente sanguínea (ANATOLIOTAKI et al., 2004; BENNETT; DOLIN; BLASER, 2015; ROLSTON, 2017).

Outro fator predisponente para infecção nos pacientes com TSs é a exposição aos procedimentos e dispositivos invasivos para diagnóstico e tratamento do câncer. Assim, as cirurgias, podem complicar com infecções do sítio cirúrgico, deiscência da ferida operatória, e formação de abscessos. O uso de derivações em sistema nervoso e vias biliares também podem levar ao desenvolvimento de infecção disseminada (bacteremia), meningite/ventriculite e infecções hepato-biliares (ANATOLIOTAKI et al., 2004; ROLSTON, 2017). A utilização de dispositivos protéticos pode estar associada as infecções como osteomielite e/ou artrite séptica, formação de abscesso local e infecção disseminada. Outros fatores como idade, onde os pacientes idosos são mais propensos a desenvolverem infecções devido seu déficit imunológico e o estado nutricional, como a desnutrição e a caquexia, podem elevar a frequência e a gravidade da infecção (ROLSTON, 2017).

Nos pacientes com NHs, a medula óssea não funciona adequadamente, a deficiência de neutrófilos permite que qualquer patógeno potencial que tenha invadido os tecidos ou

translocado para a corrente sanguínea se dissemine prontamente. Além disso, esses pacientes são submetidos a quimioterapia em altas doses e muitos realizam transplantes autólogos ou alogênicos de células-tronco hematopoiéticas, passando pelo duplo risco de neutropenia profunda e danos às barreiras naturais da pele e da mucosa, como ocorre na doença enxerto versus hospedeiro (DECH) (BENNETT; DOLIN; BLASER, 2015).

Diante de vários fatores de risco, os pacientes com neoplasias são mais suscetíveis às infecções bacterianas que podem levar rapidamente à septicemia e à morte (THIRUMALA; RAMASWAMY; CHAWLA, 2010). As infecções mais frequentes nos pacientes oncológicos são as infecções de corrente sanguínea (ICs) de origem topográfica primária, as infecções relacionadas ao aparelho respiratório, trato gastrointestinal e trato urinário (BENNETT; DOLIN; BLASER, 2015; ROLSTON, 2017). Essas infecções são frequentemente relacionadas aos cuidados em saúde recebidos por esses indivíduos.

### 2.3 Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) são frequentes nos cuidados de saúde. Essas são consideradas um problema de saúde pública com impacto na morbidade, mortalidade e qualidade de vida (WHO, 2016). As IRAS prejudicam a segurança do paciente, tendo como consequência o aumento no tempo de internação hospitalar, a incapacidade a longo prazo, a resistência de microrganismos aos agentes antimicrobianos, o custo financeiro elevado para o sistema de saúde, pacientes e seus familiares (WHO, 2011).

Uma das IRAS mais comuns são as ICs. Estima-se que cerca de 60% das ICs nosocomiais sejam relacionadas ao uso de dispositivos intravasculares. A utilização de cateteres vasculares é um fator de risco para o desenvolvimento das ICs, principalmente os cateteres venosos centrais de curta permanência (ANVISA, 2010).

Segundo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), um em cada dez a vinte pacientes hospitalizados nos Estados Unidos desenvolvem IRAS. Salientam que dentre essas infecções, quatro categorias são prioridades para prevenção e controle, as ICs relacionada a cateter vascular (ICS-RC), a pneumonia associada a ventilação (PAV), as infecções do trato urinário associada ao cateter vesical de demora (ITU-CVD) e as infecções do sítio cirúrgico (ISC) (YOKOE et al., 2008).

Em estudos feitos em hospitais em países de alta renda, os fatores de riscos para o desenvolvimento das IRASs encontrados foram (KLAVS et al., 2003; GRAVEL et al., 2007; KLAVS et al., 2016; WHO, 2011):

- idade > 65 anos;

- admissão em emergência e para a unidade de tratamentos intensivos (UTI);
- permanência hospitalar por mais de sete dias;
- colocação de um cateter venoso central, cateter vesical de demora, ou tubo endotraqueal,
- submetidos a cirurgia;
- imunossupressão induzida por trauma, neutropenia, uma doença fatal (sobrevida esperada de 1 a 4 anos) e doença rapidamente fatal (esperada morte no prazo de 1 ano), de acordo com a classificação de McCabe-Jackson (MCCABE, 1962);
- e funções orgânicas prejudicadas ou coma.

Nos países de baixa e média renda foram incluídos outros determinantes associados à pobreza, tais como (WHO, 2011):

- falta de higiene básica e recursos limitados;
- desnutrição;
- idade <1 ano;
- baixo peso ao nascer;
- utilização de nutrição parenteral;
- e associação de duas ou mais doenças subjacentes.

Existem outros fatores, que embora não tenham sido demonstrados como fatores independentes, influenciam diretamente nas práticas para prevenção das IRAS em países de baixa e média renda, como: a falta de apoio financeiro, números inadequados de pessoal treinado em controle de infecção, unidades hospitalares insuficientes, assim como equipamentos, suprimentos e recursos humanos (WHO, 2011).

Pode-se afirmar que as IRASs são infecções adquiridas através do cuidado de saúde, sendo a maioria dessas infecções evitáveis (YOKOE et al., 2008).

## 2.4 As infecções de corrente sanguínea

### **Incidência, mortalidade e morbidade na população geral e nos pacientes com neoplasias**

A ICS é uma das infecções mais frequentes em pacientes oncológicos. Em um estudo de coorte retrospectivo realizado na Turquia, de 2008 a 2013, incluindo pacientes com TSs e NHs, 78% de todas as infecções diagnosticadas foram ICSs (BASTUG et al., 2015). Essas infecções são uma das principais causas de mortalidade e morbidade no mundo. A incidência e mortalidade desse tipo de infecção aumenta com o aumento de expectativa de vida populacional e com presença de comorbidades (SKOGBERG et al., 2012; GOTO; AL-HASAN, 2013; MEHL et al., 2017).

Em estudo de base populacional realizado na Finlândia durante 4 anos (2004 - 2007) foram analisados 33.473 episódios de ICS inserido no Registro Nacional de Doença Infecciosa, demonstrando que a incidência da ICS apresentou uma tendência crescente significativa de 147 por 100.000 em 2004 para 168 por 100.000 em 2007 (aumento médio de 4,4% ao ano,  $P < 0,001$ ). Essas taxas foram maiores entre as pessoas com idade  $\geq 65$  anos e  $< 1$  ano, e maior entre os homens do que as mulheres (166 vs. 152 por 100.000) (SKOGBERG et al., 2012).

Em um estudo prospectivo na Noruega, realizado para avaliar a incidência e mortalidade de ICS, foram registrados prospectivamente 1995 episódios de ICS em 1719 pacientes com todos os tipos de doença de base e idade entre 16 e 99 anos, admitidos no Hospital Levanger entre 2002 e 2013 (12 anos). A incidência global de ICS foi de 215 por 100.000 pessoas-ano, com um aumento exponencial com a idade, particularmente nos homens. A incidência aumentou de 205 por 100.000 pessoas-ano entre 2002 e 2007 para 223 por 100.000 pessoas-ano entre 2008 e 2013. Já a mortalidade por ICS foi de 32 por 100.000 pessoas-ano, sendo maior em homens do que em mulheres (36 vs. 28 por 100.000 pessoas-ano) (MEHL et al., 2017).

Na Finlândia, num estudo de base populacional, a letalidade global por ICS foi de 13% em 30 dias. A taxa de mortalidade por ICS apresentou um aumento de 19 para 22 por 100.000 com aumento anual de 4,0% ( $P = 0,01$ ). Entre as pessoas com idade maior ou igual a 25 anos, a taxa de mortalidade foi 1,4 vezes maior nos homens do que nas mulheres (34 contra 25 por 100.000 habitantes). Nesse estudo, um terço das mortes ocorreram durante os primeiros 2 dias após o diagnóstico de ICS (SKOGBERG et al., 2012).

Recentemente, um outro estudo de coorte foi realizado no Brasil (2013-2014) com pacientes que tiveram ICSs associados aos acessos vasculares (ICS-AVs) em um hospital universitário em Niterói, com o objetivo de estimar os anos de vida perdidos devido a morte prematura dos pacientes com ICS-AV e os anos perdidos dos pacientes por incapacidade causada por esse tipo de infecção. Esse foi o primeiro estudo a estimar a carga de doença das infecções relacionadas à assistência à saúde. Foi verificado uma incidência de ICS-AV de 10,14 por 1.000 pacientes internados (17,03 por 1.000 entre homens e 5,47 por 1.000 entre as mulheres) e uma taxa de mortalidade de 7 dias de 25,5%. Em relação a carga de doença dos pacientes com ICS-AV, foi verificado que o *Disability-Adjusted Life Year* - DALY das ICS-AV correspondeu a 20,44 anos saudáveis perdidos para cada 1000 pacientes adultos internados. O DALY no sexo masculino foi 7,7 vezes maior do que no feminino (masculino: 42,86 DALYs/1000 vs. feminino: 5,28 DALYs/1000) (DA ROCHA et al., 2017).

Em um estudo retrospectivo, com pacientes com NHs, 2.083 pacientes foram tratados para ICS de 2008 a 2013 em um centro médico em Taiwan, onde a incidência da ICS (episódios de ICS/por 100 admissões) foi 31,2 para pacientes com leucemias agudas, 13,7 para pacientes com leucemia mielóide crônica/neoplasia mieloproliferativa e 12,8 para pacientes com mieloma múltiplo. A menor incidência de ICS foi encontrada em pacientes com leucemia linfocítica crônica (4,5 episódios de ICS/por 100 internações). A mortalidade nesse estudo foi 12,9% (n: 269) em até 14 dias após a notificação da hemocultura positiva (CHEN et al., 2017).

Em um estudo observacional prospectivo, na cidade do México com pacientes com TSs e NHs, de agosto de 2016 a julho de 2017, a mortalidade dentro de 30 dias foi de 22%. Contudo, chegou a 70% nos pacientes que não receberam um tratamento antimicrobiano adequado (ISLAS-MUÑOZ et al., 2018). Em outro estudo com pacientes com TSs a mortalidade global foi de 20%, chegando a 39% quando o uso de antibiótico empírico inicial foi considerado inadequado. Na presença de choque, 63% dos pacientes morreram (ANATOLIOTAKI et al., 2004).

No Brasil, um estudo realizado no INCA de 2004 a 2006, com pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com diversos tipos de cânceres verificou uma mortalidade em até 7 dias de 20,5% (74/361) (VELASCO; PORTUGAL; SALLUH, 2009). Em outro estudo anterior, realizado no mesmo centro e população de 2001 a 2003, a taxa de mortalidade global foi de 32% (35% em pacientes não-neutropênicos e 26% em pacientes neutropênicos,  $P = 0,05$ ). A incidência foi de 3,2 episódios de ICS/1.000 pacientes-dia (VELASCO et al., 2006). Entretanto, já foi descrito uma mortalidade bruta de 40% em pacientes com ICS e diversas comorbidades, oriundos de 16 hospitais brasileiros, que incluem hospitais do Norte, Nordeste, Leste, Sudeste e Sul, através do projeto Brasileiro *Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance* (SCOPE) no período de 2,8 anos (MARRA et al., 2011).

Estudo realizado em hospital universitário brasileiro entre dezembro de 2013 e dezembro de 2015 para comparar a ocorrência e os fatores determinantes para óbito entre pacientes idosos e adultos jovens com ICS, detectou que a incidência (6,6 casos/100 internações) e a mortalidade por ICS (51,9%) foram significativamente maiores entre os idosos. Neste estudo, a presença de câncer como doença de base foi detectada como fator de risco para óbito entre os idosos com ICS. Nessa coorte, NHs e TSs foram as principais comorbidades detectadas entre adultos jovens e idosos, respectivamente (DA SILVA, 2018).

Há uma preocupação evidente com a incidência, mortalidade e morbidade das ICSs nos pacientes com NHs, principalmente no período de neutropenia. Contudo, estudos com os pacientes com TSs ainda são escassos.

## **Definição e classificação das ICSs quanto ao ambiente de aquisição e origem topográfica**

### ***Definição***

As ICSs são definidas como presença de sinais clínicos de infecção sistêmica associada ao achado de microrganismo patogênico no sistema circulatório, que ocorre devido a invasão e multiplicação de um agente etiológico na corrente sanguínea a partir de diferentes fontes (BENNETT; DOLIN; BLASER, 2015).

### ***Classificação das infecções da corrente sanguínea quanto ao ambiente de aquisição e a origem topográfica***

As ICSs podem ser classificadas quanto ao ambiente de aquisição e à origem topográfica. Essas categorias de ICS são utilizadas em estudos epidemiológicos, clínicos e microbiológicos.

Quanto ao ambiente de aquisição, as ICSs podem ser classificadas como hospitalares (IHs), comunitárias (ICs) e relacionadas à assistência à saúde (IRASs) (FRIEDMAN, 2002). Durante muitos anos, as ICSs foram classificadas em hospitalares e comunitárias. Contudo, através de um estudo observacional prospectivo realizado em um centro médico acadêmico e dois hospitais na Carolina do Norte (Estados Unidos da América) para pacientes adultos, incluindo aqueles com neoplasias, foi observado que de 504 pacientes com ICS, 28% das ICSs foram adquiridas na comunidade, 37% foram associadas aos cuidados de saúde e 35% foram adquiridas no ambiente hospitalar. Nas ICSs classificadas como IRASs, os respectivos pacientes haviam passados por cuidados em saúde em hospital-dia, clínicas de diálise ou do tipo *home-care* (FRIEDMAN, 2002). Esse estudo demonstrou diferenças significativas no perfil microbiológico dessas três categorias de ICS. Atualmente, esta classificação é utilizada para fins de estudos clínicos e epidemiológicos. Além dessa classificação, há uma subclassificação das IHs em casos importados de outro hospital e autóctones ao próprio hospital (VALLÉS et al., 2011).

A aquisição da ICS durante os cuidados de saúde prestados ao paciente não internados já é bem conhecida, contudo a hospitalização continua a ser um fator de risco importante para sua aquisição (SHORR et al., 2006; VALLÉS et al., 2011).

Quanto à origem topográfica, as ICSs podem ser classificadas em primárias (IPCSs) e secundárias (ISCSs). As IPCSs são aquelas ICSs não relacionadas à infecção em topografia extravascular (CDC, 2018d). As ISCSs são aquelas cujo microrganismo causador é proveniente

de foco extravascular de infecção, como por exemplo nos casos decorrentes de pneumonia e infecção do trato urinário (CDC, 2018a, 2018b).

As seguintes origens podem estar envolvidas na patogênese das ICSs (CDC, 2018d):

- a) Associadas ao acesso vascular (ICS primária).
- b) Associadas ao dano de barreira mucosa (ICS primária): como nos casos dos pacientes neutropênicos e/ou com doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) gastrointestinal grau III ou IV e presença de diarreia com eliminação de 1 litro ou mais de fezes líquidas em 24 horas. Nestes indivíduos, a mucosite ou dano da barreira mucosa do tubo digestivo podem levar a translocação de microrganismos colonizantes do trato digestório para a corrente sanguínea desencadeando a ICS. Assim, as ICSs por *Streptococcus* do grupo viridans; bacilos Gram-negativos (BGNs) entéricos, *Bacteróides* spp., *Candida* spp., *Clostridium* spp., *Enterococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Veillonella* spp. podem ter essa origem.
- c) Sem foco definido (ICS primária).
- d) Foco infeccioso extravascular de infecção (ICS secundária): são as ICSs com origem em outra parte do corpo, não relacionada com o meio vascular, como as infecções do trato urinário, respiratórios, entre outras.

Em alguns casos, não é possível identificar o foco anatômico da infecção causador da ICS, sendo estas comprovada apenas laboratorialmente (CDC, 2018d). Velasco e colaboradores em seu estudo, identificaram que 27 % dos pacientes com câncer apresentaram ICS com foco anatômico não identificado (VELASCO et al., 2004). Em outro estudo, somente com pacientes com TSS, em 34% dos episódios de ICS o foco anatômico foi desconhecido (ANATOLIOTAKI et al., 2004). Contudo, o CDC atualmente descreve que a ICS com confirmação laboratorial, sem outro foco secundário evidente é considerado ICS primária, assim se não for associado ao um foco extravascular é uma infecção primária, seja associada ou não a uma causa específica (CDC, 2018d).

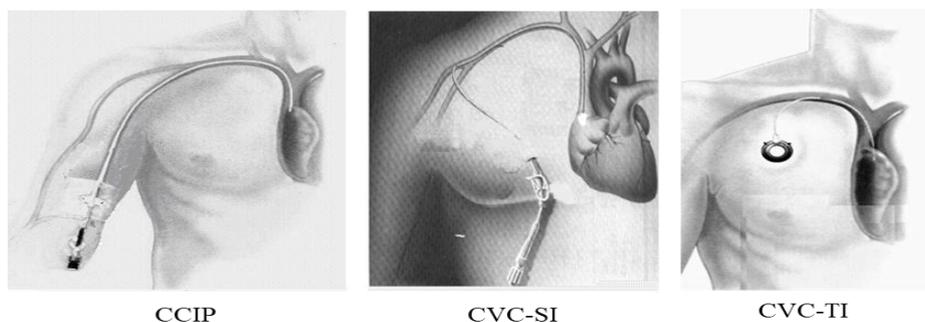
As IPCSs podem se desenvolver a partir de diferentes fontes associadas, como o uso de cateteres venosos centrais e periféricos, através de translocação de bactérias da microbiota oral e intestinal, infusões de soluções contaminadas como medicamentos e nutrição parenteral, entre outras causas (ANVISA, 2009, 2017; CDC, 2018d). Quando não se consegue associar a causa específica, podemos denominar somente de primária (CDC, 2018d). Assim, as infecções associadas ao acesso vascular, ao dano de barreira mucosa e as primárias sem foco definido são classificadas como ICS confirmadas laboratorialmente (CDC, 2018d).

## ICSs associadas aos acessos vasculares

Na prática da medicina moderna é indispensável o uso dos cateteres intravasculares. O seu uso é indispensável devido à necessidade de um acesso vascular de alto débito para infusões de quimioterapia, nutrição parenteral, hemocomponentes e hemoderivados, outros fluídos, coleta de sangue para exames laboratoriais e monitorização da hemodinâmica (MAKI; KLUGER; CRNICH, 2006; BOERSMA et al., 2007; O'GRADY et al., 2011; MADABHAVI et al., 2017). Além disso, seu uso pode diminuir a ansiedade do paciente associada as repetidas punções venosas, necessárias durante o tratamento (MADABHAVI et al., 2017).

Alguns cateteres para acesso venoso e arterial são utilizados amplamente nos pacientes internados e em regime ambulatorial. São descritos (O'GRADY et al., 2011; MADABHAVI et al., 2017): o cateter venoso periférico (CVP); cateter arterial periférica (CAP); cateter venoso central não tunelizado; o de curta permanência (CVC-CP); cateter venoso central de inserção periférica (CCIP); CVC tunelizado, como o semi-implantável (CVC-SI) e CVC totalmente implantado (CVC-TI).

A escolha do tipo de cateter na população de pacientes com câncer é baseada em seu tratamento quimioterápico e/ou antibioticoterapia e limitação do paciente, como a idade e apresentação clínica da doença oncológica. Usualmente, os pacientes com neoplasias hematológicas necessitam mais frequentemente de infusões de hemocomponentes, de nutrição parenteral total, coleta de sangue para exames laboratoriais, sendo indicado o uso de CVC-LP como os CVC-SI, que apresentam lúmens mais calibrosos, sendo capazes de comportar infusões de grandes volumes. Enquanto os pacientes com tumores de órgão sólidos usualmente não apresentam tais necessidades, sendo o CVC-TI mais utilizado nessa população (INCA, 2008; MADABHAVI et al., 2017). Além desses cateteres, o CCIP também é utilizado nos pacientes oncológicos (INCA, 2012). Os CVCs comentados estão exemplificados na **Figura 2.5**.



**Figura 2.5.** Cateteres venosos centrais utilizados em pacientes oncológicos. Cateter venoso central de inserção periférica (CCIP), cateter venoso central semi-implantado (CVC-SI) e cateter venoso central totalmente implantado (CVC-TI) (INCA, 2012).

Embora a utilização de dispositivos intravasculares forneça um acesso vascular adequado, seu uso coloca os pacientes em risco de complicações mecânicas, trombóticas e infecciosas, incluindo infecção do local da inserção do cateter e ICS (BOERSMA et al., 2007; O'GRADY et al., 2011; LIPITZ-SNYDERMAN et al., 2014;). As complicações infecciosas são descritas principalmente nos pacientes idosos com câncer, nos neutropênicos, naqueles submetidos a quimioterapia mieloablativa seguido de transplante autólogo de células-tronco e em pacientes com trombose relacionada ao CVC (BOERSMA et al., 2007; LIPITZ-SNYDERMAN et al., 2014).

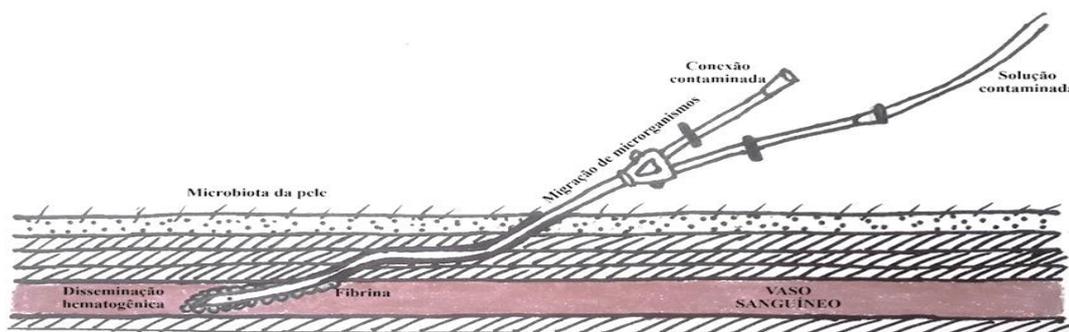
A incidência da ICS associada ao acesso vascular (ICS-AV) depende de diversos fatores: o tipo de cateter, a frequência da manipulação pelos profissionais, o local de inserção do cateter e a gravidade clínica do paciente (LIMA; ANDRADE; HAAS, 2007; O'GRADY et al., 2011; LIPITZ-SNYDERMAN et al., 2014). As ICS-AVs podem ocorrer devido a contaminação no momento da inserção ou durante a manipulação dos cateteres vasculares (CV).

A contaminação extraluminal dos cateteres venosos centrais (CVC) ocorre mais frequentemente a partir do 14º dia de inserção deles. Essa contaminação, favorece o desenvolvimento de biofilme na face externa do cateter, principalmente os de curta permanência, podendo alcançar a corrente sanguínea e iniciar o quadro infeccioso. Depois desse período, as contaminações intraluminais passam a ser a fonte principal para a ocorrência da ICS, especialmente nos cateteres de longa permanência (ANVISA, 2017).

A contaminação extraluminal no CVC de longa permanência é menos frequente devido a presença de *cuff* de Dacron e características inerente a sua inserção que impedem a entrada de microrganismos. Contudo, devido ao número elevado de manipulações inadequadas do *hub* do cateter, pode haver a contaminação desse dispositivo. Além disso, infusões de soluções contaminadas, adoção de práticas inadequadas de preparo de medicamentos e falhas em seguir recomendações padrão nas infusões de *flush* configura-se como um dos mecanismos para o desenvolvimento de ICS-AV (ANVISA, 2017).

Os microrganismos podem contaminar o acesso vascular e causar ICS através de quatro rotas diferentes: invasão pelo local de inserção na pele, contaminação do *hub* do cateter através das mãos contaminadas dos profissionais de saúde, disseminação hematogênica de um local distante de infecção e infusão de líquido contaminado através do dispositivo. Assim, nos CVCs tunelizados, a contaminação do *hub* do cateter é a via mais comum de infecção. Após a contaminação do *hub*, os microrganismos migram ao longo da superfície interna do CVC, iniciando a ICS. Entretanto, nos CVCs de curta permanência (os cateteres não tunelizados) a contaminação da pele é a rota mais provável de infecção, pela qual os microrganismos migram

ao longo da superfície externa do CVC e do implante dos segmentos subcutâneos, levando à colonização do ponta do cateter intravascular, que pode levar à ICS (BOERSMA et al., 2007), conforme mostra a **Figura 2.6**.



**Figura 2.6.** Fisiopatogenia da infecção de corrente sanguínea. Desenho feito por RODRIGUES, D. E. T. A. (2018).

Em uma revisão sistemática de estudos prospectivos publicados entre 1966 e 2005, com objetivo de compreender melhor os fatores determinantes para ICS associada aos vários tipos de dispositivos intravasculares em pacientes adultos foram analisados 200 estudos. Como resultado, foi observado que a incidência de ICS associada aos dispositivos intravasculares foi menor com cateteres intravenosos periféricos (0,5 por 1000 cateteres-dia) e cateteres de linha média (0,2 por 1000 cateteres-dia), dispositivo de acesso venoso inserido periféricamente, cuja sua extremidade distal não permanece em uma veia central. Em pacientes com CVCs não tunelizados foram observadas taxas mais altas de ICS (2,7 por 1000 cateteres-dia). Cateteres arteriais utilizados para monitorização hemodinâmica (1,7 por 1000 cateteres-dia) e CVC inseridos periféricamente (CCIP) em pacientes hospitalizados (2,1 por 1000 cateteres-dia) apresentavam riscos próximos aos observados CVCs convencionais de curta duração utilizados em UTI. Já os CVCs de longa permanência tunelizados (1,6 por 1000 cateteres-dia) apresentam um risco menor de ICS (MAKI; KLUGER; CRNICH, 2006).

Diversos estudos demonstram que CVC impregnados com associações de antibióticos são eficazes e seguros na redução de ICS associados aos CVCs em pacientes com câncer (HANNA et al., 2004; FALAGAS et al., 2007; LAI et al., 2016).

Alguns fatores de riscos associados ao desenvolvimento das IPCS associadas aos CVCs são descritos na literatura, como: hospitalização prolongada antes de realizar o cateterismo, a duração prolongada do cateterismo, colonização microbiana alta no local de inserção, colonização microbiana no *hub* do cateter, inserir o cateter em veia jugular e femoral em pacientes adultos, presença de neutropenia, prematuridade, número reduzido da relação enfermeiros para pacientes na UTI, utilização de nutrição parenteral total, cuidados

inadequados com o cateter, e transfusão de hemoderivados em crianças (MARSCHALL et al., 2014).

A conduta diante de uma ICS associada ao cateter varia de acordo com o tipo de cateter envolvido. Na ICS associada ao CVC de longa permanência (CVC-LP), CVC-SI ou CVC-TI, a decisão de remover o dispositivo intravascular deve ser baseada na gravidade da doença do paciente, no patógeno específico envolvido e a presença de complicações, como endocardite, trombose séptica ou infecção no túnel. Na ICS devido ao CVC de curta permanência, uma das formas de tratamento é a sua remoção imediata do cateter (MERMEL et al., 2001; MAKI; KLUGER; CRNICH, 2006). Em um estudo realizado em um centro de tratamento oncológico brasileiro, 61% dos cateteres foram removidos como parte do tratamento das IPCS, sendo os cateteres de curta permanência mais frequentemente removidos do que as os CVC de longa permanência (76% vs. 55%;  $P < 0,01$ ) (VELASCO et al., 2006).

### **ICS associadas aos cateteres de longa permanência (CVC-LP)**

Segundo o CDC os CVC-LPs são os CVC-SIs tunelizados (Hickman, Broviac e os cateteres de hemodiálise tunelizados) e os CVC-TIs. O CDC Classifica os CCIPs como dispositivos temporários (CDC, 2018d). A ANVISA corrobora com essa classificação, contudo, a definição de CVC-CP diz que são cateteres que atingem vasos centrais, instalados por venopunção direta, não sendo esses tunelizados, cujo tempo de permanência é curto (10-14 dias), de onde deriva sua denominação. Já os CVC-LP são implantados quando há necessidade de acesso central por períodos mais prolongados (acima de 14 dias) (ANVISA, 2010). Assim, o CCIP não se encaixa nessas definições, pois diversos estudos demonstram que seu tempo de permanência pode ultrapassar 14 dias. Em estudos realizados com pacientes com câncer, o CCIP teve tempo de permanência de 148 a 450 dias (FANG et al., 2017), de até 115 dias (PATEL et al., 2014) e 52 dias (COADY et al., 2015). Assim, diversos estudos consideram o CCIP como um CVC-LP (GALLOWAY; BODENHAM, 2004; LIPITZ-SNYDERMAN et al., 2014; HORD et al., 2016).

Em relação a incidência de ICS pelo tipo de cateter, um estudo com pacientes idosos com câncer, demonstrou que o CVC-SI e CCIP apresentaram taxas mais elevada em relação ao CVC-TI (LIPITZ-SNYDERMAN et al., 2014). Outro estudo com crianças com câncer apresentou resultado semelhante. Assim, a incidência de ICS foi maior nos CVC-SI, seguido dos CCIPs e por último CVC-TI (HORD et al., 2016). Entretanto, outros autores demonstram que nos pacientes hospitalizados a incidência de ICS nos CCIPs se igualam as nos CVC-CP, e são maiores do que nos CVC-SI. Afirmam, que incidências mais baixas de ICS associados aos

CCIPs são vistos em pacientes em atendimento ambulatorial (SAFDAR; MAKI, 2005). A hipótese para justificar que CVC-SI e CCIP apresentarem incidências maiores de ICS, seria a via de contaminação extraluminal que está presente nesses tipos de cateteres. Esses possuem suas extensões externalizadas, apesar do CVC-SI apresentar a presença de *Cuff*, que age como uma barreira contra esse tipo de contaminação (BOERSMA et al., 2007).

Estudo realizado na Austrália no período de 1 de janeiro de 2004 a 31 de março de 2007 incluindo pacientes adultos com câncer internados e em atendimento ambulatorial, demonstraram que o risco de desenvolver ICS-AV são maiores nos pacientes com NHs do que em pacientes com TSs. Esse, evidenciou que pacientes com CVC tunelizados apresentam risco menor do que os com CVC não tunelizados (RR: 1,77; IC 95%: 1,14-2,75 vs. RR: 3,5; IC 95%: 1,94-6,32). Os dois tipos de CVCs apresentaram maior risco de infecção em comparação aos CCIPs (grupo de referência, RR:1,00). Em ordem decrescente de risco de desenvolver ICS-AV, estariam: CVC não-tunelizados, CVC tunelizados, CCIP e por último o CVC-TI (MOLLEE et al., 2011). O risco menor de ICS-AV nos pacientes com CCIP pode estar relacionado à menor densidade de bactérias no antebraço, onde esse cateter geralmente é inserido do que nos outros locais de inserção onde outros tipos de CVCs são implantados, como: pescoço, virilha ou tórax (MOLLEE et al., 2011).

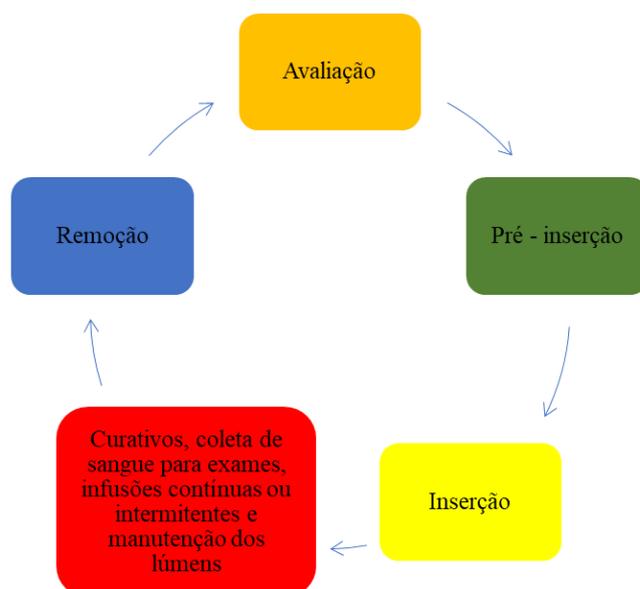
Estudo de coorte retrospectivo incluindo pacientes pediátricos realizado nos Estados Unidos de 1 de outubro de 2001 a 1 de julho de 2007, a ICS foi documentada em 4,4% dos pacientes com CVC-TI e em 16,2% dos pacientes com CVC-SI (Hickman ou Broviac). Foi descrito que os pacientes pediátricos com CVC-SI tiveram um risco (RR) de apresentar bacteremia de 3,7 (IC 95%: 1,8 - 7,4;  $P < 0,0001$ ) vezes o risco daqueles com CVC-TI (KELLY et al., 2010). Nesse estudo, o uso do CCIP não foi analisado.

A fim de prevenir as ICS-AVs, diferentes medidas já foram propostas e revisadas por diferentes entidades científicas, WHO, ANVISA e pelo CDC. Essa mobilização mundial é devido a incidência elevada desse tipo de ICS (O'GRADY et al., 2011; MARSCHALL et al., 2014; WHO, 2016; ANVISA, 2017). Com objetivo educativo, criaram estratégias a fim de reduzir o risco de desenvolvimento das ICS-AV associadas aos cuidados em saúde, sendo as intervenções propostas enfatizadas principalmente aos cuidados com a inserção dos CVCs e sua manutenção. Assim, cinco medidas são consideradas essenciais: higiene das mãos, barreira estéril máxima durante a inserção do dispositivo, uso de clorexidina alcóolica 0,5% para o preparo da pele do paciente, preferência pelo acesso vascular subclávia, desestimulando a veia femoral, e a retirada precoce do dispositivo sempre que possível (YOKOE et al., 2008; O'GRADY et al., 2011; MARSCHALL et al., 2014). Vários estudos comprovaram a redução

dos episódios de ICS-AV com a implementação dessas técnicas (PRONOVOST et al., 2006; MARSCHALL et al., 2014).

Em um estudo realizado com vários hospitais de Michigan, entre os meses de março de 2004 e setembro de 2005, um total de 108 UTIs concordaram em participar do estudo e somente 103 relataram seus dados. O objetivo foi verificar se as taxas de IPCS diminuiriam com a implementação das cinco medidas essenciais, orientadas pelo CDC. Verificaram que a taxa mediana de ICS relacionada ao cateter por 1000 cateteres-dias diminuiu de 2,7 ICS no início para 0 em 3 meses após a implementação da intervenção ( $P \leq 0,002$ ), e a taxa média por 1000 cateteres-dia diminuiu de 7,7 para 1,4 em 16 a 18 meses de acompanhamento ( $P < 0,002$ ). O modelo de regressão mostrou uma diminuição significativa nas taxas de ICS desde o início. As incidências decresceram continuamente de 0,62 (IC 95%: 0,47-0,81) em 0 a 3 meses após a implementação da intervenção para 0,34 (IC 95%: 0,23-0,50) aos 16 a 18 meses (PRONOVOST et al., 2006).

A inserção do CVC ocorre somente em um momento do ciclo de vida desse dispositivo. A manutenção e utilização desse acesso vascular é frequente pela necessidade terapêutica dos pacientes em todos os momentos de seu tratamento. Assim, o risco de desenvolver IPCS aumenta com o tempo de utilização do CVC. Essa complicação, pode ocorrer devido à quebra da técnica asséptica em algum momento do processo de utilização desse dispositivo (GUERIN et al., 2010), conforme detalhado na **Figura 2.7**.



**Figura 2.7.** Ciclo de vida do cateter venoso central. Figura feita por RODRIGUES, D. E. T. A. (2018). Adaptado conforme as orientações da ANVISA, 2017.

Após a inserção do CVC deve-se garantir a adequada relação enfermeiro-paciente, a fim de assegurar uma assistência qualificada. Um dos cuidados primordiais com o CVC, consiste

em realizar a desinfecção com uma solução alcóolica nas partes distais do cateter, nos conectores sem agulha e as portas de entrada para infusão de injeção antes de acessar o cateter. A fricção mecânica deve ser aplicada por não menos que 5 segundos para reduzir a contaminação. Contudo, não está claro se esse tempo de duração da desinfecção é eficaz para seu efeito (YOKOE et al., 2008; MARSCHALL et al., 2014). A ANVISA recomenda de 5 a 15 segundos (ANVISA, 2017).

A preocupação com o cuidado pós-inserção foi um dos motivos para a realização de um grande estudo de coorte no Colorado. Nesse estudo, demonstrou que a implementação de cuidados contínuos e efetivos com o CVC trouxeram redução significativa das taxas de ICS-AV, mesmo num cenário onde a adesão ao pacote de inserção da linha central já era alta. A equipe de enfermagem utilizou um pacote de cuidados pós-inserção, consistindo na inspeção diária do local de inserção, troca do curativo (filme transparente) do cateter se estiver úmido, sujo ou não tiver sido trocado em 7 dias, documentação da necessidade contínua do cateter, aplicação adequada de uma esponja impregnada com gluconato de clorexidina no local de inserção, realização de higienização das mãos antes do manuseio do sistema endovenoso e utilização de álcool a 70% na desinfecção das conexões do cateter durante 15 segundos antes da utilização do mesmo. Além disso, a equipe de enfermagem teve acesso a aula prática de 4 horas em técnicas padrões de cuidado para todos os tipos de cateteres. Assim, no período de pré-intervenção (1 de out. de 2006 a 30 de set. de 2008), havia 4415 cateteres-dias documentados e 25 IPCS, para uma densidade de incidência de 5,7 IPCS por 1000 cateteres-dias. Após a implementação das intervenções (01 de out. de 2008 a 30 de set. de 2009), houveram 2825 cateteres-dias e 3 IPCS, para uma densidade de incidência de 1,1 por 1000 cateteres-dias, apresentando um risco relativo para uma IPCS durante o período pós-intervenção em comparação com o período pré-intervenção de 0,19 (IC 95%: 0,06-0,63;  $P = 0,004$ ). Esse estudo foi o primeiro a demonstrar o impacto da melhoria dos cuidados pós-inserção sobre o risco de desenvolver IPCS em um cenário onde a adesão as práticas adequadas de inserção da linha central já eram elevadas (GUERIN et al., 2010).

Em outro estudo, realizado com pacientes neutropênicos com neoplasia hematológica e não hematológica na Alemanha de maio de 2001 até abril de 2004, demonstrou a redução significativa na incidência de ICS-AV após período de treinamento em manipulação dos dispositivos vasculares, enfatizando principalmente a lavagem das mãos. A densidade de incidência foi de 24,3 episódios por 1.000 dias de neutropenia para 16,2 após o treinamento da equipe. Uma redução significativa na taxa de ICS-AV de adultos foi alcançada (OR: 0,58; IC 95%: 0,339-0,987;  $P < 0,05$ ) (CHABERNY et al., 2009). Contudo, esse estudo utilizou no

período de intervenção cateteres venosos centrais impregnados com clorexidina-sulfadiazina de prata (primeira geração). Em estudo realizado anteriormente, identificaram taxas reduzidas após a implementação de processos educativos para equipe médica e de enfermagem no processo de inserção e manutenção dos acessos vasculares centrais. Apresentou redução de 40% nas taxas de incidência das ICS (20 por 1000 cateteres-dia para 11 por 1000 cateteres-dia), mantendo taxas mais baixa durante o ano após a intervenção educativa (12 por 1000 cateteres-dias) (LOBO et al., 2005). Esses estudos demonstraram que a qualidade da assistência oferecida ao paciente com acessos vasculares está diretamente ligada as taxas de IPCS e que essas infecções podem e devem ser evitadas.

A utilização de um curativo de esponja impregnado com clorexidina para cateteres temporários de curta permanência constitui uma estratégia para pacientes com idade superior a 2 meses, caso a taxa de ICS não apresentar redução após a adesão às medidas básicas de prevenção, incluindo educação e treinamento e uso de clorexidina para antisepsia da pele e máxima barreira estéril (YOKOE et al., 2008; MARSCHALL et al., 2014).

Os cuidados diários também com os cateteres venosos periféricos (CVP) são essenciais para a redução das taxas de IPCS. Duncan e colaboradores, realizaram um estudo num hospital de atendimento terciário sem fins lucrativos com mais de 900 leitos, com o objetivo de testar se a manutenção de CVP com o uso de pacotes de cuidado, poderia diminuir a taxa de IPCS e também mostrar que é pode ser seguro trocar os equipos intermitentes a cada 96 horas caso esteja devidamente protegido. Assim, verificaram que mantendo cuidados contínuos e diários com os acessos vasculares periféricos, como escolha do sítio de punção adequado, manutenção da cobertura adequada, remoção do CVP logo que observado sinais e sintomas de flebite, redução de desconexões desnecessárias, uso de Curo<sup>TM</sup> caps (tampões de desinfecção dos conectores sem agulha com impregnação de álcool ) e Curo<sup>TM</sup> tips luer macho (tampa estéril que pode ser utilizada na ponta do polifix, sem álcool) na prevenção das IPCS a taxa de IPCS diminuíram de 0,57 infecções por 1000 pacientes-dia (pré-intervenção) para 0,11 infecções por 1000 pacientes-dia (durante a intervenção);  $P < 0,001$ . Nesse estudo apesar das desconexões intermitentes a troca dos equipos para infusões intermitentes e contínuas foram realizadas a cada 96 horas, exceto em soluções cujo a orientação é a troca imediata após o uso (produtos sanguíneos) ou dentro de 12 horas, como nos casos da utilização de soluções lipídicas (DUNCAN et al., 2018).

A ANVISA recomenda a utilização de tampa estéril na ponta do equipo no momento da desconexão (uso único) e orienta não utilizar agulhas para proteção das pontas dos equipos. Além disso, recomenda o uso de capas protetoras de conectores impregnadas com álcool

(desinfecção passiva) em instituições que já utilizem conectores, ao invés das dânuas ou “torneirinhas”, em seus acessos vasculares, assim como o uso de conectores impregnados por sais de prata. Outro cuidado com os pacientes com acessos vasculares consiste na implementação contínua dos cuidados com preparo e administração de medicamentos (ANVISA, 2017).

A ICS-AV é um agravo evitável em pacientes oncológicos (BASTUG et al., 2015), apesar de sua patogênese ser complexa.

### **ICS associadas ao dano de barreira mucosa (ICS-DBM)**

A definição de ICS-DBM foi descrita pela primeira vez pelo CDC em 2013 (CDC, 2013). Seu surgimento ocorreu em resposta à crescente preocupação dentro e fora da comunidade de epidemiologia hospitalar em classificar erroneamente as ICS associadas a translocação de microbiota intestinal e oral em pacientes imunocomprometidos como sendo ICS associadas aos cateteres venosos centrais (STEINBERG; COFFIN, 2013). Desde então, diversos estudos foram realizados para o melhor entendimento dessa nova classificação pelos profissionais de saúde (METZGER et al., 2015; BALIAN; GARCIA; WARD, 2018; KATO et al., 2018).

Um estudo de coorte retrospectivo realizado em Chicago, de julho de 2012 até agosto de 2013, comprovou que os casos ICS-DBM foram erroneamente classificados como casos de ICS-AV em pacientes de hematologia, oncologia e submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico antes do surgimento da classificação ICS-DBM em 2013. Entre 66 casos totais de ICS-AV, 47 (71%) preencheram os critérios da ICS-DBM. A taxa global de ICS-AV diminuiu de 3,37 para 3,21 por 1.000 dias de linha central (METZGER et al., 2015). Anos antes, foi realizado um teste de campo, envolvendo trinta e oito hospitais de cuidados agudos (8 hospitais de câncer, 28 hospitais gerais e 2 hospitais infantis), das 282 ICS-AV identificadas, 103 preencheram a definição ICS-DBM. Nesse estudos, não foi avaliado o impacto das taxas de ICS-AV, mas foi essencial para testar a definição proposta pelo CDC, a qual revelou algumas limitações práticas, permitindo realizar modificações para melhorar sua proposta, como por exemplo, excluiu o critério para contagem de glóbulos brancos ou contagem absoluta de neutrófilos inferior a  $100/\text{mm}^3$  (SEE et al., 2013). No Japão, foi realizado um estudo através de revisão dos registros de 250 pacientes, do departamento de hematologia do Hospital Universitário da Aichi Medical, durante 47 meses (2012 a 2016). Um total de 44 casos de ICS-AV foram identificadas, dentre esses casos, a ICS-DBM foram responsáveis por 45,5% (n: 20) dos casos de ICS nos pacientes com NHs (KATO et al., 2018).

A incidência das ICS-DBM é alta nos pacientes oncológicos. Uma das formas de diminuir esse agravo, consiste na implementação de intervenções voltadas na prevenção de mucosite gastrointestinal ou oral, tais como: o uso de crioterapia oral, laser de baixa potência, medicamentos profiláticos, uso de probióticos e higiene bucal básica (METZGER et al., 2015).

A implementação dessa nova classificação de ICS, representa um passo importante para garantir a confiabilidade dos dados de vigilância sobre a ICS-AV, podendo haver comparações das taxas entre as instituições de assistência em saúde (SEE et al., 2013; STEINBERG; COFFIN, 2013).

### **Infecção secundária de corrente sanguínea (ISCS)**

As ISCSs têm uma incidência elevada nos pacientes oncológicos. Esse tipo de infecção é mais frequente nos pacientes com TSs que nos pacientes com NHs (ANATOLIOTAKI et al., 2004; MARIN et al., 2014). Uma das justificativas para esse fato, é a presença de tumores primários e metastáticos, que podem ser a porta de entrada para agentes infecciosos (ANATOLIOTAKI et al., 2004). O trato urinário, vias aéreas superiores e inferiores e abdome são os focos mais associados nas ISCSs nos pacientes oncológicos (ANATOLIOTAKI et al., 2004; MARIN et al., 2014).

Um estudo realizado no Brasil com pacientes adultos com câncer (2004-2006), demonstrou que a presença de um foco extravascular de infecção é um fator de risco para óbitos em até 7 dias da ocorrência das ICSs (OR: 4,6; IC 95% 1,56-13,66;  $P < 0,05$ ). Nesse estudo, a presença de infiltrados pulmonares também foram associados aos óbitos (OR: 9,7; IC 95%: 4,08-22,98;  $P < 0,05$ ) (VELASCO; PORTUGAL; SALLUH, 2009). Dessa forma, o diagnóstico precoce e tratamento adequado dos focos infecciosos extravasculares podem reduzir a incidência de ISCS e óbitos. Para que esses eventos não ocorram é necessário implementar estratégias para a prevenção das infecções relacionadas a assistência a saúde, com o intuito de evitar a ocorrência dessas infecções mais incidentes. Dentre essas infecções, a pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV), a infecção do trato urinário associado ao uso de cateter vesical de demora (ITU-AC) e a infecção do sítio cirúrgico (ISC) são as que possuem fatores de risco considerados modificáveis, que constituem o alvo das medidas preventivas. (ANVISA, 2017). A principal medida para prevenir as IRAS continua sendo a higiene das mãos (HM). O uso de soluções alcoólicas para a higienização das mãos deve ser estimulado em locais onde se realizam os cuidados à saúde.

### *Medidas específicas recomendadas para prevenção de PAV*

Pacientes que estão em uso de VM, apresentam maior risco de desenvolver a PAV. Existem quatro medidas cruciais, que fazem parte do *bundle* para prevenção de PAV, são elas: manter o paciente em decúbito elevado (30-45°); Adequar diariamente o nível de sedação e realizar o teste de respiração espontânea, a fim de realizar a desintubação segura; Realizar a aspiração de secreção subglótica rotineiramente e fazer regularmente a higiene oral com antissépticos (clorexidina 0,12%) (ANVISA, 2017).

### *Medidas específicas recomendadas para prevenção ITU-AC*

A maioria das ITUs são associadas ao uso de cateter vesical de demora (CVD). O tempo de permanência da cateterização vesical é o fator crucial para colonização e a ocorrência de ITU-AC. Os *bundle* para a prevenção desse tipo de infecção é de fácil implementação. Esse pacote de medidas contemplam a higiene das mãos, a capacitação da equipe em realizar técnica asséptica na inserção, em realizar a manutenção correta do CVD e fazer a vigilância de seu uso e de suas complicações. Atualmente, o uso de ultrassom de bexiga, com medida do resíduo pós-miccional, pode ser usado para evitar a cateterização de demora. Outra medida seria priorizar o uso de Condorn e cateter intermitente como alternativas possíveis, ao invés de realizar o cateterismo vesical de demora, direcionando o uso desse dispositivo apenas para os casos com indicações claras, e evitando manter o CVD por um período longo desnecessariamente (ANVISA, 2017).

### *Medidas específicas recomendadas para prevenção de infecção do sítio cirúrgico (ISC)*

As ISC são consideradas eventos adversos frequentes, decorrente da assistência à saúde aos pacientes que necessitaram realizar um procedimento cirúrgico. A recomendação básica para todos os profissionais que atuam em estabelecimentos de saúde na prevenção das ISC consiste na utilização de antibioticoprofilaxia conforme o tipo de cirurgia a ser realizada, tricotomia somente quando necessário, controle de glicemia no pré-operatório e no pós-operatório imediato (níveis glicêmicos <180 mg/dl), manutenção da normotermia em todo período perioperatório ( $\geq 35,5^{\circ}\text{C}$ ) e otimizar a oxigenação tecidual no peri e pós-operatório. No momento do preparo da pele deve ser utilizado preparações alcoólicas a base de clorexidina ou iodo (ANVISA, 2017).

## 2.5 Fatores de risco para ICS nos pacientes oncológicos

Um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de ICS presente nos pacientes oncológicos é a disfunção do sistema imune (SAFDAR; ARMSTRONG, 2001) principalmente a neutropenia (THIRUMALA; RAMASWAMY; CHAWLA, 2010). Contudo, existem outros fatores de risco associados. Nos pacientes com TSs, não é comum a presença de neutropenia, assim outros fatores de risco são descritos como facilitador para o desenvolvimento de ICS, como: os procedimentos invasivos prévios, a quimioterapia, a presença de um CVC, fenômenos obstrutivos, as mucosites graves, a radioterapia e o uso prévio de antibióticos (ANATOLIOTAKI et al., 2004).

Em um estudo realizado no hospital de referência no tratamento de câncer no Brasil, com pacientes oncológicos com TSs e NHs, foi verificado que os fatores de risco para o desenvolvimento de ICS em pacientes adultos foram: a presença de CVC (OR: 6,71), o baixo escore do status da performance (OR: 3,4), a perda de peso (OR: 2,47), a doença hematológica (OR: 2,24) e o uso de antimicrobianos (OR: 2,12) (VELASCO, 1998).

O tipo de tumor e seu tratamento são considerados como um fator de risco para o desenvolvimento da ICS (VELASCO, 1998; WANG et al., 2015). Em uma estudo realizado na China entre 1 de janeiro de 2002 e 31 de dezembro de 2005, incluindo 1391 pacientes com câncer, com CVC-TIs, concluíram que os pacientes com câncer de cabeça e pescoço, hematológico e ginecológico tiveram o maior risco de desenvolver as IPCSs associada ao uso CVC-TI ( $P < 0,001$ ) em comparação com outros tipos de câncer (WANG et al., 2015). A quimioterapia adjuvante foi associada a um menor risco de desenvolver a ICS do que os pacientes que realizam quimioterapia neoadjuvante ( $P < 0,001$ ) (WANG et al., 2015).

Em estudo recente, realizado em Israel, com pacientes oncológicos adultos, com ICS por *Escherichia coli* ou *Klebsiella pneumoniae* com ou sem beta-lactamase de espectro estendido (ESBL), durante o período de neutropenia febril (NF), entre janeiro de 2010 e outubro de 2017, foi verificado através de análise multivariada que a terapêutica antimicrobiana prévia (OR: 12,6; IC 95%, 2,1 a 74;  $P < 0,01$ ), o uso de CVC a longo prazo (OR: 8,7; IC 95%, 1,6 a 48,1;  $P = 0,01$ ), e ICS adquirida no hospital (OR: 3,6; IC 95%, 1 a 12,3;  $P = 0,04$ ), estiveram associadas as ICSs por ESBL (BEN-CHETRIT et al., 2018). Nas ICSs por *Acinetobacter baumannii* com resistência aos carbapenêmicos os fatores de risco foram diferentes das ICS causada por *E. coli* e *K. pneumoniae*. Em um estudo retrospectivo, realizado na China de 2012 a 2015, como objetivo estudar os fatores de risco, características clínicas, terapia antimicrobiana e os desfechos das ICSs dos pacientes por *A. baumannii* sensível e resistente aos carbapenêmicos. Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de ICS por *A. baumannii*

resistente aos carbapenêmicos foram: a internação prévia na unidade de terapia intensiva (UTI) ( $P = 0,029$ ), uso de cefoperazona-sulbactam ( $P = 0,030$ ) e uso de carbapenem ( $P = 0,004$ ) (NIU et al., 2018).

Diante de vários fatores de risco, os pacientes com neoplasias são mais suscetíveis as infecções bacterianas, que podem levar rapidamente à ICS e à morte (THIRUMALA; RAMASWAMY; CHAWLA, 2010).

## 2.6 Fatores de risco para óbito nos pacientes oncológicos com ICS

A mortalidade por ICS é elevada na população de pacientes oncológicos (ANATOLIOTAKI et al., 2004; VELASCO et al., 2006; VELASCO; PORTUGAL; SALLUH, 2009; CHEN et al., 2017; ISLAS-MUÑOZ et al., 2018). O tratamento dessa infecção é um desafio para os profissionais da saúde (TUMBARELLO et al., 2009). Essa mortalidade varia em relação ao tipo de tumor e condição clínica do paciente no momento em que a ICS é diagnosticada (TUMBARELLO et al., 2009; BELLO-CHAVOLLA et al., 2018).

Um estudo de coorte retrospectivo, realizado no Hospital Universitário Católico em Roma, Itália (2000-2005) em pacientes com NHs, foi realizado com o objetivo de identificar os fatores de risco para mortalidade. A ICS foi diagnosticada em 217 pacientes. Na análise multivariada, os preditores significativos de mortalidade foram neutropenia prolongada ( $P < 0,001$ ), insuficiência renal aguda ( $P = 0,002$ ), ICS nosocomial ( $P = 0,009$ ), idade  $> 55$  anos ( $P = 0,007$ ) e ICSs monomicrobianas por bacilos Gram-negativos multirresistentes ( $P = 0,009$ ). Nesse estudo, 48,8% dos casos de ICS foram causadas por microrganismos MRs. A terapia com antibióticos empíricos foi inadequada em 18,4% dos casos. A chance de morte foi seis vezes maior para os pacientes com neutropenia prolongada do que para aqueles sem neutropenia ou neutropenia há menos de 10 dias (TUMBARELLO et al., 2009).

A presença de neutropenia no momento da ICS é um fator preditor de mortalidade nos pacientes com neoplasias. O sistema de vigilância *Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance* (SCOPE) monitora a ocorrência dos casos de ICS nos Estados Unidos. Através desse banco de dados, foi realizado um estudo prospectivo de 1995 a 2001, envolvendo 49 hospitais. Em um total de 2.340 pacientes com TSs e NHs foram detectados entre os 22.631 episódios de ICS e descrita uma mortalidade nos pacientes neutropênicos maior do que naqueles não neutropênicos (36% vs. 31%;  $P = 0,050$ ) (WISPLINGHOFF et al., 2003). Entretanto, em um estudo retrospectivo, realizado na Grécia, incluindo apenas pacientes com TSs neutropênicos e não neutropênicos, de novembro de 1995 a junho de 2000, a maioria das ICSs (82%) ocorreu nos pacientes não neutropênicos, e apresentou uma mortalidade de 20%.

Nesse estudo, as variáveis associadas ao óbito foram a terapia antimicrobiana inicial inadequada e a presença de choque (ANATOLIOTAKI et al., 2004). No Brasil, em um estudo de coorte prospectiva de janeiro de 2001 a fevereiro de 2003, incluindo todos os episódios consecutivos de ICS em pacientes adultos (com idade  $\geq 18$  anos) com NHs e TSs, descreveu uma mortalidade em 30 dias maior nos pacientes sem neutropenia (35% em pacientes não neutropênicos vs. 26% em pacientes neutropênicos,  $P = 0,05$ ) (VELASCO et al., 2006).

Em outro estudo realizado em um centro médico em Taiwan (2008 a 2013), em pacientes com NHs, a idade  $\geq 60$  anos, o transplante alogênico, a ICS por *Enterococcus* spp. resistente à vancomicina (VRE) e a hipoperfusão de órgãos, foram preditores independentes de mortalidade em 14 dias (12,9%) (CHEN et al., 2017).

Em pacientes com câncer e ICS por *Staphylococcus aureus* foram associados os seguintes fatores de risco para óbito: pneumonia adquirida na comunidade, ICS com foco associado a infecção abdominal, malignidade hematológica, infecção por *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), níveis de glicose  $> 140$  mg/dL e endocardite infecciosa (BELLO-CHAVOLLA et al., 2018). Foram relatados nesse estudo fatores de proteção de mortalidade como o tratamento adequado para *S. aureus* e a remoção do cateter em um tempo  $< 48$  horas após culturas de sangue positiva (BELLO-CHAVOLLA et al., 2018).

Em outro estudo realizado com dados de hospitais de cuidados intensivos nos Estados Unidos através do banco de dados do *Surveillance Epidemiology, and End Results Program* (SEER) que inclui pacientes com câncer, a raça e o gênero foram preditores da mortalidade. As pessoas de raça branca com câncer tiveram menor risco de sepse em comparação com os não brancos (RR afro-americano, 1,28; IC 95%: 1,16 -1,40) e outras raças (RR, 1,47, IC 95%: 1,22 -1,72); e pacientes com câncer do gênero masculino tiveram um maior risco para sepse em comparação com os pacientes femininos com câncer (RR masculino, 1,17; IC 95%: 1,10 - 1,23) (DANAI et al., 2006).

Os indivíduos idosos são mais propensos a morrerem por ICS devido suas comorbidades. Em um estudo, realizado na Dinamarca de 1995 a 2004, incluindo pacientes adultos complicados por bacteremia adquirida na comunidade, com um dos objetivos de avaliar a mortalidade em 30 dias por bacteremia em relação à idade e comorbidade, descreveu que a mortalidade em sete dias foi de 8% em pacientes com menos de 65 anos, 10% em pacientes com 65 a 79 anos e 14% nos pacientes com 80 anos ou mais. Afirmam que quanto maior for a idade e a quantidade de comorbidades, mais elevada será a mortalidade. Contudo, em seus achados verificou que a antibioticoterapia empírica adequada foi menos frequente em pacientes com 65 anos ou mais em comparação com os pacientes mais jovens (SØGAARD et al., 2008).

Em outro estudo, de caso-controle realizado em oito hospitais universitários na Carolina do Norte e Virgínia. Todos os pacientes tinham 65 anos ou mais, com diversas doenças (1994 e 1 de junho de 2002). De acordo com a análise bivariada, os óbitos eram mais frequentemente em obesos, em pacientes submetidos a cirurgias recentes, naqueles com índice de comorbidade de *Charlson* alto (*Charlson score* >2) e que tinham um acesso central ou tubo de gastrostomia no momento da admissão hospitalar (KAYE et al., 2014).

No Brasil, foi realizado um estudo de coorte de 2004 a 2006 incluindo pacientes com câncer e ICS. Nesse estudo foram descritos algumas variáveis independentes preditivas de mortalidade precoce como: menor performance *status* (*Score* Karnofsky < 70), doença oncológica não controlada, hipotensão, hipoalbumemia, neutropenia, presença de infecções com topografias distintas, presença de mais de duas comorbidades e infiltrados pulmonares (VELASCO; PORTUGAL; SALLUH, 2009).

## 2.7 Perfil microbiológico das infecções de corrente sanguínea

Ao longo do tempo, é necessário conhecer o perfil microbiológico das ICSs ocorridas nos pacientes assistidos em uma instituição de saúde. Essa informação orienta na escolha adequada dos antibióticos no tratamento empírico das ICSs. O perfil microbiológico das ICSs varia conforme o tempo e lugar, necessitando de uma vigilância temporal e contínua, a fim de detectar precocemente surtos, evitar a disseminação de microrganismo MR e principalmente evitar um desfecho desfavorável do paciente (SCHABERG; CULVER; GAYNES, 1991; VELASCO et al., 2004; CHEN et al., 2010; SCHELENZ; NWAKA; HUNTER, 2013). Essa preocupação com as características microbiológicas aumenta quando se trata de pacientes vulneráveis às infecções graves como são os indivíduos com doenças onco-hematológicas (MEIDANI; BAGHERI; KHORVASH, 2013; GUDIOL; AGUADO; CARRATALÀ, 2016).

Os BGNs são detectados mais frequentemente nas ICSs diagnosticadas em pacientes neutropênicos. Em um estudo prospectivo com pacientes adultos neutropênicos com câncer e ICS no período 1988 a 2004 em Israel, os bacilos Gram-negativos (BGNs) predominaram. A razão entre ICS por BGNs e cocos Gram-positivos (CGPs) aumentou de 1,7 para 2,3. *Escherichia coli* foi o microrganismo mais isolado nas ICSs (18,9%), seguido por *Pseudomonas aeruginosa* (16,7%) e *Klebsiella* spp. (11,0%). Durante todo o período do estudo, SCN e *Candida* spp. apresentaram uma diminuição em sua frequência. Os CGPs, mais frequentes foram: *S. aureus* (9,3%) *Staphylococcus* coagulase negativo (SCN; 4,8%) e *Enterococcus* spp. (4,5%) (PAUL et al., 2007). Essa modificação no perfil microbiológico ocorreu provavelmente devido a inclusão de pacotes de cuidados na implantação dos CVCs, além de uma preocupação

maior com o manuseio adequado desses dispositivos, a frequência reduzida de mucosite grave e a descontinuação da profilaxia com quinolona em algumas instituições, o que levou a uma diminuição dos *Streptococcus* do grupo viridans, mas um aumento nos BGNs (MARIN et al., 2014). Em um outro estudo realizado em um grande centro regional de câncer no Reino Unido, com pacientes adultos no período 1997 a 2010, identificaram uma distribuição predominante de CGPs (NHs n: 302; 62% vs. TSs n: 258; 56%), sendo SCNs os mais isolados em ambos os grupos de pacientes e em segundo lugar os BGNs (NHs n: 163; 33,4% vs. TSs n: 189; 41%). *E. coli* predominou em ambos os grupos (SCHELENZ; NWAKA; HUNTER, 2013).

Nos Estados Unidos foi realizado o resumo dos dados reportados à Rede Nacional de Segurança da Saúde aos Centros para Controle e Prevenção de Doenças entre os anos de 2006 e 2007 incluiu todos os hospitais para tratamento de crianças e adultos com diversas especialidades de tratamento, inclusive a oncologia. Nesse relatório, foram identificados os agentes patogênicos resistentes aos antimicrobianos causadores das ICS-AVs, as infecções do trato urinário associadas ao uso de cateter vesical de demora, as pneumonias associadas à ventilação mecânica, e as infecções do sítio cirúrgico. As ICS-AVs foram responsáveis por 10.064 (35,3%) dos casos das IRAS. Entre os patógenos detectados nas ICS-AVs, os cinco mais frequentes foram: SCN (34,1%), *Enterococcus* spp. (16%), *Candida* spp. (11,8%), *S. aureus* (9,9%) e *K. pneumoniae* (4,9%). Em relação aos MRs, 16% de todas as IRAS foram associadas aos seguintes patógenos: MRSA (8%), *E. faecium* resistente à vancomicina (VRE; 4%), *P. aeruginosa* resistente a carbapenêmicos (2%), *K. pneumoniae* resistente as cefalosporinas (1%), *E. coli* resistente as cefalosporinas (0,5%), *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, e *E. coli* resistentes aos carbapenêmicos (0,5%) (HIDRON et al., 2008). Esse relatório para os anos de 2011 a 2014, com as IRAS notificadas em hospitais de emergências, hospitais de cuidados de longa duração e instalações de reabilitação (4.515 hospitais) o total de 408.151 microrganismos foram identificados em 365.490 episódios de IRASs. Dentre esses microrganismos, os mais frequentes nas ICS-AV foram: SCNs (16,4%), *S. aureus* (13,2%), *E. faecalis* (8,4%), *K. pneumoniae* e *oxytoca* (8,4%) e *E. faecium* (6,8%). Esses resultados foram similares àqueles de 2006 a 2007 (WEINER et al., 2016).

No Brasil, foi realizado um estudo prospectivo de vigilância clínica e microbiológica durante um período de 26 meses (2000-2002), incluindo os pacientes com câncer e que realizaram transplante de medula óssea. Um dos resultados foi a identificação dos BGNs como responsáveis por 56% das ICSs, os CGPs por 32%, fungos por 10%, e 2% foram causados por outros microrganismos. *E. coli* (11%), SCNs (10,8%) e *Acinetobacter* spp. (9,6%) foram os microrganismos mais identificados (VELASCO et al., 2004). Em outro estudo de coorte

realizado em 16 hospitais nas cinco regiões diferentes do Brasil (Norte, Nordeste, Centro-oeste, leste, Sudeste e Sul), que inclui 2.563 casos de ICS de 2007 a 2010 (2,8 anos), com o grupo de estudos do SCOPE no Brasil, dentre os 2.688 microrganismos isolados, os BGNs foram responsáveis pela maior parte (58%) das ICSs, seguidos dos CGPs (35%) e fungos (6%). Os agentes etiológicos mais frequentes destas infecções foram os *S. aureus* (14%), SCN (13%), *Klebsiella* spp. (12%) e *Acinetobacter* spp. (11%). Nos pacientes com NHs e TSs com ICS monomicrobianas, *Klebsiella* spp., *S. aureus* e SCNs foram os mais frequentes, 24,8%; 19,2% e 10,6%, respectivamente. As ICSs polimicrobianas foram responsáveis por 5% dos episódios de ICS. O setor de aquisição da infecção também interferiu no perfil microbiológico da mesma. SCNs, *Acinetobacter* spp. e *Candida* spp. foram os mais isolados nas ICSs dos pacientes internados em UTIs ( $P = 0,001$ ), assim como *Enterococcus* spp. ( $P = 0,05$ ), enquanto *S. aureus* e *Klebsiella* spp. foram frequentemente detectados em pacientes internados em enfermarias ( $P = 0,001$  e  $P = 0,05$ ), respectivamente (MARRA et al., 2011).

A resistência bacteriana aos antibióticos (ATBs) é um problema mundial. A maioria dos microrganismos envolvidos nas ICSs apresentam resistência a algum tipo de ATB. O uso racional dos ATBs, a fim de diminuir a pressão seletiva das bactérias, pode diminuir a frequência dos microrganismos MRs. Um estudo observacional prospectivo realizado na Espanha, entre janeiro de 2006 a dezembro de 2009, incluindo todos os pacientes adultos com câncer hospitalizados e receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) que apresentaram ICS, descreveram que os fatores de risco independentes para a aquisição de microrganismos MRs foi à exposição prévia aos ATBs (OR: 3,57; IC 95%: 1,63-7,80) e o uso de cateter urinário (OR: 2,41; IC 95%: 1,01-5,74). Dentre as ICSs, 13,7% dos episódios foram causados por BGNs que eram MRs (GUDIOL et al., 2011).

Um dos grandes estudos brasileiros, *Brazilian SCOPE*, analisou 2.563 episódios de ICS ocorridos 2007 a 2010. Desses, 43,7% das espécies de *S. aureus* foram classificados como MRSA, 55% das *Klebsiella* spp. foram resistentes às cefalosporinas de 3<sup>o</sup> geração, e 56% *Acinetobacter* spp. foram resistentes aos carbapenemas. Este perfil de resistência aos carbapenemas foi também observado em 37% das amostras de *P. aeruginosa*. A resistência à vancomicina foi encontrada em 25% dos 104 *Enterococcus* spp. das amostras, sendo 55,6% *E. faecium* e 17,6% *E. faecalis*. Proporções relativamente altas de *Klebsiella* spp. expressaram a resistência à ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam, ceftazidima e cefepima (54,5%, 33,5%, 54,4% e 50,2%, respectivamente). Resistência ao imipenem e meropenem foi em 0,3% e 1,3% das amostras de *Klebsiella* spp.. Das amostras de *P. aeruginosa*, 33,9%, 36,6%, 42,9%,

36,8%, e 35,8% foram resistentes à piperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefepima, imipenem e meropenem, respectivamente (MARRA et al., 2011).

Em um estudo realizado no Rio de Janeiro, entre 2000 e 2002, incluindo 1.039 microrganismos de 859 episódios de ICS em pacientes com câncer ou que realizaram transplante de medula, também foram detectados agentes MRs. Neste estudo, 38% das *K. pneumoniae* e 10% das *E. coli* foram resistentes as cefalosporinas. Proporções mais elevadas de resistência a estes antimicrobianos foram encontradas entre *Acinetobacter* spp. (40%) e *Enterobacter* spp. (51%) (VELASCO et al., 2004)

Uma revisão sistemática foi realizada, com o objetivo de verificar as tendências recentes na epidemiologia e resistência a antibióticos dos microrganismos causadores de ICSs em pacientes com câncer. Foi identificado primeiramente neste estudo os resumos publicados em inglês desde 2008 nas bases de dados *Medline*, *Scopus* e *Cochrane Library*. Em seguida, todos os resumos foram lidos e 78 publicações foram analisadas. Dentre essas, foram selecionadas apenas os artigos que relataram a epidemiologia detalhada dos episódios de ICSs e/ou resistência a antibióticos em pacientes com câncer desde 2008. Apenas estudos originais ou revisões de literatura foram selecionados. Foi excluído relatos de casos e artigos didáticos. Ao todo, 27 artigos foram selecionados para serem analisados neste trabalho. Assim, descobriram que os BGNs foram os patógenos mais frequente detectado, particularmente em estudos com uso mínimo de profilaxia antibiótica. Outro importante achado, foi a extensa emergência de bactérias resistentes aos antimicrobianos. Esta crescente incidência de resistência a antibióticos foi relatado tanto em BGNs, bem como em CGPs, tendendo com a predominância dos BGNs. (MONTASSIER et al., 2013). Diante dessas informações, a mortalidade em pacientes com câncer e ICS causadas por cepas MRs se torna cada dia mais preocupante.

### **Infecções de corrente sanguínea polimicrobianas**

As ICS polimicrobianas são frequentes nos pacientes com neoplasias e estão associadas a maior morbidade e mortalidade em comparação com as infecções monomicrobianas (ROLSTON; BODEY; SAFDAR, 2007; DOWNES et al., 2008; TUMBARELLO et al., 2009; ROYO-CEBRECOS et al., 2017).

Em um estudo de caso-controle com crianças e adolescentes com CVCs atendidas ambulatorialmente no hospital da Filadélfia, incluindo pacientes com câncer e disfunções do trato gastrointestinal, foi verificado que as ICSs polimicrobianas foram responsáveis por mais de um terço de todas as ICSs, além de ser responsável pelo aumento do tempo de permanência hospitalar (DOWNES et al., 2008). Nesse estudo, não foi avaliado a diferença na mortalidade

entre pacientes com ICSs monomicrobianas e polimicrobianas. Outro estudo, realizado no Brasil, em 16 hospitais que participam do projeto *Brazilian SCOPE* (BrSCOPE) foram analisados 2.563 episódios de ICS adquiridos no hospital em pacientes com diversas doenças, incluindo pacientes com câncer (24,3%), de 2007 a 2010. Esse estudo demonstrou que em pacientes com ICS polimicrobiana, a mortalidade bruta foi de 45,7% (MARRA et al., 2011).

Em um estudo prospectivo brasileiro, de 2001 a 2003, incluindo todos os episódios consecutivos de ICS ocorridos em indivíduos adultos com NHs e TSs neutropênicos e não neutropênicos (com idade  $\geq 18$  anos), foi descrito que as ICSs polimicrobianas foram mais frequentemente observadas em pacientes com câncer e neutropenia do que pacientes não neutropênicos (28.9% vs. 16.7%;  $P < 0.01$ ) (VELASCO et al., 2006). Na Grécia, um estudo retrospectivo realizado em pacientes com TSs de 1995 a 2000, verificou que as ICSs polimicrobianas ocorreram mais frequentemente (17%) em pacientes neutropênicos. Contudo, essa frequência não foi significativa. A fonte intra-abdominal de infecção foi associada ao aumento da incidência de ICSs polimicrobianas (35%;  $P < 0,01$ ) (ANATOLIOTAKI et al., 2004).

Apesar da sua relevância clínica, ainda existe pouca informação sobre o perfil microbiológico das ICSs polimicrobianas. A maioria dos estudos descrevem com detalhe apenas as ICSs monomicrobianas (ROLSTON; BODEY; SAFDAR, 2007; TUMBARELLO et al., 2009).

Um estudo de coorte retrospectivo, realizado no Hospital Universitário Católico em Roma, Itália (2000-2005) em pacientes com NHs, foi realizado com o objetivo de identificar os fatores de risco para mortalidade. A ICS foi diagnosticada em 217 pacientes. Descreveram que a mortalidade em até 30 dias para ICSs monomicrobianas e polimicrobianas apresentam valores diferentes. A mortalidade das ICSs polimicrobianas foi de 37,5 %, enquanto que as monomicrobianas foi de 14,6% por CGPs e 23% por BGNs (TUMBARELLO et al., 2009).

Um conceito amplamente utilizado de ICS polimicrobiana é a presença de mais de um agente etiológico na mesma hemocultura (BONADIO, 1988). Antigamente não havia uma definição que abordasse sobre o tempo de infecção repetida nas ICSs polimicrobianas (ICSPs) (ROLSTON; BODEY; SAFDAR, 2007), o que dificultava a realização de comparações entre os estudos. A partir de 2015 o CDC criou uma nova definição *Repeat Infection Timeframe* que conceitua as ICSPs quando um outro(s) microrganismo(s) é isolado através de hemocultura no período de 14 dias a partir da primeira hemocultura positiva, desde que o microrganismo não esteja associado ao outro foco infeccioso, exceto nos casos de endocardite infecciosa (CDC, 2015, 2018d).

### **3 OBJETIVOS**

- Descrever o tipo de aquisição, a origem anatômica e o perfil microbiológico das ICSs em pacientes adultos TSs e NHs assistidos no HCI/INCA.
- Comparar o perfil microbiológico das ICSs conforme o tipo de aquisição hospitalar, comunitária e infecção relacionada à assistência à saúde.
- Comparar o tipo de aquisição, a origem anatômica, o perfil microbiológico e a mortalidade associada às ICSs entre os pacientes adultos com TSs e NHs assistidos no HCI/INCA.
- Descrever a mortalidade associada às ICSs adquiridas pelos pacientes adultos com TSs e NHs assistidos no HCI/INCA.

## **4 MÉTODO**

### **4.1 *Desenho e período de estudo***

Trata-se de um estudo de coorte, de 01/10/2012 a 31/10/2017.

### **4.2 *População***

Pacientes com idade maior de 18 anos, com TSs e NHs, assistidos no HCI/INCA no período do estudo.

### **4.3 *Critérios de inclusão***

Foram incluídos todos os episódios de ICS ocorridos nos pacientes com TSs e NHs assistidos no HCI/INCA no período do estudo.

### **4.4 *Critérios de exclusão***

Os potenciais episódios de ICS sem dados suficientes para serem classificados como infecção verdadeira, não contaminação de coleta.

### **4.5 *Ambiente do estudo***

O Hospital do Câncer I é a unidade hospitalar do INCA, referência na prevenção, no diagnóstico e tratamento das doenças oncológicas em crianças e adultos no município do Rio de Janeiro. Assistem os pacientes adultos em seus diversos setores, onde realiza tratamentos para os tumores malignos e benignos sólidos (tumores do SNC) e neoplasias hematológicas.

Dos 211 leitos do HCI, aproximadamente 162 são destinados à assistência de pacientes adultos (Unidade de terapia intensiva: 10 leitos; Unidade pós-operatória: 09 leitos; Recuperação pós-anestésica: 08 leitos; Serviços de hematologia e oncologia clínica: 31 leitos; Serviços de neurocirurgia e cirurgia torácica: 24 leitos; Serviço de cirurgia em cabeça e pescoço: 27 leitos; Serviço de urologia: 11 leitos; Serviço de abdome: 25 leitos; Serviço de plástica: 03 leitos, Emergência: 08 leitos e Serviço de iodoterapia: 06 leitos (Fonte: Capacidade hospitalar instalada. Divisão de enfermagem do HCI, 2018). Entre, 01/10/2012 e 31/10/2017, foram realizadas 13.860 admissões no HCI, dessas, 5.893 admissões no serviço de oncologia adulto e 2.603 admissões no serviço de hematologia adulto (Fonte: sistema informatizado de gerenciamento de dados, ABSOLUT).

### **4.6 *Deteção dos casos e dinâmica de coleta de dados***

Os episódios de ICS foram detectados pelo o sistema de vigilância da Seção de Controle de Infecção (SCI) do HCI/INCA, através de relatório emitido diariamente pelo Laboratório de Microbiológica Clínica do HCI, desde setembro de 2012. Estes pacientes foram avaliados a

beira do leito, e os dados epidemiológicos, clínicos, e sobre os episódios de ICS foram coletados e registrados sistematicamente pelos infectologistas da SCI através de formulário manual e de coletada de dados por dispositivo móvel, Magpi (Mobile Data Collection). A Magpi é uma empresa de *software*, com sede em Washington, Nairobi e Londres, que fornece ferramentas de coleta, comunicação e visualização de dados móveis configuráveis e baseados em nuvem a fim de permitir que o pesquisador crie e compartilhe seus formulários através de vários dispositivos por meio de aplicativos Android e iOS (ou por SMS ou IVR), além de coletar seus dados e sincronizá-los em qualquer parte do mundo (Fonte: <https://home.magpi.com/>).

Os potenciais casos de ICS ocorridos nos pacientes adultos foram extraídos do banco de dados (Excel) de 2012 a 2014 e do Magpi no período de 2015 a 2017. Os dados inicialmente obtidos pela equipe da SCI foram revisados e variáveis adicionais necessárias para realização do presente estudo foram coletadas mediante revisão de prontuário físico e eletrônico, através dos sistemas informatizados de gerenciamento de dados, ABSOLUT e prontuário eletrônico. As informações a seguir foram coletadas no período 30 dias (tempo de seguimento) após a data da coleta da hemocultura positiva.

Dados demográficos: registro, data de nascimento, gênero, local e data de internação no HCI, serviço ao qual o paciente pertence (Hematologia, Oncologia, Tórax, Neurocirurgia, Abdome, Cabeça e Pescoço, Urologia e Plástica).

Dados sobre a doença de base oncológica: tipo de neoplasia (sólida e hematológica). Os diagnósticos de neoplasias foram coletados dos prontuários dos pacientes, conforme estabelecido pela equipe médica do INCA.

Dados clínicos e microbiológicos do episódio de ICS: data de coleta da hemocultura positiva; presença de neutropenia no momento ou até 72 horas antes ou depois da data da coleta da hemocultura, microrganismo(s) detectado(s) e perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos (ATB); origem da ICS (hospitalar, comunitária, relacionada à assistência em saúde ou indeterminada); topografia anatômica da origem da ICS (primária ou secundária a sítio extravascular). Nas ICSs primárias (IPCS), foram discriminadas a associação com cateter de longa permanência ou curta permanência, causa indefinida, dano de barreira mucosa, endocardite infecciosa e outras fontes de IPCS. Nas ICSs secundárias foram discriminadas as topografias extravasculares de infecção (trato gastrointestinal, intra-abdominal, trato respiratório, trato urinário, partes moles e outras infecções), necessidade de internação hospitalar para tratamento da ICS ocorridos durante acompanhamento ambulatorial.

Dados referentes ao desfecho clínico 30 dias após o diagnóstico da ICS: óbito, alta hospitalar, permanência de internação ou desfecho desconhecido.

Período de seguimento: os pacientes foram acompanhados por 30 dias a partir da data da ICS. Os pacientes que obtiveram alta hospitalar antes de 30 dias foram seguidos por meio de prontuário eletrônico e quando necessário o prontuário manual.

Este estudo está inserido no projeto de pesquisa que foi aprovado no CEP/INCA, com parecer em anexo (Anexo I). A ficha de coleta de dados utilizada no presente estudo encontrar-se em anexo (Anexo II).

#### 4.7 **Definições**

##### **Tumores Sólidos**

É um grupo heterogêneo de tumores que podem aparecer em qualquer órgão sólido do corpo humano, como no pulmão e no estômago (CASCIATO, 2008).

##### **Neoplasias hematológicas**

É um grupo heterogêneo de neoplasias que afetam os precursores de células sanguíneas, desencadeando a proliferação anormal dessas células, como ocorrem nas leucemias e linfomas (CASCIATO, 2008).

##### **Infecção de corrente sanguínea (ICS)**

As ICSs são definidas como presença de sinais clínicos de infecção sistêmica associada ao achado de microrganismo no sistema circulatório, devido a invasão e multiplicação de um agente etiológico na corrente sanguínea a partir de diferentes fontes (BENNETT; DOLIN; BLASER, 2015).

Foram considerados como critérios para ICS com comprovação laboratorial (ICS-CL) (CDC, 2018d):

Critério 1 - Uma ou mais hemoculturas positivas para microrganismos patogênicos (*S.aureus*, *Enterococcus* spp., *E. coli*, *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp., *Candida* spp. e outros).

Critério 2 - Duas ou mais hemoculturas positivas para microrganismos contaminantes habituais de amostras de sangue (*Staphylococcus* coagulase negativo, *Bacillus* spp., *Corynebacterium*, *Propionibacterium* spp., *Difteróides* e *Micrococcus*), associados a presença de um dos seguintes sintomas: febre, calafrios ou hipotensão.

Critério 2 modificado - Uma hemocultura positiva para microrganismos contaminantes habituais de amostras de sangue (*Staphylococcus* coagulase negativo, *Bacillus* spp., *Corynebacterium*, *Propionibacterium* spp., *Difteróides* e *Micrococcus*), associados a presença de um dos seguintes sintomas, febre, calafrios, ou hipotensão, e com terapia antimicrobiana

iniciada. Esse critério, foi aceito devido à dificuldade de se obter a segunda amostra de sangue dos pacientes inseridos no estudo, por não terem uma rede venosa adequada, que facilitasse a venopunção pela equipe de enfermagem da instituição.

### **Infecção primária de corrente sanguínea (IPCS)**

Foram assim classificadas como ICS-CL não relacionadas a infecção em topografia extravascular (CDC, 2018d).

### **ICS associada ao acesso vascular (ICS-AV)**

Foram definidas como infecção de corrente sanguínea associada ao acesso vascular (ICS-AV) aquelas ICS-CL que apresentarem os seguintes critérios (ANVISA, 2009; CDC, 2018d):

#### *ICS associada ao acesso vascular central*

##### **1. Para cateter venoso central de curta permanência (CVC-CP)**

Pacientes com ICS-CL que estejam em uso de CVC-CP por um período maior que dois dias de calendário (sendo o D1 o dia de instalação do dispositivo), com presença de sinais de flogose no local de inserção ou no trajeto do cateter ou que não apresentem outro possível foco de origem para o evento infeccioso, apesar de extensa investigação critérios investigação (ANVISA, 2009; CDC, 2018d). Foram considerados CVC-CP aqueles cateteres não tunelizados ou não implantados (CDC, 2018d).

##### **2. Para cateter de longa permanência (CVC-LP) (ANVISA, 2009; CDC, 2018d):**

a) Paciente com crescimento do mesmo microrganismo em hemocultura coletada pelo cateter **pareada temporalmente** à hemocultura coletada por veia periférica. Este crescimento deverá ocorrer primeiro na hemocultura coletada pelo cateter, no **mínimo 2 horas antes**, daquele detectado na hemocultura coletada por veia periférica.

b) Paciente com ICS-CL e com sinais de flogose no sítio do CVC-LP.

c) Paciente com ICS-CL detectada exclusivamente por hemocultura positiva coletada através do cateter (hemoculturas periféricas negativas ou não coletadas), se não houver outro foco de infecção evidente, apesar de extensa investigação.

O CVC-LP para atenderem esses critérios permaneceram por período maior que dois dias de calendário (sendo o D1 o dia de instalação do dispositivo). Foram considerados CVC-LP os cateteres tunelizados e implantados (CDC, 2018d).

### ICS associada ao cateter vascular periférico (ICS-CVP)

Pacientes com ICS-CL que estejam em uso de cateter vascular periférico (venoso ou arterial) que apresentem sinais de flogose no local de inserção ou no trajeto do cateter ou que não apresentem outro possível foco de origem para o evento infeccioso, apesar de extensa investigação (ANVISA, 2009; CDC, 2018d).

### ICS associada à fistula arteriovenosa (ICS-FAV)

Pacientes com ICS-CL que estejam em uso de fístula arteriovenosa que apresente sinais de flogose no local ou no trajeto do acesso vascular ou que não apresentem outro possível foco de origem para o evento infeccioso, apesar de extensa investigação (CDC, 2018d).

### **ICS-CL associada a dano de barreira mucosa (ICS-DBM)**

São as ICSs-CL conforme os critérios já estabelecidos (1 e 2), entretanto apresentam no resultado da cultura somente microrganismos intestinais ou com apenas *Streptococcus* do grupo viridans e nenhum outro microrganismo. Além disso, tem que atender pelo menos um dos seguintes critérios (CDC, 2018d):

- I. O paciente é um receptor de transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico no último ano com um dos seguintes documentados durante a mesma hospitalização como amostra de sangue positivo:
  - a. Doença enxerto contra o hospedeiro (DECH) gastrointestinal, grau III ou IV;
  - b. Diarreia  $\geq 1$  litros em um período de 24 horas (ou  $\geq 20$  ml/kg num período de 24 horas para doentes com idade  $< 18$  anos) com início nos 7 dias de calendário antes da data em que a amostra de sangue positiva foi colhida.
- II. O paciente é neutropênico, definido como pelo menos dois dias separados com contagem absoluta de neutrófilos e/ou leucócitos  $< 500$  células/mm<sup>3</sup> coletados num período de 7 dias que inclui a data de coleta da amostra de sangue positiva, os 3 dias de calendário antes e 3 dias após o calendário (janela da infecção).

### **ICS associada à outras causas (ICS-OC)**

Foram aquelas classificadas como ICS-CL, estando associadas a outras situações, como o uso de nutrição parenteral, hemoderivados e flebites.

### **ICS associada à causa indefinida (ICS-CI)**

Foram aquelas classificadas como ICS-CL primárias, não associada aos dispositivos vasculares, ao dano de barreira mucosa e as soluções contaminadas.

### **ICS associada à endocardite (ICS-ENDO)**

Foram aquelas classificadas como ICS-CL primárias, associada aos casos de endocardite infecciosa.

### **Infecção secundária de corrente sanguínea (ISCS)**

Foram considerados episódios de ISCS quando houve o crescimento do mesmo microrganismo identificado na corrente sanguínea em um foco secundário de infecção, sendo o microrganismo igual quanto a espécie e perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos ou quando o foco extravascular não foi abordado para coleta de material, mas foi identificado radiologicamente ou clinicamente com crescimento em hemocultura de microrganismo possivelmente causador da infecção na topografia em questão (CDC, 2018b, 2018d).

Foram focos de origem para as ICSs descritos no presente estudo: urinário, pulmonar, ginecológico, sítio cirúrgico, osteoarticular, intra-abdominal, gastrointestinal, partes moles e sistema nervoso central. As ISCS foram estratificadas da seguinte forma:

#### *a. Infecções do trato gastrointestinais e intra-abdominais*

Neste estudo, essas infecções foram consideradas como uma única categoria. As infecções do trato gastrointestinal contemplaram os órgãos: esôfago, estômago, intestino delgado e grosso e reto; e as infecções intra-abdominais: vesícula biliar, ductos biliares, fígado, baço, pâncreas, peritônio, espaço ou outro tecido intra-abdominal.

#### *b. Infecções do trato respiratório*

Foram consideradas as infecções do trato respiratório superior e inferior.

#### *c. Infecções do trato urinário*

Foram consideradas as infecções do trato urinário superior e inferior.

#### *d. Infecções de pele e partes moles*

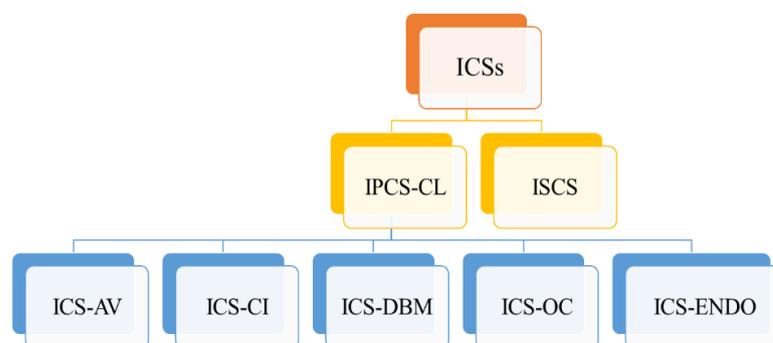
Foram consideradas as infecções de pele e tecidos moles, incluindo as feridas tumorais, feridas cirúrgicas e úlceras por pressão.

#### *e. Infecções do sistema nervoso central*

Foram consideradas todas as infecções do sistema nervoso central como meningites, meningoencefalites e abscessos.

f. *Infecções classificadas como outras*

Foram consideradas as infecções com quatro ou menos casos, sendo incluídas nessa classificação as infecções do aparelho reprodutor feminino, infecção da faringe e infecção da cavidade oral. A descrição dos tipos de ICSs quanto à topografia está representada na **Figura 4.1**.



**Figura 4.1** Descrição dos tipos de infecções de corrente sanguínea (ICSs). Infecção primária de corrente sanguínea com comprovação laboratorial (IPCS-CL); infecção secundária de corrente sanguínea (ISCS), ICS associada ao acesso vascular (ICS-AV), ICS associada à causa indefinida (ICS-CI), ICS associada ao dano de barreira mucosa (ICS-DBM) e ICS associada à outras causas (ICS-OC) e ICS associada à endocardite (ICS-ENDO). Figura feita por RODRIGUES, D. E. T. A (2018).

### **Contaminação de amostra de sangue**

Foi definido como o crescimento em uma única amostra de sangue de um microrganismo que fizesse parte da microbiota habitual da pele, sem sinais clínicos sugestivos de ICS e sem terapia antimicrobiana iniciada.

### **Tipos de aquisição de ICS**

#### **Infecção comunitária (IC)**

Foi definida como ICS no momento da admissão hospitalar ou nas 48 horas (Dia 2) após a internação hospitalar para pacientes que não preencheram os critérios para uma infecção associada à assistência à saúde (FRIEDMAN, 2002).

#### **Infecção hospitalar (IH)**

É a infecção diagnosticada após 48h (Dia 2) de internação hospitalar, não presente ou em período de incubação no momento da sua admissão (GARNER et al., 1988; FRIEDMAN, 2002).

#### **Infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS)**

A IRAS é a infecção diagnosticada no momento da admissão hospitalar ou até 48 horas (Dia 2) após a sua admissão, desde que adquirida devido aos cuidados em saúde como aqueles

recebidos em hospital-dia, clínicas de diálise, ambulatório de quimioterapia, ambulatório de cateter ou do tipo *home-care* (FRIEDMAN, 2002).

Foi considerado como ambiente de cuidados de saúde nesse estudo: ambulatório de cateter, ambulatório de quimioterapia, hospital-dia, atendimento em outro hospital e pacientes em atendimento domiciliar (FRIEDMAN, 2002).

Recentemente, as infecções hospitalares foram incluídas dentro do conceito das IRAS pelo CDC (CDC, 2018a). No presente estudo, as categorias de ICS comunitária, hospitalar e IRAS foram consideradas separadamente. Nos episódios de ICS, nas quais a classificação como IH, IC e IRAS não foi possível, foram denominados de **ICS com tipo de aquisição indeterminada**.

### **ICSs polimicrobianas e novo evento infeccioso**

Nesse estudo, foi definida como ICS polimicrobiana a presença de dois ou mais microrganismos isolados na mesma hemocultura, ou o isolamento de dois ou mais agentes microbianos detectados em hemoculturas diferentes no período de 14 dias, quando relacionados com a mesma origem anatômica da infecção (CDC, 2018d). Assim, quando duas hemoculturas foram positivas para agentes infecciosas diferentes, em intervalos de 14 dias a partir da primeira hemocultura positiva, a ICS foi considerada polimicrobiana, se a origem anatômica da infecção foi a mesma. Caso contrário, esse foi considerado um novo evento infeccioso. (CDC, 2018a, 2018d).

### **Óbito relacionado à ICS**

O óbito foi considerado relacionado à ICS quando ocorreu durante o período de até 07 dias após o diagnóstico da infecção, sem ter sido atribuído a nenhuma outra causa aguda.

### **Neutropenia**

Foi considerado neutropênico o paciente com contagem absoluta de neutrófilos menor que 500 células/mm<sup>3</sup> (FREIFELD et al., 2011).

### **Neutropenia intensa**

Foi considerado neutropenia intensa, quando a contagem absoluta de neutrófilos foi menor que 100 células/mm<sup>3</sup> (FREIFELD et al., 2011).

### **Neutropenia febril**

É definida como a associação de febre com o quadro de neutropenia (FREIFELD et al., 2011).

## Febre

É definida como uma medida de temperatura oral (TO) única  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  (101F) ou uma temperatura de maior de  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (100.4F) sustentada durante um período de 1 h. A temperatura retal é evitada durante neutropenia para impedir translocação de bactérias (HUGHES et al., 2002; ROLSTON, 2004; FREIFELD et al., 2011). O uso de temperaturas axilares é desencorajado por *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) porque eles podem não refletir com precisão a temperatura corporal central (FREIFELD et al., 2011). Contudo, a temperatura axilar (T<sub>ax</sub>) é o método mais utilizado em nossa prática. A T<sub>ax</sub>, apresenta variação de valores em comparação com a TO, assim os valores obtidos podem ser 0,5 - 1°C menores. Desta forma, pode ser considerado febre, quando o paciente apresenta uma T<sub>ax</sub> única  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$  (TING, 2007).

## Microrganismo multirresistente (MR)

Um microrganismo foi considerado não suscetível a um agente antimicrobiano, ao apresentar no teste de suscetibilidade antimicrobiana os seguintes resultados: resistente, intermediário ou não suscetível. Os microrganismos abaixo foram classificados como multirresistentes ( JONES, 1998; HIDRON et al., 2008; CDC, 2018c):

### Gram-positivos MR:

- *Staphylococcus aureus*: resistente à oxacilina (MRSA) e resistente à vancomicina (VRSA);
- *Enterococcus* spp.: resistente à vancomicina - VRE (exceto *E. gallinarum* e *E. casseliflavus*/*E. flavescens*, que são naturalmente resistentes à vancomicina) (MILLER; MUNITA; ARIAS, 2014);
- *Streptococcus* spp.: resistentes às penicilinas.

### Gram-negativos entéricos MR:

- Resistente às cefalosporinas de 3<sup>a</sup>, 4<sup>a</sup> geração e aztreonam;
- Resistentes à cefoxitina (produtoras de AmpC), exceto aquelas com resistência intrínica à Cefoxitina, como os microrganismos: *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*/*Klebsiella aerogenes*, *E. sakazakii*, *E. cloacae*, *Serratia marcescens*, *Providencia rettgeri*, *P. stuartii*, *Morganella morganii* e *Hafnia alvei* ( JONES, 1998; ANVISA, 2013);
- Resistentes aos carbapenemas (ERC);
- Resistentes à colistina/Polimixina B, exceto *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *Serratia* spp. e *Burkholderia cepacia* que apresentam resistência natural a essa droga (LIVERMORE; WINSTANLEY; SHANNON, 2001).

### **Gram-negativos não fermentadores de glicose MR**

- *Acinetobacter* spp., e *Pseudomonas aeruginosa* resistente a polimixina, imipenem ou meropenem;
- *Stenotrophomonas maltophilia* resistente à sulfametoxazol + trimetoprima.

### **Fungo MR:**

- *Candida* spp. resistentes ao fluconazol, com a exceção de *C. glabrata* e *C. krusei*, pois estas são naturalmente resistentes ao fluconazol (PEREA; PATTERSON, 2002).

## **4.8 Análise microbiológica**

A coleta de amostras de sangue para hemocultura foi indicada e realizada pela equipe assistencial do hospital, conforme rotina já estabelecida no HCI/INCA. É preconizada a coleta de pelo menos 2 amostras de hemocultura em venopunções distintas, utilizando-se frascos com meio de cultura para aeróbios e anaeróbios do tipo adulto (10 ml de sangue por frasco). Para o paciente com suspeita de infecção associado ao cateter de longa duração é orientada a coleta de uma amostra de sangue de cada via do dispositivo e pelo menos uma amostra sangue coletado de veia periférica. Na suspeita de infecção por fungos é recomendada a inoculação de 5 ml adicionais de sangue em frasco específico para fungo (Bactec® Myco/F). Todas as culturas foram processadas no Laboratório de Microbiologia Clínica do HCI/INCA. A detecção das hemoculturas positiva foi feita por método automatizado, sistema Bactec® 9240 (Becton Dickinson, Cockeysville, MD, EUA). As amostras bacterianas foram identificadas pelo sistema automatizado Vitek®2 (BioMérieux Vitek Inc., Hazelwood, Mo., EUA), através dos painéis específicos de identificação, de acordo com as recomendações do fabricante. Testes bioquímicos complementares, com o uso de painéis API® foram realizados de acordo com protocolo já estabelecido pelo Laboratório. O teste de susceptibilidade aos antimicrobianos foi realizado pelo sistema automatizado Vitek®2 e método de disco-difusão em Ágar (Kirby-Bauer). A avaliação da concentração inibitória mínima (CIM) foi realizada por microdiluição em fita (E-test®). Os resultados foram interpretados conforme a recomendação do *The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* (CLSI, 2017) e *Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (BrCAST)* (BRCAST, 2018) vigente no período.

## **4.9 Análise estatística**

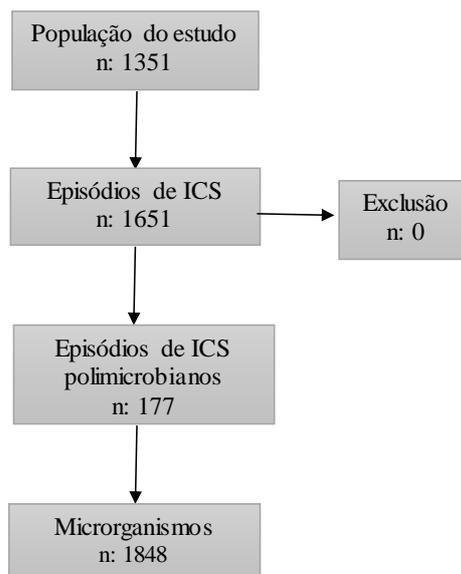
Foram calculadas proporções e medianas (Variações) para variáveis categóricas e contínuas, respectivamente. Como testes estatísticos foram utilizados teste  $\chi^2$  e o teste exato de Fisher para variáveis categóricas; o teste *Mann-whitney* para variáveis contínuas, conforme

apropriado. Foram comparadas as frequências das diferentes características clínicas, epidemiológica e microbiológica entre os grupos: i) neoplasia de órgão sólido vs. neoplasia hematológica; ii) tipo de aquisição IRAS vs. hospitalar vs. comunitária; iii) Primeiro episódio vs. episódios subsequentes. Além disso, o perfil microbiológico foi descrito conforme tipo de neoplasia e topografia da ICS. A mortalidade precoce (óbito relacionado à ICS) foi calculada dividindo-se o número de episódios de ICS que evoluíram para óbito em até 7 dias, dividido pelo número total de episódios de ICSs incluídos no estudo. A mortalidade tardia foi calculada dividindo-se o número de episódios de ICS que evoluíram para o óbito em até 30 dias, dividido pelo total de episódios de ICSs incluídos no estudo. Os 61 meses de estudo foram divididos em 5 períodos semelhantes: período I (P-I; 01 out./2012 até 06 de out./2013; 371 dias), período II (P-II; 07 de out./2013 até 13 de out./2014; 372 dias), período III (P-III; 14 de out./2014 até 19 de out./2015; 371 dias), período IV (P-IV; 20 de out./2015 até 25 out./2016; 372 dias) e período V (P-V; 26 de out./2016 até 31 de out./2017; 371 dias). Dentro desse período houve 1 ano bissexto (2016). A curva de mortalidade e o perfil microbiológico das ICSs foram descritos conforme esses períodos do estudo. Foi considerado o valor de  $P < 0,05$  como estatisticamente significativo. Os dados foram analisados pelo programa Epi-info, 7.1.5.2.

## 5 RESULTADOS

### *População do estudo e os episódios de infecção de corrente sanguínea*

No período de 61 meses de estudo, foram detectados 1651 episódios de ICS em 1351 pacientes com idade maior de 18 anos assistidos no HCI/INCA. Não houve exclusão de pacientes e/ou episódios de ICS no presente estudo. Um total de 1848 microrganismos foram isolados, conforme apresentado na **Figura 5.1**.



**Figura 5.1.** População, episódios e número de microrganismos isolados nas ICSs em pacientes com idade maior de 18 anos com TSs e NHs, assistidos no HCI/INCA, de 01/10/2012 a 31/10/2017.

### *Características epidemiológicas e clínicas dos 1351 pacientes com tumores sólidos (TSs) e neoplasias hematológicas (NHs) com infecções de corrente sanguínea (ICSs)*

A maioria dos 1351 pacientes foi do gênero masculino (n: 830, 61,44%). A idade mediana foi de 61 (Variação: 19-94) anos. O TS foi o tipo de neoplasia mais frequente (n: 906; 67,06%). A mediana da idade foi significativamente maior nos indivíduos com TS (63 anos vs. 56 anos;  $P < 0,01$ ) em comparação com os pacientes com NH, conforme detalhado na **Tabela 5.1**.

**Tabela 5.1.** Características epidemiológicas dos 1351 pacientes com tumores sólidos e neoplasias hematológicas no momento do diagnóstico de infecção de corrente sanguínea.

Variável, n (%) <sup>a</sup>	Total n:1351	Neoplasias hematológicas n: 445 (32,94)	Tumores sólidos n: 906 (67,06)	Valor de P
Gênero masculino	830 (61,44)	262 (58,88)	568 (62,69)	0,20
Idade, mediana da idade (variação)	61 (19-94)	56 (19-89)	63 (19-94)	<0,01

Nota. <sup>a</sup> Exceto quando indicado ao lado da variável.

Entre os 1351 pacientes, a maioria tinha TSs (n: 906; 67,06%). Dentre os grupos topográficos dos TSs, o trato gastrointestinal (TGI) e a intra-abdominal (IA) foram os mais frequentes (30,81%) na população do estudo. Em seguida, o grupo de TSs de cabeça e pescoço (10,73%) e do trato geniturinário e reprodutor (8,59%). Quando estratificados por tipo de tumor essa ordem se modifica, sendo o primeiro mais frequente o câncer colorretal (16,36%), o segundo o câncer de pulmão (8,36%) e o terceiro o tumor cerebral e de sistema nervoso central (6,14%). Quanto às NHs, os pacientes com linfomas (14,29%) e leucemias (12,73%) foram os tipos de neoplasias mais frequentes na população desse estudo, conforme detalhado na **Tabela 5.2.**

### ***Características epidemiológicas e clínicas dos 1651 episódios de ICS ocorridos nos 1351 pacientes com TSs e NHs assistidos no HCI/INCA***

Dentre os 1651 episódios de ICS, a maioria (54,57%) foi adquirida no ambiente hospitalar. As ICS foram significativamente mais frequentes nos pacientes com NHs (63,06% vs. 49,45%;  $P < 0,01$ ), enquanto as infecções comunitárias (ICs) foram mais significativas nos pacientes com TSs (27,84% vs. 17,74%;  $P < 0,01$ ). O tempo mediano de permanência hospitalar até a aquisição de uma ICS foi de 15 (Variação: -6-222) dias. Para os episódios de ICS diagnosticados nos pacientes não internados, episódios comunitários e relacionados à assistência à saúde (44,88%), o tempo mediano entre o diagnóstico da ICS (data da coleta de hemocultura) e a internação hospitalar foi zero (Variação: -10-21) dia. Quanto à origem topográfica, a frequência dos episódios de ICS de origem topográfica secundária (50,76%) e primárias (49,24%) foram semelhantes. A neutropenia febril esteve presente em 18,72% dos episódios de ICS. As ICS do trato gastrointestinal/intra-abdominal (36,28%) foram mais frequentes nos pacientes com TS (40,03% vs. 24,38%;  $P < 0,01$ ). As ICS com origem nas infecções de partes-moles foram mais relevantes nos pacientes com NHs (17,91% vs. 9,11%;  $P < 0,01$ ). As IPCSs foram responsáveis por 49,24% dos episódios de ICS, sendo essa ocorrência significativa na população de pacientes com NHs (67,58% vs. 38,22%;  $P < 0,01$ ). Essas infecções quando associadas aos CVC-LP foram significativamente mais frequentes nos pacientes portadores de NHs (34,37% vs. 11,93%;  $P < 0,01$ ). As IPCSs associadas aos CVC-CP foram detectadas principalmente nos pacientes com TSs (37,56% vs. 21,24%;  $P < 0,01$ ). As IPCSs indefinidas foram mais frequentemente nos pacientes com TSs (43,91% vs. 26,25%;  $P < 0,01$ ). As IPCS associadas ao dano de barreira mucosa foram predominantes nos pacientes com NHs (15,99% vs. 4,57%;  $P < 0,01$ ), assim como, os episódios associados à neutropenia febril (39,03% vs. 6,50%;  $P < 0,01$ ), dados detalhados na **Tabela 5.3.**

**Tabela 5.2.** Frequência dos tipos de neoplasias envolvidas nos 1651 episódios de infecção de corrente sanguínea (ICS) diagnosticados nos 1351 pacientes com tumores sólidos (TSs) e neoplasias hematológicas (NHs).

Variável, n (%)	Total n: 1351	Frequência 100%
<b>Tumores sólidos</b>	<b>906</b>	<b>67,06</b>
<b>Trato gastro-intestinal/intra-abdominal</b>	<b>416</b>	<b>30,81</b>
Câncer colorretal	221	16,36
Câncer de estômago	71	5,26
Câncer de pâncreas	49	3,63
Câncer de esôfago	27	2,00
Câncer de fígado	17	1,26
Câncer de vias biliares	11	0,81
Câncer de canal anal	9	0,67
Câncer peritonial e retroperitonial	9	0,67
Câncer de parede abdominal	2	0,15
<b>Cabeça e pescoço</b>	<b>145</b>	<b>10,73</b>
Câncer de cavidade oral	33	2,44
Câncer de laringe	29	2,15
Câncer de orofaringe	24	1,78
Câncer de pele	13	0,96
Câncer de tireóide	12	0,89
Câncer de nasofaringe	12	0,89
Tumores de fossas nasais e seios paranasais	6	0,44
Câncer cervical	5	0,37
Câncer de hipofaringe	3	0,22
Câncer de globo ocular	2	0,15
Câncer de língua	2	0,15
Outros <sup>a</sup>	4	0,30
<b>Trato genitourinário e reprodutor</b>	<b>116</b>	<b>8,59</b>
Câncer de próstata	44	3,26
Câncer de bexiga	42	3,11
Câncer de testículo	15	1,11
Câncer renal	12	0,89
Câncer de colo uterino	3	0,22
<b>Trato respiratório</b>	<b>113</b>	<b>8,36</b>
Câncer de pulmão	113	8,36
<b>Sistema nervoso</b>	<b>86</b>	<b>6,36</b>
Tumor cerebral e sistema nervoso central	83	6,14
Tumor de nervo periférico	2	0,15
Tumor de sistema nervoso simpático e parasimpático	1	0,07
<b>Partes moles e osteoarticular</b>	<b>19</b>	<b>1,39</b>
Câncer ósseo	6	0,44
Câncer de pele	5	0,37
Câncer de mama	5	0,37
Câncer de tecido conjuntivo	1	0,07
Sarcoma de Kaposi	1	0,07
Câncer de tecido subcutâneo	1	0,07
<b>Outros</b>	<b>11</b>	<b>0,81</b>
Câncer primário desconhecido	5	0,37
Câncer de tórax	3	0,22
Câncer de suprarenal	2	0,15
Tumor trofoblástica gestacional	1	0,07
<b>Neoplasias hematológicas</b>	<b>445</b>	<b>32,94</b>
Linfoma	193	14,29
Leucemia	172	12,73
Mieloma múltiplo	67	4,96
Síndrome mielodisplásica	9	0,67
Histiocitose de células de Langerhans	2	0,15
Síndrome mieloproliferativa	2	0,15

Nota. <sup>a</sup>Tumor orbital (n: 1), tumor de osso mastóide (n: 1), angiossarcoma de couro cabeludo (n: 1) e tumor em região paratraqueal (n: 1).

**Tabela 5.3.** Características epidemiológicas e clínicas dos 1651 episódios de infecção de corrente sanguínea (ICS) nos 1351 pacientes com tumores sólidos (TSs) e neoplasias hematológicas (NHs) assistidos no HCI/INCA.

Variável, n (%) <sup>a</sup>	Total n: 1651	Neoplasias hematológicas n: 620 (37,55)	Tumores sólidos n: 1031 (62,45)	Valor de P
<b>Tipo de aquisição</b>				
Hospitalar	901 (54,57)	391 (63,06)	510 (49,47)	<0,01
Comunitária	397 (24,05)	110 (17,74)	287 (27,84)	<0,01
Relacionado à assistência à saúde - INCA	336 (20,35)	117 (18,87)	219 (21,24)	0,27
Relacionado à assistência à saúde - outro hospital	8 (0,48)	1 (0,16)	7 (0,68)	0,27
Indeterminada	9 (0,55)	1 (0,16)	8 (0,78)	0,17
<b>Origem topográfica</b>				
Secundária	838 (50,76)	201 (32,42)	637 (61,78)	<0,01
Infecções do trato gastrointestinal/intra-abdominal	304 (36,28)	49 (24,38)	255 (40,03)	<0,01
Infecções do trato respiratório	233 (27,80)	63 (31,34)	170 (26,69)	0,23
Infecções do trato urinário	194 (23,15)	49 (24,38)	145 (22,76)	0,71
Infecções de partes-moles	94 (11,22)	36 (17,91)	58 (9,11)	<0,01
Infecções do SNC	8 (0,95)	2 (1,00)	6 (0,94)	0,99
Outras infecções <sup>b</sup>	5 (0,60)	2 (1,00)	3 (0,47)	0,60
IPCS-CL	813 (49,24)	419 (67,58)	394 (38,22)	<0,01
ICS associadas aos acessos vasculares	432 (53,14)	235 (56,09)	197 (50)	0,09
<u>CVC-CP</u>	237 (29,15)	89 (21,24)	148 (37,56)	<0,01
CVC	183 (22,51)	75 (17,90)	108 (27,41)	<0,01
Cateter de hemodiálise (CHD)	42 (5,17)	11 (2,63)	31 (7,87)	<0,01
Cateter venoso central de inserção periférica (CCIP)	12 (1,48)	3 (0,72)	9 (2,28)	0,12
<u>CVC-LP</u>	191 (23,49)	144 (34,37)	47 (11,93)	<0,01
Semi-implantado (SI)	126 (15,50)	121 (28,88)	5 (1,27)	<0,01
Totalmente implantado (TI)	65 (8,00)	23 (5,49)	42 (10,66)	0,01
Cateter venoso periférico (CVP)	3 (0,37)	2 (0,48)	1 (0,25)	0,99
Fístula arteriovenosa	1 (0,12)	0	1 (0,25)	0,49
ICS por causa indefinida	283 (34,81)	110 (26,25)	173 (43,91)	<0,01
ICS por dano de barreira mucosa	85 (10,46)	67 (15,99)	18 (4,57)	<0,01
ICS por outras causas <sup>c</sup>	7 (0,86)	3 (0,72)	4 (1,02)	0,72
Endocardite infecciosa	6 (0,74)	4 (0,95)	2 (0,51)	0,69
ICS polimicrobiana	177 (10,72)	68 (10,97)	109 (10,57)	0,87
Neutropenia febril <sup>d</sup>	309 (18,72)	242 (39,03)	67 (6,50)	<0,01
Neutrófilos <100 células/mm <sup>3</sup>	222 (13,45)	196 (31,61)	26 (2,52)	<0,01
Tempo de permanência hospitalar até ICS, mediana em dias (variação) <sup>e</sup>	15 (-6 - 222)	16 (0 - 178)	14 (-6 - 222) <sup>f</sup>	0,09
Tempo da ICS até a internação hospitalar, mediana em dias (variação) <sup>g</sup>	0 (-10 - 21)	0 (-6 - 4)	0 (-10 - 21)	0,59
Comunitária	0 (-10 - 5)	0 (-6 - 4)	0 (-10 - 5)	0,46
Relacionado à assistência à saúde - INCA	0 (-6 - 3)	0 (-3 - 3)	0 (-6 - 3)	0,73
Relacionado à assistência à saúde - outro hospital	0 (-1 - 21)	-1	0 (-1 - 21)	0,26

Notas. <sup>a</sup>Exceto quando indicado ao lado da variável; <sup>b</sup>Infecções do aparelho reprodutor feminino (n: 3; TS: 2; NH: 1), faringe (n: 1; TS: 1) e cavidade oral (n: 1; NH: 1); <sup>c</sup>Flebite (n: 3; TS: 2; NH: 1), hemoderivado (n: 2; NH: 1; TS: 1) e nutrição parenteral (n: 2; TS: 1; NH: 1); <sup>d</sup>Número absoluto de neutrófilos <500 células/mm<sup>3</sup> associado com episódio de febre; <sup>e</sup>Calculado para infecção adquirida no hospital; <sup>f</sup>(-6) Paciente com hemocultura positiva

para crescimento microbiano, internou 6 dias depois da coleta da hemocultura na emergência, sendo classificada como ICS de aquisição hospitalar, secundária a uma cirurgia abdominal; <sup>§</sup>Calculado para infecções relacionadas à assistência à saúde e adquiridas na comunidade; SNC: sistema nervoso central (meningites); IPCS-CL: infecção primária de corrente sanguínea com comprovação laboratorial; CVC-CP: cateter venoso central de curta permanência; CVC-LP: cateter venoso central de longa permanência.

### ***Perfil microbiológico dos 1651 episódios de ICS ocorridos em 1351 pacientes com TSs e NHs***

Um total de 1848 microrganismos foi isolado de 1651 episódios de ICS. Os bacilos Gram-negativos (BGNs) predominaram (n:1088; 58,87%). As ICSs polimicrobianas foram responsáveis por 10,72% (n: 177) dos episódios. Em um episódio de ICS não foi possível identificar o microrganismo isolado. Os microrganismos com multirresistência (MR) tiveram uma frequência elevada (n: 293; 15,85%). Dados detalhados na **Tabela 5.4**.

Entre os BGNs, as mais frequentes nos dois grupos de pacientes foram *Escherichia coli* (n: 351; 18,99%), *Klebsiella* spp. (n: 212; 11,47%) e *Pseudomonas* spp. (n:185; 10,01%). Em relação as CGPs, foram mais frequentes *Streptococcus* spp. (n: 184; 9,96%), *Staphylococcus* coagulase negativo (n: 178; 9,63%) e *Staphylococcus aureus* (n:146; 7,90%). *Candida* spp. foi o tipo de fungo mais identificado nessa coorte (n: 98; 5,30%).

*E. coli* foi o agente etiológico mais frequente nas ICSs detectados nos pacientes com TSs (20,49% vs. 16,52%;  $P = 0,04$ ). Entretanto, *Pseudomonas* spp. foram mais frequentes nos pacientes com NHs (13,22% vs. 8,07%;  $P < 0,01$ ), principalmente a espécie *P. aeruginosa* (12,50% vs. 7,90%;  $P < 0,01$ ). A frequência de *Streptococcus* spp. foi significativamente elevada nos pacientes com TSs (11,46% vs. 7,47%;  $P = 0,01$ ), assim como *Enterococcus faecalis* (3,65% vs. 1,29%;  $P = 0,01$ ). Enquanto, *E. faecium* (3,16% vs. 0,35%;  $P < 0,01$ ) e *E. gallinarum* (0,72% vs. 0%;  $P = 0,01$ ) foram mais isolados nas ICS ocorridas nos pacientes com NHs. Dentre os fungos, *C. glabrata* (0,69% vs. 0%,  $P = 0,03$ ) foi encontrado somente na população de pacientes com TSs. O fungo filamentosos *Fusarium* spp. (0,86% vs. 0,09%;  $P = 0,01$ ) foi encontrada com maior frequência no grupo de pacientes com NHs.

Em relação a ocorrência dos MRs, foi detectada uma diferença relevante entre os grupos. Os episódios de ICS causados por MRs estiveram associados aos pacientes com NHs (20,98% vs. 12,76%;  $P < 0,01$ ). Essa associação foi vista principalmente com os BGNs (16,81% vs. 9,03%;  $P < 0,01$ ), especificamente, *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenêmicos (5,46% vs. 2,08;  $P < 0,01$ ) e *P. aeruginosa* resistentes a essa mesma droga (2,87% vs. 0,87%;  $P < 0,01$ ). Da mesma forma, foi verificado que *Candida* spp. resistente ao fluconazol foi significativamente mais frequente neste grupo de pacientes (0,86 vs. 0,09;  $P: 0,01$ ), conforme detalhado na **Tabela 5.4**.

**Tabela 5.4.** Frequência dos 1848 microrganismos e agentes multirresistentes isolados em 1651 episódios de infecção de corrente sanguínea diagnosticados nos 1351 pacientes com tumores sólidos (TSs) e neoplasias hematológicas (NHs) no HCl/INCA.

Variável, n (%)	Total n: 1848	Neoplasias hematológicas 696 (37,66)	Tumores sólidos 1152 (62,34)	valor de P
<b>Gram-negativo</b>	1088 (58,87)	409 (58,76)	679 (58,94)	0,98
<i>Escherichia coli</i>	351 (18,99)	115 (16,52)	236 (20,49)	<b>0,04</b>
<i>Klebsiella</i> spp.	212 (11,47)	85 (12,21)	127 (11,02)	0,48
<i>K. pneumoniae</i>	207 (11,20)	83 (11,93)	124 (10,76)	0,49
<i>K. oxytoca</i>	5 (0,27)	2 (0,29)	3 (0,26)	0,99
<i>Pseudomonas</i> spp.	185 (10,01)	92 (13,22)	93 (8,07)	<b>&lt;0,01</b>
<i>P. aeruginosa</i>	178 (9,63)	87 (12,50)	91 (7,90)	<b>&lt;0,01</b>
<i>P. fluorescens</i>	5 (0,27)	4 (0,57)	1 (0,09)	0,07
<i>P. stutzeri</i>	2 (0,11)	1 (0,14)	1 (0,09)	0,99
<i>Enterobacter</i> spp.	61 (3,30)	20 (2,87)	41 (3,56)	0,51
<i>E. cloacae</i>	45 (2,44)	16 (2,30)	29 (2,52)	0,89
<i>E. aerogenes/K. aerogenes</i>	9 (0,49)	4 (0,57)	5 (0,43)	0,74
Outros <sup>a</sup>	7 (0,38)	0	7 (0,61)	0,05
<i>Proteus</i> spp.	59 (3,19)	16 (2,30)	43 (3,73)	0,12
<i>P. mirabilis</i>	48 (2,60)	12 (1,72)	36 (3,13)	0,09
<i>P. vulgaris</i>	8 (0,43)	3 (0,43)	5 (0,43)	0,99
<i>P. penneri</i>	3 (0,16)	1 (0,14)	2 (0,17)	0,99
<i>Acinetobacter</i> spp.	46 (2,49)	24 (3,45)	22 (1,91)	0,06
<i>A. baumannii</i>	43 (2,33)	22 (3,16)	21 (1,82)	0,09
<i>A. iwoffii</i>	2 (0,11)	2 (0,29)	0	0,14
<i>A. xylosoxidans</i>	1 (0,05)	0	1 (0,09)	0,99
<i>Serratia marcescens</i>	42 (2,27)	15 (2,16)	27 (2,34)	0,92
<i>Morganella morganii</i>	24 (1,30)	7 (1,01)	17 (1,48)	0,51
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	16 (0,87)	9 (1,29)	7 (0,61)	0,20
<i>Citrobacter</i> spp.	15 (0,81)	6 (0,86)	9 (0,78)	0,94
<i>C. freundii</i>	6 (0,32)	3 (0,43)	3 (0,26)	0,68
<i>C. koseri</i>	5 (0,27)	1 (0,14)	4 (0,35)	0,66
Outros <sup>b</sup>	4 (0,22)	2 (0,29)	2 (0,17)	0,64
<i>Burkholderia cepacia</i>	10 (0,54)	2 (0,29)	8 (0,69)	0,34
<i>Salmonella</i> spp.	10 (0,54)	1 (0,14)	9 (0,78)	0,10
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	9 (0,49)	3 (0,43)	6 (0,52)	0,99
<i>Bacteróides fragilis</i>	7 (0,38)	1 (0,14)	6 (0,52)	0,27
<i>Haemophilus influenzae</i>	6 (0,32)	3 (0,43)	3 (0,26)	0,68
<i>Providencia</i> spp.	6 (0,32)	1 (0,14)	5 (0,43)	0,42
Outros <sup>c</sup>	29 (1,57%)	9 (1,29)	20 (1,74)	0,58

Notas. <sup>a</sup>TS (n: 7): *Enterobacter* spp.; <sup>b</sup>NH (n: 2): *C. amalonaticus* e *Citrobacter* spp; TS: (n: 2): *C. youngae*, *C. farmeri*; <sup>c</sup>NH (n: 9): *Pantoea* spp. (n: 2), *Comamonas testosteroni*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Serratia liquefaciens*, *Methylobacterium mesophilicum*, *Ralstonia pickettii*, Bacilo Gram-negativo (BGN) não identificado e *Cronobacter sakazakii*; TS (n: 20): *Aeromonas hydrophila* (n: 2), *Pantoea* spp. (n: 2), *Prevotella oralis* (n: 2), *Shigella* sp. *R. pickettii*, *Chryseobacterium gleum*, *Aeromonas sobria*, BGN fermentador de glicose, *Ochrobactrum anthropi*, *Delftia acidovorans*, *Parabacteroides distasonis*, BGN não fermentador de glicose, *Bacteroides ovatus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Chryseobacterium indologenes*, *Raoultella planticola* e BGN não identificado.

**Tabela 5.4.** (Continuação) Frequência dos 1848 microrganismos e agentes multirresistentes isolados em 1651 episódios de infecção de corrente sanguínea diagnosticados nos 1351 pacientes com tumores sólidos (TSs) e neoplasias hematológicas (NHs) no HCI/INCA.

Variável, n (%)	Total n: 1848	Neoplasias hematológicas 696 (37,66)	Tumores sólidos 1152 (62,34)	valor de P
<b>Gram-positivo</b>	642 (34,74)	232 (33,33)	410 (35,59)	0,35
<i>Streptococcus</i> spp.	184 (9,96)	52 (7,47)	132 (11,46)	<b>0,01</b>
<i>S. pneumoniae</i>	96 (5,19)	29 (4,17)	67 (5,82)	0,15
<i>Streptococcus</i> do grupo viridans	57 (3,08)	17 (2,44)	40 (3,47)	0,27
<i>S. mitis</i>	16 (0,87)	10 (1,44)	6 (0,52)	0,07
<i>S. bovis</i> <sup>a</sup>	11 (0,60)	1 (0,14)	10 (0,87)	0,06
<i>S. anginosus</i>	8 (0,43)	0	8 (0,69)	0,03
<i>S. constellatus</i>	5 (0,27)	0	5 (0,43)	0,16
<i>S. sanguinis</i>	4 (0,22)	1 (0,14)	3 (0,26)	0,99
<i>S. salivarius</i>	2 (0,11)	1 (0,14)	1 (0,09)	0,99
<i>S. parasanguinis</i>	1 (0,05)	0	1 (0,09)	0,99
Outros <sup>b</sup>	10 (0,54)	4 (0,57)	6 (0,52)	0,99
<i>S. pyogenes</i>	16 (0,87)	2 (0,29)	14 (1,22)	0,07
<i>S. agalactiae</i>	10 (0,54)	3 (0,43)	7 (0,61)	0,75
Outros <sup>c</sup>	5 (0,27)	1 (0,14)	4 (0,35)	0,66
<i>Staphylococcus</i> Coagulase-negativo	178 (9,63)	75 (10,78)	103 (8,94)	0,23
<i>S. epidermidis</i>	96 (5,19)	38 (5,46)	58 (5,03)	0,77
<i>S. haemolyticus</i>	38 (2,06)	19 (2,73)	19 (1,65)	0,16
<i>S. hominis</i>	21 (1,14)	10 (1,44)	11 (0,95)	0,47
<i>S. capitis</i>	14 (0,76)	3 (0,43)	11 (0,95)	0,33
Outros <sup>d</sup>	9 (0,49)	5 (0,72)	4 (0,35)	0,31
<i>Staphylococcus aureus</i>	146 (7,90)	47 (6,75)	99 (8,59)	0,18
<i>Enterococcus</i> spp.	92 (4,98)	41 (5,89)	51 (4,43)	0,20
<i>E. faecalis</i>	51 (2,76)	9 (1,29)	42 (3,65)	<b>0,01</b>
<i>E. faecium</i>	26 (1,41)	22 (3,16)	4 (0,35)	<b>&lt;0,01</b>
<i>E. gallinarum</i>	5 (0,27)	5 (0,72)	0	<b>0,01</b>
Outros <sup>e</sup>	10 (0,54)	5 (0,72)	5 (0,43)	0,52
<i>Bacillus</i> spp.	5 (0,27)	2 (0,29)	3 (0,26)	0,99
<i>Corynebacterium</i> spp.	15 (0,81)	9 (1,29)	6 (0,52)	0,13
<i>Propionibacterium acnes</i>	5 (0,27)	0	5 (0,43)	0,16
Outros <sup>f</sup>	17 (0,92)	6 (0,86)	11 (0,95)	0,96

Notas. <sup>a</sup>Incluiu *Streptococcus gallolyticus* (n: 6), nome atual do *S. bovis* biotipo I; *S. infantarius*, nome atual do *S. bovis* biotipo II; e *S. bovis* (n: 4) sem biotipo identificado. NH: *S. gallolyticus*; TS: *S. bovis* (n: 4), *S. gallolyticus* (n: 5), e *S. infantarius*; <sup>b</sup>NH: *S. viridans* (n:4); TS: *S. viridans* (n:5) e *Streptococcus* alfa hemolítico; <sup>c</sup>NH: *Streptococcus* do grupo C; TS: *Streptococcus* do grupo C, *Streptococcus* do grupo A, *Streptococcus* do grupo G e *Streptococcus* beta hemolítico; <sup>d</sup>NH: *S. warneri* (n: 2), *S. saprophyticus*, *Staphylococcus* coagulase negativo e *S. caprae*; TS: *S. lugdunensis* (n: 2), *S. saprophyticus*, e *S. cohnii*; <sup>e</sup>NH: *E. durans* (n: 2), *E. avium*, *E. casseliflavus* e *Enterococcus* spp.; TS: *E. durans* (n: 2), *E. avium* (n: 2) e *E. casseliflavus*; <sup>f</sup>NH: *Arthrobacter* spp (n:2), *Micrococcus* spp (n: 2), *Listeria monocytogenes* e *Microbacterium* sp.; TS: *Rhodococcus* spp. (n: 4), *Peptoniphilus asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Clostridium septicum*, *Kocuria kristinae*, *Mycobacterium abscessus*, *Aerococcus viridans* e *L. monocytogenes*.

**Tabela 5.4.** (continuação) Frequência dos 1848 microrganismos e agentes multirresistentes isolados em 1651 episódios de infecção de corrente sanguínea diagnosticados nos 1351 pacientes com tumores sólidos (TSs) e neoplasias hematológicas (NHs) no HCI/INCA.

Variável, n (%)	Total n: 1848	Neoplasias hematológicas 696 (37,66)	Tumores sólidos 1152 (62,34)	valor de P
<b>Fungos</b>	117 (6,33)	54 (7,76)	63 (5,47)	0,06
Leveduras	108 (5,84)	47 (6,75)	61 (5,30)	0,23
<i>Candida</i> spp.	98 (5,30)	38 (5,46)	60 (5,21)	0,90
<i>C. tropicalis</i>	29 (1,57)	13 (1,87)	16 (1,39)	0,54
<i>C. parapsilosis</i>	29 (1,57)	14 (2,01)	15 (1,30)	0,32
<i>C. albicans</i>	20 (1,08)	5 (0,72)	15 (1,30)	0,35
<i>C. glabrata</i>	8 (0,43)	0	8 (0,69)	<b>0,03</b>
<i>C. krusei</i>	7 (0,38)	3 (0,43)	4 (0,35)	0,99
Outros <sup>a</sup>	5 (0,27)	3 (0,43)	2 (0,17)	0,37
Outras leveduras <sup>b</sup>	10 (0,54)	9 (1,29)	1 (0,09)	<b>&lt;0,01</b>
Filamentosos	9 (0,49)	7 (1,01)	2 (0,17)	<b>0,03</b>
<i>Fusarium</i> spp.	7 (0,38)	6 (0,86)	1 (0,09)	<b>0,01</b>
Outros <sup>c</sup>	2 (0,11)	1 (0,14)	1 (0,09)	0,99
<b>Bactéria não identificada</b>	1 (0,05)	1 (0,14)	0	0,38
<b>Microrganismo multirresistente (MR)</b>	293 (15,85)	146 (20,98)	147 (12,76)	<b>&lt;0,01</b>
Gram-negativo MR	221 (11,96)	117 (16,81)	104 (9,03)	<b>&lt;0,01</b>
<i>Enterobacteriaceae</i> resistente à cefalosporina <sup>d</sup>	87 (4,71)	39 (5,60)	48 (4,17)	0,19
<i>Enterobacteriaceae</i> resistente aos carbapenêmicos	62 (3,35)	38 (5,46)	24 (2,08)	<b>&lt;0,01</b>
<i>Enterobacteriaceae</i> resistente à cefoxitina	18 (0,97)	6 (0,86)	12 (1,04)	0,89
<i>Enterobacteriaceae</i> resistente à polimixina	1 (0,05)	1 (0,14)	0	0,38
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente aos carbapenêmicos	30 (1,62)	20 (2,87)	10 (0,87)	<b>&lt;0,01</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente aos carbapenêmicos	22 (1,19)	13 (1,87)	9 (0,78)	0,06
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> resistente à bactrim	1 (0,05)	0	1 (0,09)	0,99
Gram-positivo MR	65 (3,52)	23 (3,30)	42 (3,65)	0,80
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina	41 (2,22)	10 (1,44)	31 (2,69)	0,11
<i>Streptococcus</i> spp. resistente à penicilina	19 (1,03)	10 (1,44)	9 (0,78)	0,27
<i>Enterococcus</i> spp. resistente à vancomicina	5 (0,27)	3 (0,43)	2 (0,17)	0,37
Fungo MR	7 (0,38)	6 (0,86)	1 (0,09)	<b>0,01</b>
<i>Candida</i> spp. resistente à fluconazol	7 (0,38)	6 (0,86)	1 (0,09)	<b>0,01</b>

Notas. <sup>a</sup>NH: *C. dubliniensis*, *C. guilliermondii* e *Candida* spp.; TS: *C. dubliniensis* e *C. famata*; <sup>b</sup>NH: *Thichosporon asahii* (n: 4); *Cryptococcus* spp. (3); *Rhodotorula* sp. e *Kodamaea ohmeri*; TS: *Cryptococcus* spp.; <sup>c</sup>NH: *Aspergillus terreus*; TS: *Trichoderma* sp.; <sup>d</sup>Cefalosporinas de 3° e 4° geração.

### **Comparação entre os episódios de ICS polimicrobianas ocorridos em pacientes com tumores sólidos (TSs) e neoplasias hematológicas (NHs) quanto às características microbiológicas**

Dentre os 1651 episódio de ICS ocorridos nos pacientes com TS e NH, as infecções polimicrobianas estavam presentes em 10,72%. As ICSs com associação de BGNs e CGPs ocorreram mais frequentemente em pacientes com TS, enquanto nas ICSs por BGNs associadas, foram mais identificadas nos pacientes com NH. Contudo, essas não atingiram significância. Dados detalhados na **Tabela 5.5.**

**Tabela 5.5.** Características microbiológicas dos 177 episódios de ICS polimicrobianas.

Variáveis, n (%)	Total n: 177 (10,72)	Neoplasias hematológicas 68 (10,97)	Tumores sólidos 109 (10,57)	Valor de <i>P</i>
Gram-negativo + Gram-positivo	69 (4,18)	24 (3,87)	45 (4,36)	0,72
Gram-negativo + Gram-negativo	66 (4,00)	25 (4,03)	41 (3,98)	0,94
Gram-positivo + Gram-positivo	29 (1,76)	12 (1,94)	17 (1,65)	0,81
Gram-negativo + fungo	8 (0,48)	5 (0,81)	3 (0,29)	0,16
Gram-positivo + fungo	2 (0,12)	0 (0)	2 (0,19)	0,71
Gram-negativo + Gram-negativo + BNI	1 (0,06)	1 (0,16)	0 (0)	0,38
Gram-negativo + Gram-positivo + fungo	1 (0,06)	1 (0,16)	0 (0)	0,38
Fungo+ fungo	1 (0,06)	0 (0)	1 (0,10)	0,99

Nota. BNI: bactéria não identificada.

### ***Perfil microbiológico dos 1651 episódios de ICS conforme o tipo de aquisição***

Dentre os 1848 microrganismos detectados, os BGNs predominaram nos três tipos de aquisição, hospitalar (IH), comunitária (IC) e relacionada à assistência em saúde (IRAS) (59,03% vs. 57,60% vs. 59,44%), respectivamente. Contudo, os CGPs foram significativamente mais frequentes nas ICs (40,78%) e IRASs (37,76%;) em comparação com as IHS (31,10%). Os fungos (9,77%) e os microrganismos MRs (20,93%) foram relevantes nas IH. Dados detalhados na **Tabela 5.6**.

#### *Comparação de IH com IRAS*

Entre os BGNs uma frequência maior de *Citrobacter* spp. (1,28% vs. 0,46%; *P*: 0,03) foi observada entre as IHS. Entre os CGPs, o gênero *Enterococcus* spp. apresentou uma frequência significativamente elevada nas IH (7,80% vs. 1,28%; *P* < 0,01), principalmente as espécies *E. faecalis* (4,24% vs. 1,02%; *P* < 0,01) e *E. faecium* (2,37% vs. 0,26%; *P* = 0,01). As fungemias foram predominantes nas IHS (9,77% vs. 2,81%; *P* < 0,01), em especial o grupo das leveduras (9,08% vs. 2,55%; *P* < 0,01), sendo *Candida* spp. a levedura mais identificada entre os microrganismos isolados nas IH (8,49% vs. 2,30%; *P* < 0,01), principalmente a espécie *C. tropicalis* (2,67% vs. 0,51%; *P* = 0,02).

Nas IRASs a frequência de *E. coli* foi significativamente maior do que nas IHS (21,68% vs. 13,23%; *P* < 0,01). Os CGPs foram mais frequentes nas IRAS (37,76% vs. 31,10%; *P* = 0,01), especificamente *Streptococcus* spp. (11,73% vs. 3,06%; *P* < 0,01) e *S. aureus* (12,50% vs. 6,52%; *P* < 0,01). As espécies do gênero *Streptococcus* spp. mais envolvida nas IRASs foram: *Streptococcus* do grupo viridans (5,47% vs. 1,78%; *P* < 0,01), *S. pneumoniae* (4,34% vs. 0,59%; *P* < 0,01) e *S. pyogenes* (1,28% vs. 0,30%; *P* = 0,04).

Entre o grupo dos MRs, destacou-se: *Enterobacteriaceae* resistente aos carbapenêmicos (5,23% vs. 1,28%; *P* < 0,01) e as *Pseudomonas aeruginosa* com resistência aos carbapenêmicos

(2,76% vs. 0,26%;  $P = 0,01$ ), que foram significativamente mais frequentes nas IHS em relação às IRASs. Dados detalhados na **Tabela 5.6**.

#### *Comparação de IH com IC*

Ao comparar os BGNs envolvidas nas IHS e ICs, verificou-se que *E. coli* (29,72% vs. 13,23%;  $P < 0,01$ ), *Salmonella* spp. (2,07% vs. 0%;  $P < 0,01$ ) e *Haemophilus influenzae* (0,92% vs. 0,10%;  $P = 0,03$ ) foram significativamente mais frequentes nas ICs. Outros microrganismos foram encontrados com frequência elevada nas IH, como: *Klebsiella* spp. (12,64% vs. 8,06%;  $P = 0,02$ ), principalmente a espécie *K. pneumoniae* (12,34% vs. 8,06%;  $P = 0,02$ ); *Pseudomonas* spp. (11,65% vs. 7,14%;  $P = 0,01$ ), sendo relevante a espécie *P. aeruginosa* (11,15% vs. 6,91%;  $P = 0,02$ ), *Enterobacter* spp. (4,34% vs. 1,15%;  $P < 0,01$ ), em especial *E. cloacae* (3,06% vs. 0,69%;  $P = 0,01$ ), *Acinetobacter* spp. (3,75% vs. 0,23%;  $P < 0,01$ ), nesse grupo se destacou *A. baumannii* (3,75% vs. 0,23%;  $P < 0,01$ ), *Stenotrophomonas maltophilia* (1,18% vs. 0%;  $P = 0,02$ ) e *Burkholderia cepacia* (0,99% vs. 0%;  $P = 0,04$ ). Dados detalhados na **Tabela 5.6**.

Os CGPs foram os agentes etiológicos mais frequentes nas ICs (40,86% vs. 31,10%;  $P < 0,01$ ). Dentre elas, *Streptococcus* spp. (24,65% vs. 3,06%;  $P < 0,01$ ), principalmente *Streptococcus* do grupo *viridans* (4,15% vs. 1,78%;  $P < 0,01$ ), *S. pneumoniae* (16,82% vs. 0,59%;  $P < 0,01$ ), *S. pyogenes* (1,84% vs. 0,30%;  $P < 0,01$ ) e *S. agalactiae* (1,38% vs. 0,20%,  $P = 0,01$ ). Nas IHS os CGPs que se destacaram foram: *Staphylococcus* Coagulase-negativo (11,94% vs. 4,15%;  $P < 0,01$ ), principalmente *S. epidermidis* (6,91% vs. 2,07%;  $P < 0,01$ ) e *S. haemolyticus* (2,47% vs. 0,69%;  $P = 0,04$ ), *Enterococcus* spp. (7,80% vs. 1,84%;  $P < 0,01$ ), nesse grupo as espécies *E. faecalis* (4,24% vs. 0,92%,  $P < 0,01$ ) e *E. faecium* (2,37% vs. 0,23%;  $P = 0,01$ ).

Os fungos, principalmente o tipo levedura, foram predominantes nas IHS (9,77% vs. 1,61%;  $P < 0,01$ ), sendo *Candida* spp. (8,49% vs. 0,69%,  $P < 0,01$ ) a levedura mais encontrada nessas infecções, principalmente *C. tropicalis* (2,67% vs. 0%;  $P < 0,01$ ) e *C. albicans* (1,78% vs. 0%;  $P = 0,01$ ).

Os MRs foram predominantes nas IHS (20,93% vs. 10,14%;  $P < 0,01$ ). Entre esses microrganismos foram relevantes: *Enterobacteriaceae* resistente aos carbapenêmicos (5,23% vs. 0,92%;  $P < 0,01$ ), *P. aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos (2,76% vs. 0,23%;  $P < 0,01$ ), *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos (1,97% vs. 0%;  $P = 0,01$ ). *Streptococcus* spp. resistente à penicilina foi significativamente mais frequente nas ICs (2,30% vs. 0,39%;  $P <$

0,01). Foi encontrado frequências similares de *S. aureus* com resistência a metilina nas ICs e IHS (2,37% vs. 2,53%;  $P = 0,85$ ). Dados detalhados na **Tabela 5.6**.

#### *Comparação de IRAS com IC*

Na comparação entre as ICs e as IRASs, foi verificado *E. coli* (29,72% vs. 21,68%;  $P = 0,01$ ) e *Salmonella* spp. (2,07% vs. 0,26%;  $P = 0,02$ ) foram os agentes etiológicos mais identificados nas ICs. No que se refere os CGPs, *Streptococcus* spp. (24,65% vs. 11,73%;  $P < 0,01$ ), principalmente *S. pneumoniae* (16,82% vs. 4,34%;  $P < 0,01$ ) foi mais incidente nesse tipo de aquisição. Entretanto, nas IRASs, dentre os BGNs, *E. cloacae* (2,81% vs. 0,69%;  $P = 0,04$ ) e *Acinetobacter* spp. (1,79% vs. 0,23%;  $P = 0,03$ ) foram os microrganismos mais significativamente relevantes. Dentre os CGPs, *Staphylococcus* coagulase negativo (9,44% vs. 4,15%;  $P < 0,01$ ) e *S. aureus* (12,50% vs. 7,14%,  $P = 0,01$ ) apresentaram uma frequência elevada. Não houve diferença estatística ao comparar os fungos e os microrganismos MRs. Dados detalhados na **Tabela 5.6**.

**Tabela 5.6.** Frequência dos 1848 microrganismos isolados nas infecções de corrente sanguínea segundo o tipo de aquisição comunitária (IC), hospitalar (IH) e relacionada à assistência em saúde (IRAS).

Variável, n (%)	Total n: 1848	Hospitalar n: 1013	Comunitária n: 434	IRAS n: 392	valor de $P^1$	valor de $P^2$	valor de $P^3$
<b>Gram-negativo</b>	1088 (58,87)	598 (59,03)	250 (57,60)	233 (59,44)	0,94	0,65	0,64
<i>Escherichia coli</i>	351 (18,99)	134 (13,23)	129 (29,72)	85 (21,68)	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>0,01</b>
<i>Klebsiella</i> spp.	212 (11,47)	128 (12,64)	35 (8,06)	48 (12,24)	0,91	<b>0,02</b>	0,06
<i>K. pneumoniae</i>	207 (11,20)	125 (12,34)	35 (8,06)	46 (11,73)	0,83	<b>0,02</b>	0,10
<i>K. oxytoca</i>	5 (0,27)	3 (0,30)	0	2 (0,51)	0,62	0,56	0,23
<i>Pseudomonas</i> spp.	185 (10,01)	118 (11,65)	31 (7,14)	34 (8,67)	0,13	<b>0,01</b>	0,49
<i>P. aeruginosa</i>	178 (9,63)	113 (11,15)	30 (6,91)	33 (8,42)	0,16	<b>0,02</b>	0,50
<i>P. fluorescens</i>	5 (0,27)	4 (0,40)	0	1 (0,26)	0,99	0,32	0,48
<i>P. stutzeri</i>	2 (0,11)	1 (0,10)	1 (0,23)	0	0,99	0,51	0,99
<i>Enterobacter</i> spp.	61 (3,30)	44 (4,34)	5 (1,15)	12 (3,06)	0,34	<b>&lt;0,01</b>	0,09
<i>E. cloacae</i>	45 (2,44)	31 (3,06)	3 (0,69)	11 (2,81)	0,94	<b>0,01</b>	<b>0,04</b>
<i>E. aerogenes/K. aerogenes</i>	9 (0,49)	7 (0,69)	1 (0,23)	1 (0,26)	0,46	0,45	0,99
Outros <sup>a</sup>	7 (0,38)	6 (0,59)	1 (0,23)	0	0,20	0,68	0,99
<i>Proteus</i> spp.	59 (3,19)	34 (3,36)	13 (3,00)	12 (3,06)	0,91	0,85	0,88
<i>P. mirabilis</i>	48 (2,60)	28 (2,76)	11 (2,53)	9 (2,30)	0,76	0,94	0,99
<i>P. vulgaris</i>	8 (0,43)	4 (0,39)	2 (0,46)	2 (0,51)	0,67	0,99	0,99
<i>P. penneri</i>	3 (0,16)	2 (0,20)	0	1 (0,26)	0,99	0,99	0,48
<i>Acinetobacter</i> spp.	46 (2,49)	38 (3,75)	1 (0,23)	7 (1,79)	0,09	<b>&lt;0,01</b>	<b>0,03</b>
<i>A. baumannii</i>	43 (2,33)	36 (3,55)	1 (0,23)	6 (1,53)	0,07	0,07	0,06
<i>A. iwoffii</i>	2 (0,11)	1 (0,10)	0	1 (0,26)	0,48	0,99	0,47
<i>A. xylosoxidans</i>	1 (0,05)	1 (0,10)	0	0	0,99	0,99	NA
<i>Serratia marcescens</i>	42 (2,27)	28 (2,76)	4 (0,92)	10 (2,55)	0,97	0,47	0,12
<i>Morganella morganii</i>	24 (1,30)	14 (1,38)	5 (1,15)	5 (1,28)	0,92	0,92	0,99
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	16 (0,87)	12 (1,18)	0	4 (1,02)	0,99	<b>0,02</b>	0,05
<i>Citrobacter</i> spp.	15 (0,81)	13 (1,28)	2 (0,46)	0	<b>0,03</b>	0,26	0,50
<i>C. freundii</i>	6 (0,32)	5 (0,49)	1 (0,23)	0	0,33	0,68	0,99
<i>C. koseri</i>	5 (0,27)	4 (0,39)	1 (0,23)	0	0,58	0,99	0,99
Outros <sup>b</sup>	4 (0,22)	4 (0,39)	0	0	0,58	0,32	NA
<i>Burkholderia cepacia</i>	10 (0,54)	10 (0,99)	0	0	0,07	<b>0,04</b>	NA
<i>Salmonella</i> spp.	10 (0,54)	0	9 (2,07)	1 (0,26)	0,28	<b>&lt;0,01</b>	<b>0,02</b>
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	9 (0,49)	5 (0,49)	2 (0,46)	2 (0,51)	0,99	0,99	0,99
<i>Bacteróides fragilis</i>	7 (0,38)	3 (0,30)	2 (0,46)	2 (0,51)	0,62	0,64	0,99
<i>Haemophilus influenzae</i>	6 (0,32)	1 (0,10)	4 (0,92)	1 (0,26)	0,48	<b>0,03</b>	0,38
<i>Providencia</i> spp.	6 (0,32)	5 (0,49)	1 (0,23)	0	0,33	0,68	0,99
Outros <sup>c</sup>	29 (1,57%)	11 (1,09)	7 (1,61)	10 (2,55)	0,07	0,57	0,48

Notas.  $P^1$ : hospitalar vs. IRAS;  $P^2$ : hospitalar vs. Comunitária;  $P^3$ : IRAS vs. Comunitária; <sup>a</sup>IH: *Enterobacter* spp. (n: 6); IC: *Enterobacter* sp.; <sup>b</sup>IH: *C. youngae*, *C. farmeri*, *C. amalonaticus* e *Citrobacter* sp.; <sup>c</sup>IH: *Pantoea* spp. (n: 3), *Comamonas testosteroni*, *Chryseobacterium gleum*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Parabacteroides distasonis*, *Serratia liquefaciens*, *Methylobacterium mesophilicum*, *Aeromonas hydrophila* e *Fusobacterium nucleatum*; IC: *Prevotella oralis* (n: 2), *Aeromonas sobria*, *Ochrobactrum anthropi*, *Chryseobacterium indologenes*, Bacilo Gram-negativo (BGN) fermentador da glicose e BGN não identificado. IRAS: *Ralstonia pickettii* (n: 2), *Pantoea* sp., *Bacteroides ovatus*, *shigella* sp., *Cronobacter sakazakii*, *Raoultella planticola*, *A. hydrophila*; BGN não fermentadora de glicose e BGN não identificado; Indeterminada: *Delftia acidovorans*. NA: não aplicável.

**Tabela 5.6.** (Continuação) Frequência dos 1848 microrganismos isolados nas infecções de corrente sanguínea segundo o tipo de aquisição comunitária (IC), hospitalar (IH) e relacionada à assistência em saúde (IRAS).

Variável, n (%)	Total n: 1848	Hospitalar n: 1013	Comunitária n: 434	IRAS n: 392	valor de $P^1$	valor de $P^2$	valor de $P^3$
<b>Gram-positivo</b>	642 (34,74)	315 (31,10)	177 (40,78)	148 (37,76)	<b>0,02</b>	<b>&lt;0,01</b>	0,41
<i>Streptococcus</i> spp.	184 (9,96)	31 (3,06)	107 (24,65)	46 (11,73)	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>
<i>S. pneumoniae</i>	96 (5,19)	6 (0,59)	73 (16,82)	17 (4,34)	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>
<i>Streptococcus</i> do grupo viridans	57 (3,08)	18 (1,78)	18 (4,15)	21 (5,47)	<b>&lt;0,01</b>	<b>0,01</b>	0,51
<i>S. mitis</i>	16 (0,87)	6 (0,59)	3 (0,69)	7 (1,79)	0,06	0,99	0,21
<i>S. bovis</i> <sup>a</sup>	11 (0,60)	3 (0,30)	3 (0,69)	5 (1,28)	<b>0,04</b>	0,37	0,49
<i>S. anginosus</i>	8 (0,43)	2 (0,20)	3 (0,69)	3 (0,77)	0,14	0,16	0,99
<i>S. constellatus</i>	5 (0,27)	1 (0,10)	3 (0,69)	1 (0,26)	0,48	0,08	0,63
<i>S. sanguinis</i>	4 (0,22)	1 (0,10)	2 (0,46)	1 (0,26)	0,48	0,22	0,99
<i>S. salivarius</i>	2 (0,11)	0	1 (0,23)	1 (0,26)	0,28	0,30	0,99
<i>S. parasanguinis</i>	1 (0,05)	1 (0,10)	0	0	0,99	0,99	NA
Outros <sup>b</sup>	10 (0,54)	4 (0,39)	3 (0,69)	3 (0,77)	0,41	0,43	0,99
<i>S. pyogenes</i>	16 (0,87)	3 (0,30)	8 (1,84)	5 (1,28)	<b>0,04</b>	<b>&lt;0,01</b>	0,71
<i>S. agalactiae</i>	10 (0,54)	2 (0,20)	6 (1,38)	2 (0,51)	0,31	<b>0,01</b>	0,29
Outros <sup>c</sup>	5 (0,27)	2 (0,20)	2 (0,46)	1 (0,26)	0,99	0,59	0,99
<i>Staphylococcus</i> Coagulase negativo	178 (9,63)	121 (11,94)	18 (4,15)	37 (9,44)	0,22	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>
<i>S. epidermidis</i>	96 (5,19)	70 (6,91)	9 (2,07)	17 (4,34)	0,10	<b>&lt;0,01</b>	0,10
<i>S. haemolyticus</i>	38 (2,06)	25 (2,47)	3 (0,69)	10 (2,55)	0,92	<b>0,04</b>	0,06
<i>S. hominis</i>	21 (1,14)	13 (1,28)	2 (0,46)	6 (1,53)	0,92	0,26	0,16
<i>S. capitis</i>	14 (0,76)	10 (0,99)	1 (0,23)	2 (0,51)	0,53	0,19	0,61
Outros <sup>d</sup>	9 (0,49)	3 (0,30)	3 (0,69)	2 (0,51)	0,62	0,37	0,99
<i>Staphylococcus aureus</i>	146 (7,90)	66 (6,52)	31 (7,14)	49 (12,50)	<b>&lt;0,01</b>	0,75	<b>0,01</b>
<i>Enterococcus</i> spp.	92 (4,98)	79 (7,80)	8 (1,84)	5 (1,28)	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	0,71
<i>E. faecalis</i>	51 (2,76)	43 (4,24)	4 (0,92)	4 (1,02)	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	0,99
<i>E. faecium</i>	26 (1,41)	24 (2,37)	1 (0,23)	1 (0,26)	<b>0,01</b>	<b>0,01</b>	0,99
<i>E. gallinarum</i>	5 (0,27)	5 (0,49)	0	0	0,33	0,33	NA
Outros <sup>e</sup>	10 (0,54)	7 (0,69)	3 (0,69)	0	0,20	0,99	0,25
<i>Bacillus</i> spp.	5 (0,27)	1 (0,10)	1 (0,23)	3 (0,77)	0,07	0,51	0,35
<i>Corynebacterium</i> spp.	15 (0,81)	11 (1,09)	2 (0,46)	2 (0,51)	0,53	0,37	0,99
<i>Propionibacterium acnes</i>	5 (0,27)	1 (0,10)	2 (0,46)	2 (0,51)	0,19	0,22	0,99
Outros <sup>f</sup>	17 (0,92)	5 (0,49)	8 (1,84)	4 (1,02)	0,28	<b>0,03</b>	0,49

Notas.  $P^1$ : hospitalar vs. IRAS;  $P^2$ : hospitalar vs. Comunitária;  $P^3$ : IRAS vs. Comunitária; <sup>a</sup>Incluiu *Streptococcus gallolyticus* (n: 06), nome atual do *S. bovis* biotipo I; *S. infantarius*, nome atual do *S. bovis* biotipo II; e *S. bovis* (n: 04) sem biotipo identificado; IH: *S. bovis*, *S. gallolyticus* e *S. infantarius*; IC: *S. bovis* (n: 2) e *S. gallolyticus*; IRAS: *S. gallolyticus* (n: 4) e *S. bovis*; <sup>b</sup>IH: *S. viridans* (n: 4); IC: *S. viridans* (n: 3); IRAS: *S. viridans* (n: 2) e *Streptococcus alfa hemolítico*; <sup>c</sup>IH: *Streptococcus* do grupo C e *Streptococcus* beta hemolítico; IC: *Streptococcus* do grupo A e C; IRAS: *Streptococcus* do grupo G; <sup>d</sup>IH: *S. warneri* (n: 2) e *S. saprophyticus*; IC: *S. lugdunensis*, *Staphylococcus* coagulase negativo e *S. saprophyticus*; IRAS: *S. lugdunensis* e *S. caprae*; Indeterminada: *S. cohnii*; <sup>e</sup>IH: *E. avium* (n: 3), *E. durans* (n: 3) e *E. casseliflavus*; IC: *E. durans*, *E. casseliflavus* e *Enterococcus* sp.; <sup>f</sup>IH: *Arthrobacter* sp., *Rhodococcus* sp., *Aerococcus viridans*, *Listeria monocytogenes* e *Microbacterium* sp.; IC: *Rhodococcus* spp. (n: 2), *Micrococcus* sp., *L. monocytogenes*; *Peptoniphilus asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Clostridium septicum* e *Kocuria kristinae*; IRAS: *Micrococcus* sp.; *Arthrobacter* sp., *Rhodococcus* sp. e *Mycobacterium abscessus*. NA: não aplicável.

**Tabela 5.6.** (Continuação) Frequência dos 1848 microrganismos isolados nas infecções de corrente sanguínea segundo o tipo de aquisição comunitária (IC), hospitalar (IH) e relacionada à assistência em saúde (IRAS).

Variável, n (%)	Total n: 1848	Hospitalar n: 1013	Comunitária n: 434	IRAS n: 392	valor de $P^1$	valor de $P^2$	valor de $P^3$
<b>Fungos</b>	117 (6,33)	99 (9,77)	7 (1,61)	11 (2,81)	<0,01	<0,01	0,35
Leveduras	108 (5,84)	92 (9,08)	6 (1,38)	10 (2,55)	<0,01	<0,01	0,34
<i>Candida</i> spp.	98 (5,30)	86 (8,49)	3 (0,69)	9 (2,30)	<0,01	<0,01	0,10
<i>C. tropicalis</i>	29 (1,57)	27 (2,67)	0	2 (0,51)	0,02	<0,01	0,23
<i>C. parapsilosis</i>	29 (1,57)	23 (2,27)	3 (0,69)	3 (0,77)	0,10	0,06	0,99
<i>C. albicans</i>	20 (1,08)	18 (1,78)	0	2 (0,51)	0,12	0,01	0,23
<i>C. glabrata</i>	8 (0,43)	6 (0,59)	0	2 (0,51)	0,99	0,19	0,23
<i>C. krusei</i>	7 (0,38)	7 (0,69)	0	0	0,20	0,11	NA
Outros <sup>a</sup>	5 (0,27)	5 (0,49)	0	0	0,33	0,33	NA
Outras leveduras <sup>b</sup>	10 (0,54)	6 (0,59)	3 (0,69)	1 (0,26)	0,68	0,99	0,63
Filamentosos	9 (0,49)	7 (0,69)	1 (0,23)	1 (0,26)	0,46	0,45	0,99
<i>Fusarium</i> spp.	7 (0,38)	5 (0,49)	1 (0,23)	1 (0,26)	0,99	0,68	0,99
Outros Filamentosos <sup>c</sup>	2 (0,11)	2 (0,20)	0	0	0,99	0,99	NA
<b>Bactéria não identificada</b>	1 (0,05)	1 (0,10)	0	0	0,99	0,99	NA
<b>Microorganismo multirresistente (MR)</b>	293 (15,85)	212 (20,93)	44 (10,14)	37 (9,44)	<0,01	<0,01	0,83
Gram-negativo MR	221 (11,96)	172 (16,98)	23 (5,30)	26 (6,63)	<0,01	<0,01	0,51
<i>Enterobacteriaceae</i> resistente à cefalosporina <sup>d</sup>	87 (4,71)	59 (5,82)	16 (3,69)	12 (3,06)	0,05	0,12	0,76
<i>Enterobacteriaceae</i> resistente aos carbapenêmicos	62 (3,35)	53 (5,23)	4 (0,92)	5 (1,28)	<0,01	<0,01	0,74
<i>Enterobacteriaceae</i> resistentes à ceftioxina	18 (0,97)	10 (0,99)	2 (0,46)	6 (1,53)	0,41	0,53	0,16
<i>Enterobacteriaceae</i> resistente à polimixina	1 (0,05)	1 (0,10)	0	0	0,99	0,99	NA
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente aos carbapenêmicos	30 (1,62)	28 (2,76)	1 (0,23)	1 (0,26)	0,01	<0,01	0,99
<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente aos carbapenêmicos	22 (1,19)	20 (1,97)	0	2 (0,51)	0,08	0,01	0,23
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> resistente à bactrim	1 (0,05)	1 (0,10)	0	0	0,99	0,99	NA
Gram-positivo MR	65 (3,52)	33 (3,26)	21 (4,84)	11 (2,81)	0,79	0,19	0,18
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina	41 (2,22)	24 (2,37)	11 (2,53)	6 (1,53)	0,44	0,85	0,44
<i>Streptococcus</i> spp. resistente à penicilina	19 (1,03)	4 (0,39)	10 (2,30)	5 (1,28)	0,13	<0,01	0,40
<i>Enterococcus</i> spp. resistente à vancomicina	5 (0,27)	5 (0,49)	0	0	0,33	0,33	NA
Fungo MR	7 (0,38)	7 (0,69)	0	0	0,20	0,11	NA
<i>Candida</i> spp. resistente à fluconazol	7 (0,38)	7 (0,69)	0	0	0,20	0,11	NA

Notas.  $P^1$ : hospitalar vs. IRAS;  $P^2$ : hospitalar vs. Comunitária;  $P^3$ : IRAS vs. comunitária; <sup>a</sup>IH: *C. dubliniensis* (n: 2), *C. guilliermondii*, *C. famata* e *Candida* spp.; <sup>b</sup>IH: *Thichosporon asahii* (n: 4), *Rhodotorula* sp. e *Kodamaea ohmeri*; IC: *Criptococcus* spp (n: 3); *Criptococcus* sp.; <sup>c</sup>IH: *Aspergillus terreus* e *Trichoderma* sp.; <sup>d</sup>Cefalosporinas de 3° e 4° geração. NA: não aplicável.

### **Perfil microbiológico dos 1651 episódios de ICS conforme a topografia da infecção e tipo de neoplasia**

Dos 1848 microrganismos isolados em 1651 episódios de ICS, 925 (50,05%) foram provenientes das ISCSs. A maioria desses 925 agentes foram detectadas nas ICSs ocorridas nos pacientes com TSs (61,20% vs. 31,61%;  $P < 0,01$ ). Esses agentes etiológicos foram

identificados nas ICSs provenientes de diversas topografias, como as infecções do trato gastrointestinal/intra-abdominal (n: 344; 37,19%), trato respiratório (n: 256; 27,68%), trato urinário (n: 208; 22,49%), partes-moles (n: 104; 11,24%), sistema nervoso central (n: 08; 0,86%) e outros focos de infecção (n: 05; 0,54%), que inclui as infecções do aparelho reprodutor feminino (n:03; 0,32%), faringe (n: 01; 0,11%); e cavidade oral (n: 01; 0,11%), conforme visto na **Tabela 5.7**.

Nas ISCSs ao foco abdominal/trato gastrointestinal, os microrganismos mais frequentes foram: *E. coli* (28,78%), *Klebsiella* spp. (16,28%) e *Enterococcus* spp. (9,01%). *Enterococcus* spp. foram relevantes nas ICS dos pacientes com NHs (23,64% vs. 6,23%;  $P < 0,01$ ), principalmente *E. faecium* (16,36% vs. 0,69%;  $P < 0,01$ ). Nos pacientes com TSs os fungos da espécie *Candida* spp. foram responsáveis pela maioria dessas infecções (8,30% vs. 0;  $P < 0,02$ ). Dos 344 microrganismos identificados nessa topografia, 13,08% foram considerados como MRs. Nos pacientes com NHs, a frequência dos MRs foi mais elevada (25,45% vs. 10,73%;  $P = 0,01$ ).

Nas ISCSs às infecções do trato respiratório, dos 256 microrganismos identificados, *Streptococcus* spp. foram os agentes etiológicos mais frequente (33,59%), principalmente o *S. pneumoniae* (29,30%). Em seguida, *P. aeruginosa* (17,19%) e *K. pneumoniae* (8,98%). Os MRs apresentaram uma frequência de 19,53%. Não houve diferença estatística ao comparar a frequência dos microrganismos com o tipo de tumor de acordo com essa topografia. Dados detalhados na **Tabela 5.7**.

Nas ISCSs às infecções do trato urinário, 208 microrganismos foram detectados. Dentre esses a *E. coli*, *K. pneumoniae* e *Proteus* spp. foram os mais frequentes, 51,92%, 11,54% e 9,13%, respectivamente. Os MRs foram identificados em 19,23% dos microrganismos. Não houve diferença estatística ao comparar a frequência desses com o tipo de tumor de acordo com essa topografia. Dados detalhados na **Tabela 5.7**.

Dos 1848 microrganismos isolados nessa coorte, 104 (11,24%) foram identificados nas ISCSs às infecções de partes moles. Entre esses, *S. aureus* (25%), *Streptococcus* spp. (13,46%) e *E. coli* (10,58%) foram os mais incidentes. *S. pyogenes* (7,69%) foi a espécie mais identificada. Dentre os 104 microrganismos, 20,19% foram MRs. Não houve diferença estatística ao comparar a frequência dos microrganismos com o tipo de tumor de acordo com essa topografia. Dados detalhados na **Tabela 5.7**.

D 1848 microrganismos detectados, 923 (49,95%), foram isolados das IPCSs. A maior parte desses agentes foram isolados de pacientes com NHs (68,39% vs. 38,80%;  $P < 0,01$ ). Esses microrganismos foram identificados nas ICSs provenientes principalmente dos acessos

vasculares (53%), além de outras fontes como: ICS indefinida (35,21%), dano de barreira mucosa (10,19%), outras fontes de ICS (0,76%) como os casos de ICS por flebite, hemoderivado, nutrição parenteral, e endocardite (0,65%).

Dos 1848 microrganismos, 35,21% foram provenientes da fonte de ICS indefinida. Os microrganismos mais frequentes nessa fonte de ICS foram *P. aeruginosa* (17,85%), *E. coli* (13,85%) e *S. aureus* (10,15%). Nas ICSs associadas aos CVC-CPs (29,58%), especialmente os CVCs apresentaram a mesma sequência de microrganismos isolados no CVC-SIs como: *Staphylococcus* Coagulase-negativo (26,79%), especialmente o *S. epidermidis* (15,79%), *Candida* spp. (11,96%), principalmente *C. tropicalis* (5,26%) e *K. pneumoniae* (9,09%). Contudo, nos cateteres de hemodiálise (5,09%) os microrganismos predominantes foram *S. aureus* (17,02%), *Staphylococcus* Coagulase-negativo (17,02%), em especial *S. epidermidis* (10,64%), e *Enterobacter* spp. (12,77%). Nas ICSs associadas aos CCIPs e CVPs o microrganismo mais frequente foi *S. aureus*, 41,18% e 66,67%, respectivamente. Nas ICSs associadas aos CVC-SIs (15,38%) os microrganismos mais frequentes foram *Staphylococcus* Coagulase-negativo (27,46%), principalmente *S. epidermidis* (14,08%), *Candida* spp.(12,68%), especialmente *C. tropicalis* (4,93%) e *K. pneumoniae* (9,15%). Nas ICSs associadas aos CVC-TIs (7,69%) os microrganismos identificados com maior frequência foram os *S. aureus* (28,17%), *E. coli* (12,68%) e *K. pneumoniae* (9,86%). *K. pneumoniae* foi o agente etiológico encontrado em ambas as fontes em terceiro lugar. Os achados na fonte por dano de barreira mucosa (10,19%) foram similares aos dados da literatura, sendo os principais agentes as bactérias da microbiota intestinal e oral (*E. coli*, 34,74%; *K. pneumoniae*, 26,32%; *Streptococcus* spp., 9,47%; sendo todos *Streptococcus* do grupo viridans, 9,47%). Dados detalhados na **Tabela 5.7**.

**Tabela 5.7.** Frequência dos 1848 microrganismos e agentes multirresistentes (MRs) isolados de 1651 episódios de infecção da corrente sanguínea nos pacientes com tumores sólidos (TSs) e neoplasias hematológicas (NHs), conforme a origem topográfica.

Variável, n (%)	Total n: 1848	Neoplasias hematológicas 696 (37,66)	Tumores sólidos 1152 (62,34)	valor de P
<b>ICS Secundária</b>	925 (50,05)	220 (31,61)	705 (61,20)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Infecções do trato gastrointestinal/intra-abdominal</b>	344 (37,19)	55 (25,00)	289 (40,99)	<b>&lt;0,01</b>
<i>Escherichia coli</i>	99 (28,78)	16 (29,09)	83 (28,72)	0,99
<i>Klebsiella</i> spp.	56 (16,28)	9 (16,36)	47 (16,26)	0,86
<i>K. pneumoniae</i>	54 (15,70)	9 (16,36)	45 (15,57)	0,96
<i>K. oxytoca</i>	2 (0,58)	0	2 (0,69)	0,99
<i>Enterococcus</i> spp.	31 (9,01)	13 (23,64)	18 (6,23)	<b>&lt;0,01</b>
<i>E. faecalis</i>	15 (4,36)	1 (1,82)	14 (4,84)	0,48
<i>E. faecium</i>	11 (3,20)	9 (16,36)	2 (0,69)	<b>&lt;0,01</b>
Outros <sup>a</sup>	5 (1,45)	3 (5,45)	2 (0,69)	<b>0,03</b>
<i>Candida</i> spp.	24 (6,98)	0	24 (8,30)	<b>0,02</b>
<i>C. albicans</i>	6 (1,74)	0	6 (2,08)	0,60
<i>C. glabrata</i>	6 (1,74)	0	6 (2,08)	0,60
<i>C. tropicalis</i>	4 (1,16)	0	4 (1,38)	0,99
<i>C. parapsilosis</i>	4 (1,16)	0	4 (1,38)	0,99
<i>C. krusei</i>	4 (1,16)	0	4 (1,38)	0,99
<i>Streptococcus</i> spp.	23 (6,69)	1 (1,82)	22 (7,61)	0,15
<i>Streptococcus</i> do grupo viridans	16 (4,65)	1 (1,82)	15 (5,19)	0,48
<i>S. bovis</i> <sup>b</sup>	4 (1,16)	0	4 (1,38)	0,99
<i>S. anginosus</i>	4 (1,16)	0	4 (1,38)	0,99
<i>S. constellatus</i>	2 (0,58)	0	2 (0,69)	0,99
<i>S. sanguinis</i>	2 (0,58)	0	2 (0,69)	0,99
<i>S. salivarius</i>	1 (0,29)	0	1 (0,35)	0,99
Outros <sup>c</sup>	3 (0,87)	1 (1,82)	2 (0,69)	0,41
<i>S. pneumoniae</i>	4 (1,16)	0	4 (1,38)	0,99
<i>S. pyogenes</i>	1 (0,29)	0	1 (0,35)	0,99
<i>S. agalactiae</i>	2 (0,58)	0	2 (0,69)	0,99
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19 (5,52)	4 (7,27)	15 (5,19)	0,52
<i>Enterobacter</i> spp.	13 (3,78)	1 (1,82)	12 (4,15)	0,70
<i>E. cloacae</i>	10 (2,91)	1 (1,82)	9 (3,11)	0,99
<i>E. aerogenes</i> / <i>K. aerogenes</i>	1 (0,29)	0	1 (0,35)	0,99
Outros <sup>d</sup>	2 (0,58)	0	2 (0,69)	0,99
<i>Proteus</i> spp.	13 (3,78)	3 (5,45)	10 (3,46)	0,44
<i>P. mirabilis</i>	8 (2,33)	1 (1,82)	7 (2,42)	0,99
<i>P. vulgaris</i>	3 (0,87)	2 (3,64)	1 (0,35)	0,07
<i>P. penneri</i>	2 (0,58)	0	2 (0,69)	0,99
<i>Salmonella</i> spp.	9 (2,62)	1 (1,82)	8 (2,77)	0,99
<i>Staphylococcus</i> Coagulase-negativo	7 (2,03)	2 (3,64)	5 (1,73)	0,31
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6 (1,74)	1 (1,82)	5 (1,73)	0,99
<i>Morganella morganii</i>	6 (1,74)	0	6 (2,08)	0,60
Bacterióides	5 (1,45)	0	5 (1,73)	0,99
Outros <sup>e</sup>	33 (9,59)	4 (7,27)	29 (10,03)	0,70
Microorganismo MR	45 (13,08)	14 (25,45)	31 (10,73)	<b>0,01</b>

Notas. <sup>a</sup>NH: *E. gallinarum* (n: 2) e *E. avium*; TS: *E. avium* e *E. casseliflavus*; <sup>b</sup>TS: *S. bovis* (n: 4). Incluiu *Streptococcus gallolyticus* (n: 02), nome atual do *S. bovis* biotipo I; e *S. bovis* (n: 02) sem biotipo identificado; <sup>c</sup>NH: *S. viridans*; TS: *S. viridans* (n: 2); <sup>d</sup>TS: *Enterobacter* spp. (n: 2); <sup>e</sup>NH: *Listeria monocytogenes*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Providencia* sp. e bactéria anaeróbica estrita; TS: *Staphylococcus aureus* (n: 4), *S. marcescens* (n: 04), *Aeromonas hydrophila* (n: 2), *Propionibacterium acnes* (n: 2), *Citrobacter koseri* (n: 2), *Prevotella oralis* (n: 2), *Corynebacterium striatum*, *Acinetobacter xylosoxidans*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Parabacteroides distasonis*, BGN não fermentador, *Clostridium septicum*, *Citrobacter freundii*, *Mycobacterium abscessus*, *L. monocytogenes*, BGN não identificado, *Burkholderia cepacia*, *Corynebacterium* sp. e *S. paucimobilis*.

**Tabela 5.7.** (Continuação) Frequência dos 1848 microrganismos e agentes multirresistentes (MRs) isolados de 1651 episódios de infecção da corrente sanguínea nos pacientes com tumores sólidos (TSs) e neoplasias hematológicas (NHs), conforme a origem topográfica.

Variável, n (%)	Total n: 1848	Neoplasias hematológicas 696 (37,66)	Tumores sólidos 1152 (62,34)	valor de P
<b>Infecções do trato respiratório</b>	256 (27,68)	69 (31,36)	187 (26,52)	0,19
<i>Streptococcus</i> spp.	86 (33,59)	28 (40,58)	58 (31,02)	0,20
<i>S. pneumoniae</i>	75 (29,30)	26 (37,68)	49 (26,20)	0,10
Outros <sup>a</sup>	11 (4,30)	2 (2,90)	9 (4,81)	0,73
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	44 (17,19)	12 (17,39)	32 (17,11)	0,89
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	23 (8,98)	4 (5,80)	19 (10,16)	0,40
<i>Escherichia coli</i>	19 (7,42)	5 (7,25)	14 (7,49)	0,84
<i>Staphylococcus aureus</i>	17 (6,64)	3 (4,35)	14 (7,49)	0,57
<i>Proteus</i> spp.	10 (3,91)	2 (2,90)	8 (4,28)	0,99
<i>P. mirabilis</i>	8 (3,13)	2 (2,90)	6 (3,21)	0,99
<i>P. vulgaris</i>	2 (0,78)	0	2 (1,07)	0,99
<i>Serratia marcescens</i>	8 (3,13)	0	8 (4,28)	0,11
<i>Enterobacter</i> spp.	7 (2,73)	2 (2,90)	5 (2,67)	0,99
<i>E. cloacae</i>	4 (1,56)	1 (1,45)	3 (1,60)	0,99
<i>E. aerogenes/K. aerogenes</i>	2 (0,78)	1 (1,45)	1 (0,53)	0,47
<i>Staphylococcus</i> Coagulase-negativo	6 (2,34)	1 (1,45)	5 (2,67)	0,99
<i>Haemophilus influenzae</i>	5 (1,95)	3 (4,35)	2 (1,07)	0,12
<i>Acinetobacter</i> spp.	5 (1,95)	3 (4,35)	2 (1,07)	0,12
<i>A. baumannii</i>	4 (1,56)	2 (2,90)	2 (1,07)	0,29
<i>A. iwoffii</i>	1 (0,39)	1 (1,45)	0	0,27
Outros <sup>b</sup>	26 (10,16)	6 (8,70)	20 (10,70)	0,81
Microorganismo MR	50 (19,53)	12 (17,39)	38 (20,32)	0,73
<b>Infecções do trato urinário</b>	208 (22,49)	53 (24,09)	155 (21,99)	0,57
<i>Escherichia coli</i>	108 (51,92)	29 (54,72)	79 (50,97)	0,76
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	24 (11,54)	6 (11,32)	18 (11,61)	0,85
<i>Proteus</i> spp.	19 (9,13)	5 (9,43)	14 (9,03)	0,99
<i>P. mirabilis</i>	17 (8,17)	5 (9,43)	12 (7,74)	0,77
<i>P. vulgaris</i>	2 (0,96)	0	2 (1,29)	0,99
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15 (7,21)	6 (11,32)	9 (5,81)	0,22
<i>Streptococcus</i> spp.	8 (3,85)	1 (1,89)	7 (4,52)	0,68
<i>Streptococcus</i> do grupo viridans	5 (2,40)	0	5 (3,23)	0,33
<i>S. bovis</i> <sup>c</sup>	2 (0,96)	0	2 (1,29)	0,99
<i>S. anginosus</i>	1 (0,48)	0	1 (0,65)	0,99
<i>S. sanguinis</i>	1 (0,48)	0	1 (0,65)	0,99
<i>S. mitis</i>	1 (0,48)	0	1 (0,65)	0,99
<i>S. pneumoniae</i>	1 (0,48)	0	1 (0,65)	0,99
<i>S. pyogenes</i>	1 (0,48)	0	1 (0,65)	0,99
<i>S. agalactiae</i>	1 (0,48)	1 (1,89)	0,0	0,26
<i>Enterobacter</i> spp.	8 (3,85)	2 (3,77)	6 (3,87)	0,99
<i>E. cloacae</i>	5 (2,40)	1 (1,89)	4 (2,58)	0,99
<i>E. aerogenes/K. aerogenes</i>	3 (1,44)	1 (1,89)	2 (1,29)	0,99
<i>Enterococcus</i> spp.	6 (2,88)	1 (1,89)	5 (3,23)	0,99
<i>E. faecalis</i>	5 (2,40)	0	5 (3,23)	0,33
<i>E. faecium</i>	1 (0,48)	1 (1,89)	0,0	0,26
Outros <sup>d</sup>	20 (9,71)	3 (5,66)	17 (11,11)	0,38
Microorganismo MR	40 (19,23)	14 (26,42)	26 (16,77)	0,18

Notas. <sup>a</sup>NH: *Streptococcus mitis* (n: 2); TS: *S. mitis* (n: 2); *S. constellatus* (n: 3), *S. agalactiae*, *S. pyogenes*, *S. gallolyticus* e *S. viridans*; <sup>b</sup>NH: *Enterococcus faecium* (n: 2), *Citrobacter koseri*, *Aspergillus terreus*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Fusarium*; TS: *B. cepacia* (3), *Bacteroides fragilis* (n: 2), *P. stuartii* (n: 2), *M. morgani* (n: 2), *Shigella* spp., *S. maltophilia*, *Salmonella* spp., *C. albicans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Rhodococcus* spp., *Aerococcus viridans*, *Providencia* sp., *E. faecalis*, *Bacillus* ssp. e *Propionibacterium acnes*; <sup>c</sup>TS: *S. gallolyticus*, nome atual do *S. bovis* biotipo I, e *S. bovis* sem biotipo identificado; <sup>d</sup>NH: *M. morgani*, *S. haemolyticus* e *C. freundii*; TS: *M. morgani* (n: 3), *S. marcescens* (2), *A. baumannii* (2), *S. haemolyticus*, *C. freundii*, *Rhodococcus* spp., *S. hominis*, *S. aureus*, *C. albicans*, *P. stuartii*, *Corynebacterium* spp., *S. paucimobilis* e *B. cepacia*.

**Tabela 5.7.** (Continuação) Frequência dos 1848 microrganismos e agentes multirresistentes (MRs) isolados de 1651 episódios de infecção da corrente sanguínea nos pacientes com tumores sólidos (TS) e neoplasias hematológicas (NH), conforme a origem topográfica.

Variável, n (%)	Total n: 1848	Neoplasias hematológicas 696 (37,66)	Tumores sólidos 1152 (62,34)	valor de P
<b>Infecções de partes-moles</b>	104 (11,24)	39 (17,73)	65 (9,22)	<b>&lt;0,01</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	26 (25,00)	10 (25,64)	16 (24,62)	0,91
<i>Streptococcus</i> spp.	14 (13,46)	1 (2,56)	13 (20,00)	<b>0,03</b>
<i>S. pyogenes</i>	8 (7,69)	1 (2,56)	7 (10,77)	0,25
Outros <sup>a</sup>	6 (5,77)	0	6 (9,23)	0,08
<i>Escherichia coli</i>	11 (10,58)	5 (12,82)	6 (9,23)	0,74
<i>Staphylococcus</i> Coagulase-negativo	9 (8,65)	2 (5,13)	7 (10,77)	0,48
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8 (7,69)	7 (17,95)	1 (1,54)	<b>&lt;0,01</b>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (5,77)	2 (5,13)	4 (6,15)	0,99
<i>Enterococcus</i> spp.	5 (4,81)	1 (2,56)	4 (6,15)	0,65
<i>Proteus mirabilis</i>	5 (4,81)	1 (2,56)	4 (6,15)	0,65
Outros <sup>b</sup>	20 (19,23)	10 (25,64)	10 (15,38)	0,30
Microrganismo MR	21 (20,19)	11 (28,21)	10 (15,38)	0,19
<b>Infecções do SNC</b>	8 (0,86)	2 (0,91)	6 (0,85)	0,99
<i>Streptococcus</i> spp.	3 (37,50)	1 (50,00)	2 (33,33)	0,99
<i>S. pneumoniae</i>	2 (25,00)	1 (50,00)	1 (16,67)	0,46
<i>S. pyogenes</i>	1 (12,50)	0	1 (16,67)	0,99
<i>Criptococcus</i> spp.	1 (12,50)	0	1 (16,67)	0,99
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (12,50)	0	1 (16,67)	0,99
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (12,50)	1 (50,00)	0	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (12,50)	0	1 (16,67)	0,99
<i>Staphylococcus</i> Coagulase-negativo	1 (12,50)	0	1 (16,67)	0,99
Microrganismo MR	2 (25,00)	0	2 (33,33)	0,99
<b>Outras infecções<sup>c</sup></b>	5 (0,54)	2 (0,91)	3 (0,43)	0,34
<i>Escherichia coli</i>	2 (40,00)	0	2 (66,67)	0,40
<i>Streptococcus</i> spp.	2 (40,00)	1 (50,00)	1 (33,33)	0,99
<i>S. pneumoniae</i>	1 (20,00)	0	1 (33,33)	0,99
<i>S. agalactiae</i>	1 (20,00)	1 (50,00)	0	0,40
<i>Staphylococcus</i> Coagulase-negativo	1 (20,00)	1 (50,00)	0	0,40
Microrganismo MR	1 (20,00)	0	1 (33,33)	0,99
<b>ICS Primária</b>	923 (49,95)	476 (68,39)	447 (38,80)	<b>&lt;0,01</b>
<b>ICS indefinida</b>	325 (35,21)	128 (26,89)	197 (44,07)	<b>&lt;0,01</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	58 (17,85)	35 (27,34)	23 (11,68)	<b>&lt;0,01</b>
<i>Escherichia coli</i>	45 (13,85)	13 (10,16)	32 (16,24)	0,17
<i>Staphylococcus aureus</i>	33 (10,15)	9 (7,03)	24 (12,18)	0,19
<i>Staphylococcus</i> Coagulase-negativo	35 (10,77)	6 (4,69)	29 (14,72)	<b>0,01</b>
<i>S. epidermidis</i>	16 (4,92)	4 (3,13)	12 (6,09)	0,35
<i>S. capitis</i>	8 (2,46)	0	8 (4,06)	<b>0,02</b>
Outros <sup>d</sup>	11 (3,38)	2 (1,56)	9 (4,57%)	0,21

Notas. <sup>a</sup>TS: *Streptococcus agalactiae* (n: 2), *Streptococcus* do grupo viridans, *Streptococcus* do grupo A, *Streptococcus* do grupo G e *S. pneumoniae* <sup>b</sup>NH: *Acinetobacter baumannii* (n: 2), *Enterobacter cloacae*, *E. aerogenes*/*Klebsiella aerogenes*, *Morganella morganii*, *Corynebacterium* sp., *Corynebacterium afermentans*, *Corynebacterium amycolatum*, *Bacteroides fragilis* e *Serratia marcescens*; TS: *A. baumannii* (n: 2), *M. morganii* (n: 2), *Propionibacterium acnes*, *E. cloacae*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Corynebacterium* sp., *Chryseobacterium indologenes* e *Serratia marcescens*; <sup>c</sup>Outros focos de infecção secundária: aparelho reprodutor feminino (NH: 1; TS: 2), faringe (TS: 1) e cavidade oral (NH: 1); <sup>d</sup>NH: *Staphylococcus coagulase negativo* e *S. warneri*; TS: *S. hominis* (4), *S. haemolyticus* (3), *S. lugdunensis* e *S. saprophyticus*.

**Tabela 5.7.** (Continuação) Frequência dos 1848 microrganismos e agentes multirresistentes (MRs) isolados de 1651 episódios de infecção da corrente sanguínea nos pacientes com tumores sólidos (TSs) e neoplasias hematológicas (NHs), conforme a origem topográfica.

Variável, n (%)	Total n: 1848	Neoplasias hematológicas 696 (37,66)	Tumores sólidos 1152 (62,34)	valor de P
<i>Streptococcus</i> spp.	28 (8,62)	9 (7,03)	19 (9,64)	0,54
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10 (3,08)	2 (1,56)	8 (4,06)	0,33
Outros <sup>a</sup>	18 (5,54)	7 (5,47)	11 (5,58)	0,84
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	27 (8,31)	9 (7,03)	18 (9,14)	0,64
<i>Candida</i> spp.	18 (5,54)	11 (8,59)	7 (3,55)	0,09
<i>C. albicans</i>	5 (1,54)	3 (2,34)	2 (1,02)	0,39
<i>C. parapsilosis</i>	9 (2,77)	6 (4,69)	3 (1,52)	0,16
Outros <sup>b</sup>	4 (1,25)	2 (1,57)	2 (1,03)	0,65
<i>Enterococcus</i> spp.	17 (5,23)	8 (6,25)	9 (4,57)	0,68
<i>Enterococcus faecalis</i>	11 (3,38)	4 (3,13)	7 (3,55)	0,99
Outros <sup>c</sup>	6 (1,85)	4 (3,13)	2 (1,02)	0,22
<i>Enterobacter</i> spp.	10 (3,08)	3 (2,34)	7 (3,55)	0,75
<i>E. cloacae</i>	7 (2,15)	3 (2,34)	4 (2,03)	0,99
<i>E. aerogenes</i> / <i>K.aerogenes</i>	1 (0,31)	0	1 (0,51)	0,99
Outros <sup>d</sup>	2 (0,62)	0	2 (1,02)	0,52
<i>Acinetobacter baumannii</i>	8 (2,46)	7 (5,47)	1 (0,51)	<b>0,01</b>
<i>Fusarium</i> spp.	6 (1,85)	5 (3,91)	1 (0,51)	<b>0,04</b>
Outros <sup>e</sup>	40 (12,31)	13 (10,16)	27 (13,71)	0,44
Microrganismo MR	26 (8,00)	17 (13,28)	9 (4,57)	<b>0,01</b>
<b>CVC-CP</b>	273 (29,58)	102 (21,43)	171 (38,26)	<b>&lt;0,01</b>
<b>CVC</b>	209 (22,64)	87 (18,28)	122 (27,29)	<b>&lt;0,01</b>
<i>Staphylococcus</i> Coagulase-negativo	56 (26,79)	14 (16,09)	42 (34,43)	<b>&lt;0,01</b>
<i>S. epidermidis</i>	33 (15,79)	4 (4,60)	29 (23,77)	<b>&lt;0,01</b>
<i>S. haemolyticus</i>	11 (5,26)	5 (5,75)	6 (4,92)	0,99
<i>S. hominis</i>	8 (3,83)	4 (4,60)	4 (3,28)	0,72
<i>S. capitis</i>	3 (1,44)	1 (1,15)	2 (1,64)	0,99
<i>S. lugdunensis</i>	1 (0,48)	0	1 (0,82)	0,99
<i>Candida</i> spp.	25 (11,96)	8 (9,20)	17 (13,93)	0,41
<i>C. tropicalis</i>	11 (5,26)	3 (3,45)	8 (6,56)	0,50
<i>C. parapsilosis</i>	6 (2,87)	2 (2,30)	4 (3,28)	0,99
<i>C. albicans</i>	5 (2,39)	2 (2,30)	3 (2,46)	0,99
Outros <sup>f</sup>	3 (1,44)	1 (1,15)	2 (1,64)	0,99
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19 (9,09)	13 (14,94)	6 (4,92)	<b>0,03</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17 (8,13)	10 (11,49)	7 (5,74)	0,21
<i>Staphylococcus aureus</i>	16 (7,66)	4 (4,60)	12 (9,84)	0,25
<i>Enterococcus</i> spp.	15 (7,18)	5 (5,75)	10 (8,20)	0,69
<i>E. faecalis</i>	10 (4,78)	2 (2,30)	8 (6,56)	0,20
Outros <sup>g</sup>	5 (2,39)	3 (3,45)	2 (1,64)	0,65
<i>Escherichia coli</i>	13 (6,22)	6 (6,90)	7 (5,74)	0,96
<i>Serratia marcescens</i>	11 (5,26)	4 (4,60)	7 (5,74)	0,77
<i>Acinetobacter baumannii</i>	10 (4,78)	6 (6,90)	4 (3,28)	0,33
Outros <sup>h</sup>	27 (12,92)	17 (19,54)	10 (8,20)	<b>0,03</b>
Microrganismo MR	36 (17,22)	23 (26,44)	13 (10,66)	<b>0,01</b>

Notas. <sup>a</sup>NH: *Streptococcus* do grupo viridans, *Streptococcus* do grupo C, *S. gallolyticus*, *S. salivarius*, *S. pyogenes*, *S. sanguinis* e *S. agalactiae*; TS: *S. mitis* (n: 2), *S. agalactiae* (n: 2), *S. bovis*, *S. anginosus* (n: 2), *S. pyogenes*, *Streptococcus* do grupo C, *Streptococcus* do grupo viridans, e *S. gallolyticus*; <sup>b</sup>NH: *Candida tropicalis* e *C. krusei*; TS: *C. glabrata* e *C. famata*; <sup>c</sup>NH: *Enterococcus durans*, *E. faecium*, *Enterococcus* spp., *E. gallinarum*; TS: *E. faecium* e *E. avium*; <sup>d</sup>TS: *Enterobacter* spp. (n: 2); <sup>e</sup>NH: *Cryptococcus* spp. (n: 3), *Corynebacterium* sp., *Arthrobacter* sp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Micrococcus* sp., *C.freundii*, *S. paucimobilis*, *Methylobacterium mesophilicum*, *Proteus vulgaris*, *P. fluorescens* e *Thichosporon asahii*; TS: *Morganella morganii* (n: 4), *P. mirabilis* (n: 3), *Citrobacter koseri* (n: 2), *Rhodococcus* spp. (n: 2), *P. fluorescens*, *S. paucimobilis*, *Burkholderia cepacia*, *Ochrobactrum anthropi*, *Delftia acidovorans*, *Peptoniphilus asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus*

*anaerobius*, *S. marcescens*, *kocuria kristinae*, *Propionibacterium acnes*, *Trichoderma* sp., *Haemophilus influenzae*, *Bacillus* sp., *K. oxytoca*, *Pseudomonas stutzeri* e Bacilo Gram-negativo fermentador da glicose; <sup>f</sup>NH: *C. krusei*; TS: *C. dubliniensis* e *C. glabrata*; <sup>g</sup>NH: *E. faecium* (n: 2) e *E. casseliflavus*; TS: *E. durans* e *E. faecium*; <sup>h</sup>NH: *S. maltophilia* (n: 2), *Proteus mirabilis* (n: 2), *Sphingomonas paucimobilis*, *Corynebacterium* sp., *Klebsiella oxytoca*, *Streptococcus viridans*, *Arthrobacter* sp., *Rhodotorula* sp., *Citrobacter* sp., *Morganella morganii*, *C. amalonaticus*, *E. cloacae*, *B. cepacia*, *Thichosporon asahii* e *Microbacterium* sp; TS: *Proteus mirabilis*, *Chryseobacterium gleum*, *E. cloacae*, *B. cepacia*, *Enterobacter* sp., *S. maltophilia*, *S. parasanguinis*, *Corynebacterium amycolatum*, *Streptococcus* beta hemolítico e *S. pyogenes*. CVC-CP: cateter venoso central de curta permanência; CVC: cateter venoso central.

**Tabela 5.7.** (Continuação) Frequência dos 1848 microrganismos e agentes multirresistentes (MRs) isolados de 1651 episódios de infecção da corrente sanguínea nos pacientes com tumores sólidos (TSs) e neoplasias hematológicas (NHs), conforme a origem topográfica.

Variável, n (%)	Total n: 1848	Neoplasias hematológicas 696 (37,66)	Tumores sólidos 1152 (62,34)	valor de P
<b>Cateter de hemodiálise</b>	47 (5,09)	12 (2,52)	35 (7,83)	<b>&lt;0,01</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (17,02)	2 (16,67)	6 (17,14)	0,99
<i>Staphylococcus</i> Coagulase-negativo	8 (17,02)	1 (8,33)	7 (20,00)	0,66
<i>S. epidermidis</i>	5 (10,64)	1 (8,33)	4 (11,43)	0,99
<i>S. haemolyticus</i>	3 (6,38)	0	3 (8,57)	0,56
<i>Enterobacter</i> spp.	6 (12,77)	2 (16,67)	4 (11,43)	0,64
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (12,77)	3 (25,00)	3 (8,57)	0,16
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5 (10,64)	2 (16,67)	3 (8,57)	0,59
Outros <sup>a</sup>	14 (29,79)	2 (16,67)	12 (34,29)	0,30
Microrganismo MR	10 (21,28)	4 (33,33)	6 (17,14)	0,25
<b>Cateter venoso central de inserção periférica (CCIP)</b>	17 (1,84)	3 (0,63)	14 (3,13)	<b>0,01</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	7 (41,18)	2 (66,67)	5 (35,71)	0,54
Outros <sup>b</sup>	10 (58,82)	1 (33,33)	9 (64,29)	0,54
Microrganismo MR	3 (17,65)	2 (66,67)	1 (7,14)	0,06
<b>Cateter venoso periférico</b>	3 (0,33)	2 (0,42)	1 (0,22)	0,99
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (66,67)	2 (100)	0	0,33
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (33,33)	0	1 (100)	0,33
Microrganismo MR	1 (33,33)	1 (50,00)	0	0,99
<b>Fístula arteriovenosa</b>	1 (0,11)	0	1 (2,22)	0,48
<i>Burkholderia cepacia</i>	1 (100)	0	1 (100)	NA
Microrganismo MR	0	0	0	NA
<b>CVC-LP</b>	213 (23,08)	163 (34,24)	50 (11,19)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Semi-implantado (SI)</b>	142 (15,38)	137 (28,78)	5 (1,12)	<b>&lt;0,01</b>
<i>Staphylococcus</i> Coagulase-negativo	39 (27,46)	39 (28,47)	0	0,32
<i>S. epidermidis</i>	20 (14,08)	20 (14,60)	0	0,99
<i>S. haemolyticus</i>	9 (6,34)	9 (6,57)	0	0,99
<i>S. hominis</i>	6 (4,23)	6 (4,38)	0	0,99
Outros <sup>c</sup>	4 (4,82)	4 (2,92)	0	0,99
<i>Candida</i> spp.	18 (12,68)	16 (11,68)	2 (40,00)	0,12
<i>C. tropicalis</i>	7 (4,93)	7 (5,11)	0	0,99
<i>C. parapsilosis</i>	6 (4,23)	5 (3,65)	1 (20,00)	0,20
Outros <sup>d</sup>	5 (3,52)	4 (2,92)	1 (20,00)	0,17
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13 (9,15)	12 (8,76)	1 (20,00)	0,39
<i>Pseudomonas</i> spp.	12 (8,45)	12 (8,76)	0	0,99
<i>P. aeruginosa</i>	8 (5,63)	8 (5,84)	0	0,99
Outros <sup>e</sup>	4 (4,82)	4 (2,92)	0	0,99
<i>Staphylococcus aureus</i>	9 (6,34)	8 (5,84)	1 (20,00)	0,28
<i>Escherichia coli</i>	8 (5,63)	8 (5,84)	0	0,99
<i>Serratia marcescens</i>	6 (4,23)	6 (4,38)	0	0,99
<i>Enterobacter cloacae</i>	5 (3,52)	5 (3,65)	0	0,99
Outros <sup>f</sup>	32 (22,54)	31 (22,63)	1 (20,00)	0,99
Microrganismo MR	23 (16,20)	0	23 (16,79)	0,99

Notas. <sup>a</sup>NH: *Escherichia coli* (n: 2); TS: *Proteus mirabilis* (n: 2), *Candida parapsilosis* (n: 2), *C. tropicalis*, *C. albicans*, *Citrobacter youngae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Serratia marcescens*, *Pantoea* sp., *S. maltophilia*

e *Enterococcus durans*; <sup>b</sup>NH: *Pseudomonas aeruginosa*; TS: *E. faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *P. aeruginosa*, *Corynebacterium* sp., *Staphylococcus haemolyticus*, *E. faecalis* e *C. parapsilosis*; <sup>d</sup>NH: *C. krusei*, *C. dubliniensis*, *C. guilliermondii* e *Candida* sp.; TS: *C. albicans*; <sup>e</sup>NH: *P. fluorescens* (n: 3) e *P. stutzeri*; <sup>f</sup>NH: *Stenotrophomonas maltophilia* (n: 4), *Acinetobacter baumannii* (n: 2), *Pantoea* spp. (n: 2), *Corynebacterium* spp. (n: 2), *Bacillus* spp. (n: 2) *Streptococcus mitis* (n: 2), *Proteus mirabilis*, *Micrococcus* sp., *Comamonas testosteroni*, *Enterococcus faecium*, *E. faecalis*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Serratia liquefaciens*, *Klebsiella oxytoca*, *Kodamaea ohmeri*, *Thichosporon asahii* (n: 2), *Acinetobacter iwoffii*, *Burkholderia cepacia*, *Cronobacter sakazakii*, *Corynebacterium* spp. (n: 2), *Citrobacter freundii*; TS: *Bacillus* sp.; CVC-LP: cateter venosos central de longa permanência; NA: não se aplica

**Tabela 5.7.** (Continuação) Frequência dos 1848 microrganismos e agentes multirresistentes (MRs) isolados de 1651 episódios de infecção da corrente sanguínea nos pacientes com tumores sólidos (TS) e neoplasias hematológicas (NH), conforme a origem topográfica.

Variável, n (%)	Total n: 1848	Neoplasias hematológicas 696 (37,66)	Tumores sólidos 1152 (62,34)	valor de P
<b>Totalmente implantado (TI)</b>	71 (7,69)	26 (5,46)	45 (10,07)	<b>0,01</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	20 (28,17)	6 (23,08)	14 (31,11)	0,65
<i>Escherichia coli</i>	9 (12,68)	5 (19,23)	4 (8,89)	0,27
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7 (9,86)	3 (11,54)	4 (8,89)	0,70
<i>Staphylococcus</i> Coagulase-negativo	7 (9,86)	5 (19,23)	2 (4,44)	0,09
<i>S. epidermidis</i>	2 (2,82)	2 (7,69)	0	0,13
<i>S. haemolyticus</i>	4 (5,63)	3 (11,54)	1 (2,22)	0,13
<i>S. hominis</i>	1 (1,41)	0	1 (2,22)	0,99
<i>Enterobacter cloacae</i>	3 (4,23)	0	3 (6,67)	0,29
Outros <sup>a</sup>	25 (35,21)	7 (26,92)	18 (40,00)	0,39
Microrganismo MR	9 (12,68)	3 (11,54)	6 (13,33)	0,99
<b>ICS associado ao dano de barreira mucosa</b>	95 (10,19)	74 (15,55)	21 (4,70)	<b>&lt;0,01</b>
<i>Escherichia coli</i>	33 (34,74)	25 (33,78)	8 (38,10)	0,92
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	25 (26,32)	21 (28,38)	4 (19,05)	0,56
<i>Streptococcus</i> spp.	9 (9,47)	6 (8,11)	3 (14,29)	0,41
<i>Streptococcus</i> do grupo viridans	9 (9,47)	6 (8,11)	3 (14,29)	0,41
<i>S. mitis</i>	6 (6,32)	5 (6,76)	1 (4,76)	0,99
<i>S. viridans</i>	2 (2,11)	1 (1,35%)	1 (4,76)	0,40
<i>S. anginosus</i>	1 (1,05)	0	1 (4,76)	0,22
<i>Enterococcus</i> spp.	7 (7,37)	7 (9,46)	0	0,34
<i>E. faecium</i>	5 (5,26)	5 (6,76)	0	0,58
<i>E. durans</i>	1 (1,05)	1 (1,35)	0	0,99
<i>E. gallinarum</i>	1 (1,05)	1 (1,35)	0	0,99
Outros <sup>b</sup>	21 (22,11)	15 (20,27)	6 (28,57)	0,61
Microrganismo MR	25 (26,32)	22 (29,73)	3 (14,29)	0,26
<b>Outras fontes de ICS<sup>c</sup></b>	7 (0,76)	3 (0,63)	4 (0,89)	0,72
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (14,29)	0	1 (25,00)	0,99
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (14,29)	1 (33,33)	0	0,43
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (14,29)	1 (33,33)	0	0,43
<i>Providencia</i> spp.	1 (14,29)	0	1 (25,00)	0,99
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (14,29)	0	1 (25,00)	0,99
<i>Escherichia coli</i>	1 (14,29)	1 (33,33)	0	0,43
<i>Citrobacter farmeri</i>	1 (14,29)	0	1 (25,00)	0,99
Microrganismo MR	1 (14,29)	0	1 (25,00)	0,99
<b>Endocardite</b>	6 (0,65)	4 (0,84)	2 (0,45)	0,69
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2 (33,33)	2 (50,00)	0	0,47
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (16,67)	0	1 (50,00)	0,33
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (16,67)	0	1 (50,00)	0,33
<i>Candida parapsilosis</i>	1 (16,67)	1 (25,00)	0	0,99
<i>Enterococcus gallinarum</i>	1 (16,67)	1 (25,00)	0	0,99
Microrganismo MR	0	0	0	NA

Notas. <sup>a</sup>NH: *Serratia marcescens* (n: 2), *Ralstonia pickettii*, *Streptococcus mitis*, *E. faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* e Bacilo Gram-negativo não identificado; TS: *P. aeruginosa* (n: 3), *S. maltophilia* (n: 3), *A. baumannii*

(n: 2), *R. pickettii*, *Candida tropicalis*, *Pantoea* sp., *S. pneumoniae*, *Streptococcus gallolyticus*, *Proteus mirabilis*, *E. faecalis*, *Serratia marcescens*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Raoultella planticola*; <sup>b</sup>NH: *Morganella morganii* (n: 4), *C. tropicalis* (n: 2), *S. marcescens* (n: 2), *Enterobacter cloacae* (n: 2), *P. aeruginosa* (n: 2), *S. paucimobilis*, *Proteus penneri* e *Staphylococcus haemolyticus*; TS: *S. marcescens* (n: 2), *C. tropicalis* (n: 2), *Aeromonas sobria* e *Citrobacter freundii*; <sup>c</sup>Outras fontes de ICS: flebite (NH: 1; TS: 2), hemoderivado (NH: 1; TS: 1) e nutrição parenteral (NH: 1; TS: 1); NA: não se aplica.

### ***Perfil microbiológico dos 1651 episódios de ICS nos primeiros episódios e episódios subsequentes***

O perfil microbiológico dos primeiros episódios e dos episódios subsequentes foram semelhantes. Os BGNs predominaram (58,63% vs. 59,94%) nas duas categorias de episódios, seguindo após com os CGPs (35,64% vs. 30,84%) e fungos (5,66% vs. 9,22%). Dados detalhados **Tabela 5.8**.

#### *Primeiro episódio*

No primeiro episódio de ICS o tipo de bactéria mais relevante foi o CGP. O gênero *Streptococcus* spp. foi significativo nos primeiros episódios de ICS (10,86% vs. 6,05%;  $P = 0,01$ ), principalmente *S. pneumoniae* (5,80% vs. 2,59%;  $P = 0,02$ ). Não foi encontrado a associação com os BGNs, fungos e MRs. Dados detalhados na **Tabela 5.8**.

#### *Episódios subsequentes*

Dos 1651 episódios de ICS, os episódios subsequentes contribuíram com 18,78% (n: 347) dos microrganismos isolados. Dos BGNs, o gênero *Proteus* spp. foi mais frequente nos episódios subsequentes (5,48% vs. 2,66%;  $P = 0,01$ ), principalmente a espécie *P. mirabilis* (4,32%; vs. 2,20%  $P = 0,04$ ), além dessa bactéria, foi detectado também *Bacteroides fragilis* (1,15% vs. 0,15%;  $P = 0,03$ ). Entre os CGPs, *Enterococcus* spp. foi relevante nos episódios subsequentes (8,07% vs. 4,26%;  $P = 0,01$ ), principalmente a espécie *E. faecalis* (4,90% vs. 2,27%;  $P = 0,01$ ). Em relação as fungemias (9,22% vs. 5,66%;  $P = 0,02$ ), foi significativamente mais frequente nos episódios de ICS subsequentes.

Os episódios subsequentes de ICS estiveram associados a maior frequência de episódios por MRs. Esses microrganismos foram responsáveis por 22,77% das ICS subsequentes, entre eles podemos destacar as *Enterobacteriaceae* resistente aos carbapenêmicos (6,63% vs. 2,60%  $P < 0,01$ ) e *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos (2,59% vs. 0,87%;  $P = 0,01$ ). Dados detalhados na **Tabela 5.8**.

**Tabela 5.8.** Frequência dos 1848 microrganismos e agentes multirresistentes isolados nos primeiros episódios (PE) e episódios subsequentes (ES) ocorridos nos pacientes com tumores sólidos (TSs) e neoplasias hematológicas (NHs).

Variável, n (%)	Total n: 1848	Primeiro episódio n: 1501 (81,22)	Episódios subsequentes n: 347 (18,78)	valor de P
<b>Gram-negativo</b>	1088 (58,87)	880 (58,63)	208 (59,94)	0,69
<i>Escherichia coli</i>	351 (18,99)	297 (19,79)	54 (15,56)	0,08
<i>Klebsiella</i> spp.	212 (11,47)	164 (10,93)	48 (13,83)	0,15
<i>K. pneumoniae</i>	207 (11,20)	161 (10,73)	46 (13,26)	0,21
<i>K. oxytoca</i>	5 (0,27)	3 (0,20)	2 (0,58)	0,24
<i>Pseudomonas</i> spp.	185 (10,01)	152 (10,13)	33 (9,51)	0,81
<i>P. aeruginosa</i>	178 (9,63)	146 (9,73)	32 (9,22)	0,85
<i>P. fluorescens</i>	5 (0,27)	5 (0,33)	0	0,59
<i>P. stutzeri</i>	2 (0,11)	1 (0,07)	1 (0,29)	0,34
<i>Enterobacter</i> spp.	61 (3,30)	50 (3,33)	11 (3,17)	0,99
<i>E. cloacae</i>	45 (2,44)	35 (2,33)	10 (2,88)	0,69
<i>E. aerogenes/K. aerogenes</i>	9 (0,49)	8 (0,53)	1 (0,29)	0,99
Outros <sup>a</sup>	7 (0,38)	7 (0,47)	0	0,36
<i>Proteus</i> spp.	59 (3,19)	40 (2,66)	19 (5,48)	<b>0,01</b>
<i>P. mirabilis</i>	48 (2,60)	33 (2,20)	15 (4,32)	0,04
<i>P. vulgaris</i>	8 (0,43)	5 (0,33)	3 (0,86)	0,18
<i>P. penneri</i>	3 (0,16)	2 (0,13)	1 (0,29)	0,46
<i>Acinetobacter</i> spp.	46 (2,49)	34 (2,27)	12 (3,46)	0,27
<i>A. baumannii</i>	43 (2,33)	31 (2,07)	12 (3,46)	0,18
<i>A. iwoffii</i>	2 (0,11)	2 (0,13)	0	0,99
<i>A. xylosoxidans</i>	1 (0,05)	1 (0,07)	0	0,99
<i>Serratia marcescens</i>	42 (2,27)	36 (2,40)	6 (1,73)	0,58
<i>Morganella morganii</i>	24 (1,30)	21 (1,40)	3 (0,86)	0,60
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	16 (0,87)	12 (0,80)	4 (1,15)	0,52
<i>Citrobacter</i> spp.	15 (0,81)	12 (0,80)	3 (0,86)	0,99
<i>C. freundii</i>	6 (0,32)	4 (0,27)	2 (0,58)	0,32
<i>C. koseri</i>	5 (0,27)	5 (0,33)	0	0,59
Outros <sup>b</sup>	4 (0,22)	3 (0,20)	1 (0,29)	0,57
<i>Burkholderia cepacia</i>	10 (0,54)	8 (0,53)	2 (0,58)	0,99
<i>Salmonella</i> spp.	10 (0,54)	10 (0,67)	0	0,22
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	9 (0,49)	8 (0,53)	1 (0,29)	0,99
<i>Bacteróides fragilis</i>	7 (0,38)	3 (0,20)	4 (1,15)	<b>0,03</b>
<i>Haemophilus influenzae</i>	6 (0,32)	6 (0,40)	0	0,60
<i>Providencia</i> spp.	6 (0,32)	4 (0,27)	2 (0,58)	0,32
Outros <sup>c</sup>	29 (1,57%)	23 (1,53)	6 (1,73)	0,98
<b>Gram-positivo</b>	642 (34,74)	535 (35,64)	107 (30,84)	0,10
<i>Streptococcus</i> spp.	184 (9,96)	163 (10,86)	21 (6,05)	<b>0,01</b>
<i>S. pneumoniae</i>	96 (5,19)	87 (5,80)	9 (2,59)	<b>0,02</b>
<i>Streptococcus</i> do grupo viridans	57 (3,08)	49 (3,26)	8 (2,31)	0,45
<i>S. mitis</i>	16 (0,87)	11 (0,73)	5 (1,44)	0,20
<i>S. bovis</i> <sup>d</sup>	11 (0,60)	11 (0,73)	0	0,24
<i>S. anginosus</i>	8 (0,43)	8 (0,53)	0	0,37
<i>S. constellatus</i>	5 (0,27)	5 (0,33)	0	0,59
<i>S. sanguinis</i>	4 (0,22)	3 (0,20)	1 (0,29)	0,57
<i>S. salivarius</i>	2 (0,11)	2 (0,13)	0	0,99
<i>S. parasanguinis</i>	1 (0,05)	1 (0,07)	0	0,99
Outros <sup>e</sup>	10 (0,54)	8 (0,53)	2 (0,58)	0,99

Notas. <sup>a</sup>PE: *Enterobacter* spp.; <sup>b</sup>PE: *Citrobacter youngae*, *C. farmeri* e *Citrobacter* sp.; ES: *C. amalonaticus*; <sup>c</sup>PE: *Pantoea* spp. (n: 2), *Prevotella oralis* (n:2), *Shigella* spp., *Ralstonia pickettii*, *Chryseobacterium gleum*, *Aeromonas sobria*, *Aeromonas hydrophila*, *Achromobacter xylosoxidans*, Bacilo Gram-negativo fermentador de glicose, *Ochrobactrum anthropi*, *Delftia acidovorans*, *Parabacteroides distasonis*, Bacilo Gram-negativo não fermentador, *Methylobacterium mesophilicum*, *A. hydrophila*, *Bacteroides ovatus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Chryseobacterium indologenes*, BGN não identificado, *Cronobacter sakazakii* e *Raoultella planticola*; ES: *Pantoea* spp. (n: 2), *Comamonas testosteroni*, *Serratia liquefaciens*, *Ralstonia pickettii* e BGN não identificado; <sup>d</sup>PE: *Streptococcus. gallolyticus* (n: 6), nome atual do *S. bovis* biotipo I; *S. infantarius* (n: 01), nome atual do *S. bovis* biotipo II; e *S. bovis* (n: 04) sem biotipo identificado; <sup>e</sup>PE: *Streptococcus* do grupo viridans (n: 7) e *Streptococcus* alfa hemolítico; ES: *Streptococcus* do grupo viridans (n: 2).

**Tabela 5.8.** (Continuação) Frequência dos 1848 microrganismos e agentes multirresistentes (MRs) isolados nos primeiros episódios (PE) e episódios subsequentes (ES) ocorridos nos pacientes com tumores sólidos (TS) e neoplasias hematológicas (NH).

Variável, n (%)	Total n: 1848	Primeiro episódio n: 1501 (81,22)	Episódios subsequentes n: 347 (18,78)	valor de P
<i>S. pyogenes</i>	16 (0,87)	14 (0,93)	2 (0,58)	0,75
<i>S. agalactiae</i>	10 (0,54)	9 (0,60)	1 (0,29)	0,70
Outros <sup>a</sup>	5 (0,27)	4 (0,27)	1 (0,29)	0,99
<i>Staphylococcus</i> Coagulase-negativo	178 (9,63)	139 (9,26)	39 (11,24)	0,31
<i>S. epidermidis</i>	96 (5,19)	75 (5,00)	21 (6,05)	0,51
<i>S. haemolyticus</i>	38 (2,06)	32 (2,13)	6 (1,73)	0,79
<i>S. hominis</i>	21 (1,14)	15 (1,00)	6 (1,73)	0,26
<i>S. capitis</i>	14 (0,76)	10 (0,67)	4 (1,15)	0,31
Outros <sup>b</sup>	9 (0,49)	7 (0,47)	2 (0,58)	0,68
<i>Staphylococcus aureus</i>	146 (7,90)	130 (8,66)	16 (4,61)	0,16
<i>Enterococcus</i> spp.	92 (4,98)	64 (4,26)	28 (8,07)	<b>0,01</b>
<i>E. faecalis</i>	51 (2,76)	34 (2,27)	17 (4,90)	<b>0,01</b>
<i>E. faecium</i>	26 (1,41)	20 (1,33)	6 (1,73)	0,61
<i>E. gallinarum</i>	5 (0,27)	3 (0,20)	2 (0,58)	0,24
Outros <sup>c</sup>	10 (0,54)	7 (0,47)	3 (0,86)	0,41
<i>Bacillus</i> spp.	5 (0,27)	5 (0,33)	0	0,59
<i>Corynebacterium</i> spp.	15 (0,81)	12 (0,80)	3 (0,86)	0,99
<i>Propionibacterium acnes</i>	5 (0,27)	5 (0,33)	0	0,59
Outros <sup>d</sup>	17 (0,92)	17 (1,13)	0	0,06
<b>Fungos</b>	117 (6,33)	85 (5,66)	32 (9,22)	<b>0,02</b>
Leveduras	108 (5,84)	80 (5,33)	28 (8,07)	0,07
<i>Candida</i> spp.	98 (5,30)	73 (4,86)	25 (7,20)	0,11
<i>C. tropicalis</i>	29 (1,57)	22 (1,47)	7 (2,02)	0,61
<i>C. parapsilosis</i>	29 (1,57)	19 (1,27)	10 (2,88)	0,05
<i>C. albicans</i>	20 (1,08)	15 (1,00)	5 (1,44)	0,56
<i>C. glabrata</i>	8 (0,43)	8 (0,53)	0	0,37
<i>C. krusei</i>	7 (0,38)	5 (0,33)	2 (0,58)	0,62
Outros <sup>e</sup>	5 (0,27)	4 (0,27)	1 (0,29)	0,99
Outras leveduras	10 (0,54)	7 (0,47)	3 (0,86)	0,41
Filamentosos	9 (0,49)	5 (0,33)	4 (1,15)	0,07
<i>Fusarium</i> spp.	7 (0,38)	4 (0,27)	3 (0,86)	0,13
Outros <sup>f</sup>	2 (0,11)	1 (0,07)	1 (0,29)	0,34
<b>Bactéria não identificada</b>	1 (0,05)	1 (0,07)	0	0,99
<b>Microorganismo multirresistente (MR)</b>	293 (15,85)	214 (14,26)	79 (22,77)	<b>&lt;0,01</b>
Gram-negativo MR	221 (11,96)	156 (10,39)	65 (18,73)	<b>&lt;0,01</b>
<i>Enterobacteriaceae</i> resistente à cefalosporina <sup>g</sup>	87 (4,71)	67 (4,46)	20 (5,76)	0,37
<i>Enterobacteriaceae</i> resistente aos carbapenêmicos	62 (3,35)	39 (2,60)	23 (6,63)	<b>&lt;0,01</b>
<i>Enterobacteriaceae</i> resistentes à cefoxitina	18 (0,97)	14 (0,93)	4 (1,15)	0,76
<i>Enterobacteriaceae</i> resistente à polimixina	1 (0,05)	0	1 (0,29)	0,19
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente aos carbapenêmicos	30 (1,62)	22 (1,47)	8 (2,31)	0,38
<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente aos carbapenêmicos	22 (1,19)	13 (0,87)	9 (2,59)	<b>0,01</b>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> resistente à bactrim	1 (0,05)	1 (0,07)	0	0,99
Gram-positivo MR	65 (3,52)	53 (3,53)	12 (3,46)	0,92
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina	41 (2,22)	35 (2,33)	6 (1,73)	0,63
<i>Streptococcus</i> spp. resistente à penicilina	19 (1,03)	16 (1,07)	3 (0,86)	0,99
<i>Enterococcus</i> spp. resistente à vancomicina	5 (0,27)	2 (0,13)	3 (0,86)	0,05
Fungo MR	7 (0,38)	5 (0,33)	2 (0,58)	0,62
<i>Candida</i> spp. resistente à fluconazol	7 (0,38)	5 (0,33)	2 (0,58)	0,62

Notas. <sup>a</sup>PE: *Streptococcus* do grupo A, *Streptococcus* do grupo C (n: 2) e *Streptococcus* do grupo G; ES: *Streptococcus* beta hemolítico; <sup>b</sup>PE: *Staphylococcus saprophyticus* (n: 2), *S. lugdunensis* (n: 2), *S. warneri*, *Staphylococcus* coagulase negativo e *S. cohnii*; ES: *S. caprae* e *S. warneri*; <sup>c</sup>PE: *Enterococcus avium* (n: 3), *E. durans* (n: 2), *E. casseliflavus* e *Enterococcus* sp.; ES: *E. durans* (n: 2) e *E. casseliflavus*; <sup>d</sup>PE: *Rhodococcus* spp. (n: 4), *Arthrobacter* spp. (n: 2); *Micrococcus* spp. (n: 2), *Listeria monocytogenes* (n: 2), *Peptoniphilus asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Clostridium septicum*, *Kocuria kristinae*, *Mycobacterium abscessus*, *Aerococcus viridans* e *Microbacterium* spp.; <sup>e</sup>PE: *Candida dubliniensis*, *C. guilliermondii*, *C. famata* e *Candida* sp.; ES: *C. dubliniensis*; <sup>f</sup> PE: *Trichoderma* sp.; ES: *Aspergillus terreus*; <sup>g</sup>Cefalosporinas de 3<sup>o</sup> e 4<sup>o</sup> geração.

### *Evolução clínica dos pacientes e episódios de ICS*

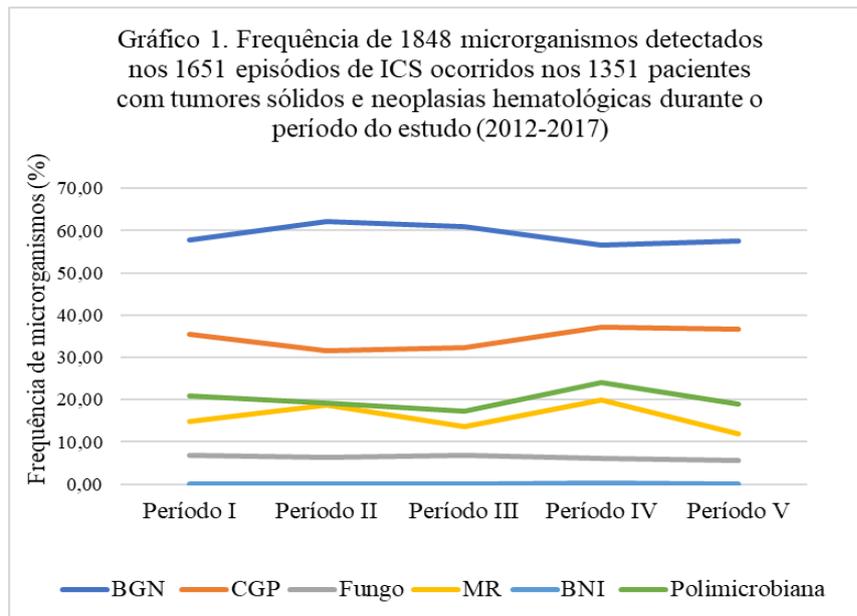
A frequência de óbitos em 7 dias (Mortalidade precoce: 22,90%) e em 30 dias (Mortalidade tardia: 39,07%) foram extremamente altos em ambos os grupos. A mortalidades precoce e tardia foram significativamente elevadas nos episódios de ICS ocorridos nos indivíduos com TS (26,38% vs. 17,10%;  $P < 0,01$ ) e (42,39% vs. 33,55%;  $P < 0,01$ ), respectivamente. Dos 1651 episódios de ICS, 22,23% dos respectivos pacientes permaneceram internados após 30 dias do diagnóstico da infecção; 35,43% tiveram alta hospitalar; 3,09% não internaram e em 0,18% não foi possível identificar o desfecho dentro de 30 dias (perda de seguimento), conforme visto na **Tabela 5.9**.

**Tabela 5.9.** Evolução clínica dos pacientes com TSs e NHs referente aos 1651 episódios de ICS em até 30 dias após sua ocorrência.

Variável, n (%)	Total n: 1651	Neoplasias hematológicas n: 620 (37,55)	Tumores sólidos n: 1031 (62,45)	Valor de $P$
Óbito em até 30 dias	645 (39,07)	208 (33,55)	437 (42,39)	<0,01
Óbito em até 7 dias	378 (22,90)	106 (17,10)	272 (26,38)	<0,01
Alta	585 (35,43)	260 (41,94)	325 (31,52)	<0,01
Permaneceu internado	367 (22,23)	138 (22,26)	229 (22,21)	0,99
Não foi hospitalizado	51 (3,09)	13 (2,10)	38 (3,69)	0,10
Desconhecida	3 (0,18)	1 (0,16)	2 (0,19)	0,99

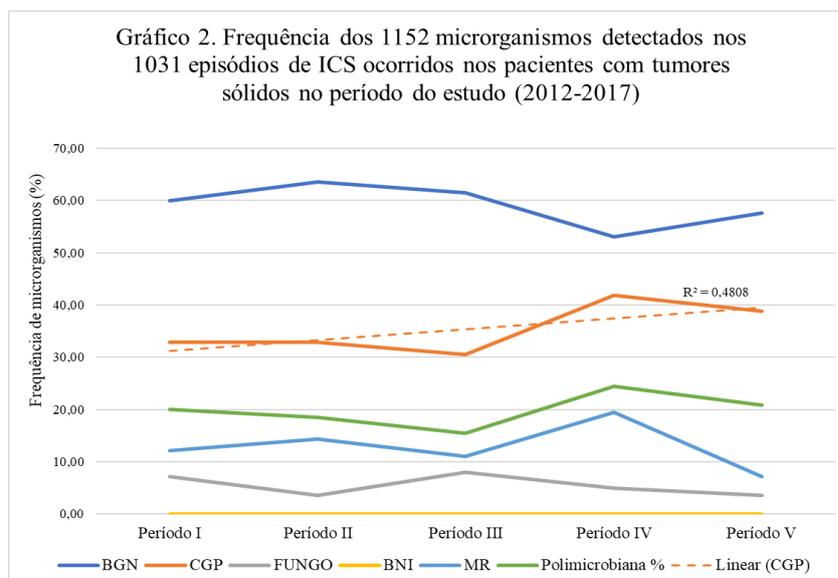
### *Perfil microbiológico das ICSs nos pacientes com tumores sólidos e neoplasias hematológicas estratificados por período de ocorrência*

Em todos os períodos do estudo, os BGNs foram os agentes etiológicos mais detectados nas ICSs (Média: 59,02; Variação: 56,55%-62,16%). Em segundo lugar, os CGPs (Média: 34,60; Variação: 31,53%-37,14%) e por último os fungos (Média: 6,34%; Variação: 5,71%-6,82%), além de uma bactéria não identificada no P-IV (0,24%). Os MRs estiveram presentes em todos os períodos com uma frequência elevada (Média: 15,80%; Variação: 11,96%-19,90%). A frequência das ICSs polimicrobianas foi mais elevada nos P-III e P-IV (24,03%) em relação aos outros períodos (P-I: 21%; P-II: 19,22% e P-V: 19,02%), conforme detalhado na **Figura 5.2**.



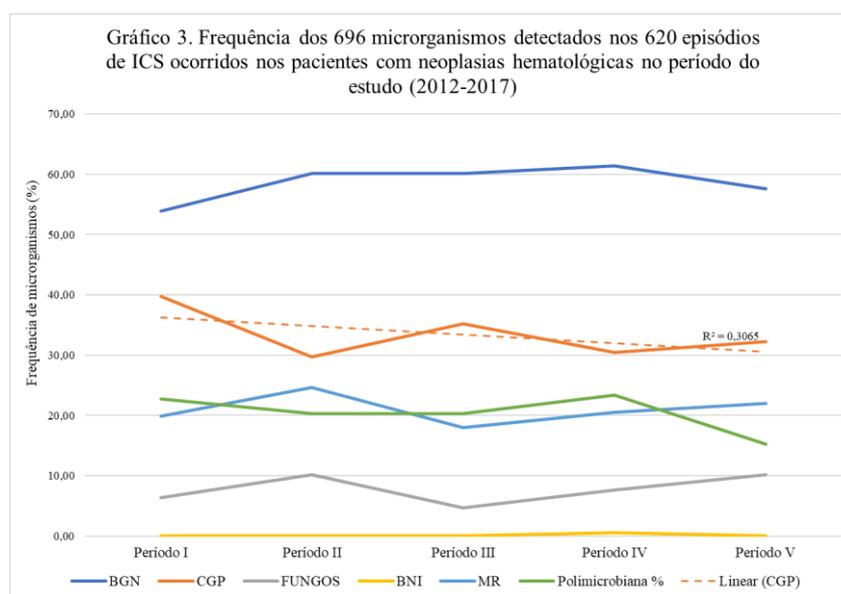
**Figura 5.2.** Frequência de 1848 microrganismos detectados nos 1651 episódios de ICS ocorridos nos 1351 pacientes com TSs e NHs estratificados por período de ocorrência, durante os 1857 dias do estudo.

Nos pacientes com TSs, a distribuição temporal dos microrganismos foi semelhante a distribuição global. Dessa forma, os BGNs foram predominantes entre os 1152 microrganismos detectados nos 1031 episódios de ICS ocorridos nos 906 pacientes com TSs em todos os períodos (Média: 59,16%; Variação: 53,11%-63,59%). Em segundo lugar, os CGPs (Média: 35,40; Variação: 30,53%-41,91%) e por último os fungos (Média: 5,44%; Variação: 3,59%-7,96%). Apesar de haver aumento na frequência de CGPs ao longo do estudo, não foi relevante ( $R^2 = 0,4808$ ), conforme visto na **Figura 5.3**.



**Figura 5.3.** Frequência de 1152 microrganismos detectados nos 1031 episódios de ICS ocorridos nos 906 pacientes com TSs, estratificados por período de ocorrência, durante os 1857 dias de estudo.

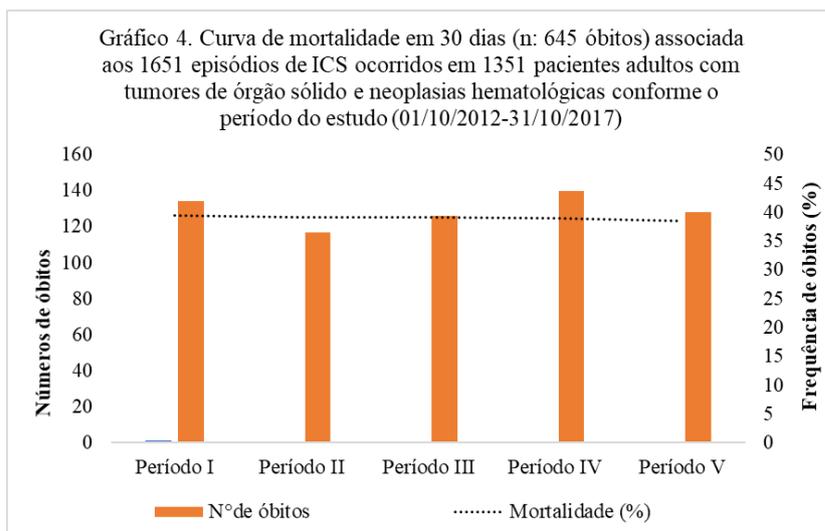
A frequência dos 696 microrganismos envolvidos nos 620 episódios de ICS nos 445 pacientes com NHs foi semelhante àquelas encontradas nos pacientes com TSs. Assim, os BGNs foram os agentes mais frequentes (Média: 58,65%; Variação: 53,90%-61,40%), seguido dos CGPs (Média: 33,44%; Variação: 29,71%-39,72%) e fungos (Média: 7,80%; Variação: 4,69%-10,17%). Durante o estudo, a frequência dos CGPs apresentou diminuição (P-I: 39,72%, P-II: 29,71%; P-III: 35,16%; P-IV: 30,41% e P-V: 32,20%), contudo essa, não foi relevante ( $R^2 = 0,3065$ ). No período IV, uma das bactérias (0,58%) não foi possível realizar sua classificação, sendo denominada de bactéria não identificada (BNI). Dados detalhados na **Figura 5.4**.



**Figura 5.4.** Frequência de 696 microrganismos detectados nos 620 episódios de ICS ocorridos nos 445 pacientes com NHs, estratificados por período de ocorrência, durante os 1857 dias de estudo.

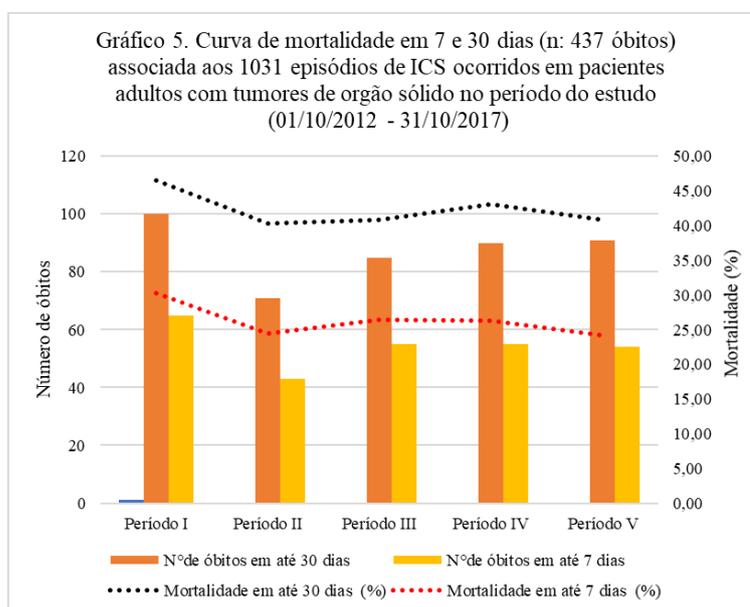
***Ocorrência de óbitos nos 1651 episódios de infecção de corrente sanguínea ocorridos nos 1351 pacientes com tumores sólidos e neoplasias hematológicas ao longo dos cinco períodos do estudo***

A mortalidade global foi de 39,07% (645 óbitos/1651 episódios de ICS). Não houve variação significativa no período do estudo (01/10/2012-31/10/2017), conforme visto na **Figura 5.5**.



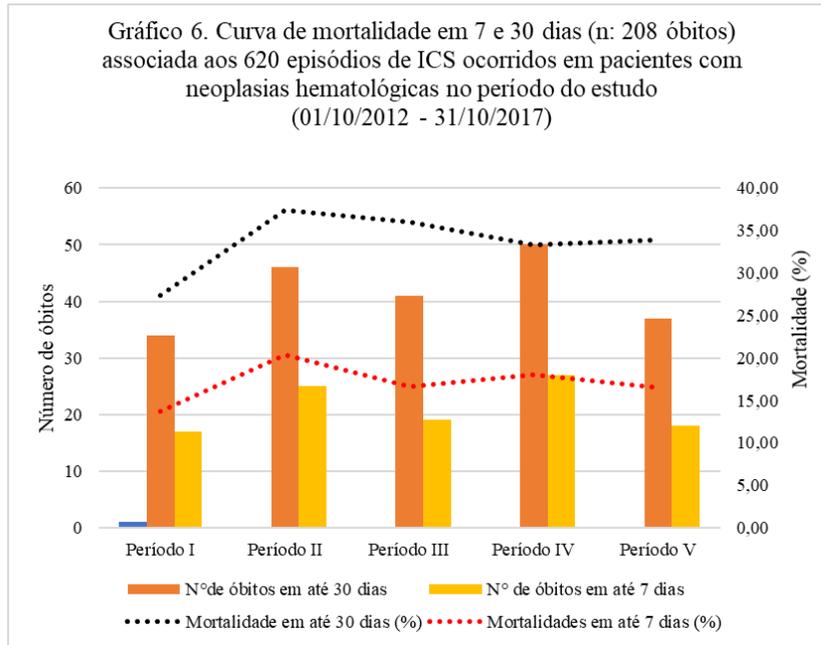
**Figura 5.5.** Curva de mortalidade em 30 dias (n: 645 óbitos) associada aos 1651 episódios de ICS ocorridos em 1351 pacientes com TSS e NHs, estratificados por cinco períodos do estudo. P-I, P-III e P-V foram compostos por 371 dias e P-II e P-IV por 372 dias.

Os pacientes com TSS apresentaram uma mortalidade em 30 dias e em 7 dias de 42,39% (n: 437) e 62,24% (n: 272), respectivamente. No período I, as mortalidades tardia e precoce tiveram frequências mais elevada em relação ao período II (46,51% vs. 40,34%;  $P = 0,26$  e 30,23% vs. 24,43%;  $P = 0,26$ ), conforme detalhado na **Figura 5.6**.



**Figura 5.6.** Curva de mortalidade em 7 e 30 dias (n: 437 óbitos) associada aos 1031 episódios de ICS ocorridos em 906 pacientes com TSS, estratificados conforme os períodos do estudo. P-I, P-III e P-V foram compostos por 371 dias e P-II e P-IV por 372 dias.

Os pacientes com NHs apresentaram mortalidade em 30 dias e em 7 dias de 33,55% (n: 208) e 50,96% (n: 106), respectivamente. No P-I, as mortalidades, tardia e precoce, tiveram frequências mais baixa em relação ao P-II (27,42% vs. 37,40%;  $P = 0,12$  e 13,71% vs. 20,33%;  $P = 0,23$ ), conforme detalhado na **Figura 5.7**.



**Figura 5.7.** Curva de mortalidade em 7 e 30 dias (n: 208 óbitos) associada aos 620 episódios de ICS ocorridos em 445 pacientes com NHs, estratificados conforme os períodos do estudo. P-I, P-III e P-V foram compostos por 371 dias e P-II e P-IV por 372 dia.

## 6 DISCUSSÃO

No presente estudo, foram descritas as características epidemiológicas, clínicas e microbiológicas dos pacientes com neoplasias complicados por ICSs assistidos em um centro de referência em prevenção, diagnóstico e tratamento de câncer. Essas características foram comparadas entre os pacientes com NHs e TSs e diferenças significantes foram encontradas.

### *Características epidemiológicas e clínicas dos 1351 pacientes com TSs e NHs com ICSs.*

Nesta coorte, a maioria dos pacientes foi do gênero masculino (61,44%). Alguns estudos, sobre ICS em pacientes oncológicos encontraram resultados similares, com 62,6% (KANG et al., 2012), 58,6% (JACOB et al., 2014), 53,5% (CHEN et al., 2017) e 63% (CALVO-LON et al., 2018), de frequência desse gênero. O que poderia explicar esses dados seria a própria constituição física dos homens, pois esses apresentam mais pelos e transpiram em maior quantidade, o que pode favorecer a acumulação de microrganismo na pele, o que poderia facilitar a colonização dos acessos vasculares. A idade mediana global encontrada foi elevada (61 anos), com diferença significativa entre os pacientes com TSs e NHs (Mediana de idade: 63 anos vs. 56 anos;  $P < 0,01$ ). Esse achado pode estar associado principalmente ao elevado número de pacientes com TSs incluídos nesta coorte (n: 906/1351; 67,06%). A ocorrência de TSs está associada a idade mais avançada (INCA, 2018). Esta associação ocorre, pois, as células do indivíduo com mais idade já foram expostas a diversos fatores de risco ao longo da vida, favorecendo a carcinogênese (INCA, 2018). O número elevado de pacientes com TSs incluídos no presente estudo, pode ser explicado pelo maior número de leitos hospitalares disponíveis para a assistência em saúde dessa população, e conseqüentemente pela quantidade significativamente maior de admissões hospitalares em nossa instituição desses pacientes no período do estudo (Serviço de oncologia adulto: 5.893 admissões e no serviço de hematologia adulto: 2.603 admissões) (Fonte: ABSOLUT). Resultados similares (Média de idade: 60,1 anos e mediana: 62,1 anos) já foram descritos em outros estudos sobre ICS em pacientes com TSs e NHs, respectivamente (KANG et al., 2012; MARIN et al., 2014). Semelhantemente aos achados do presente estudo, em publicações incluindo somente pacientes com TSs, as idades médias foram 64 anos (Variação: 18-83 anos) (ANATOLIOTAKI et al., 2004) e 57,9 anos (Variação: 15-88 anos) (CALVO-LON et al., 2018). Em outro estudo avaliando somente pacientes com NHs complicados com ICS, a mediana de idade foi de 56 anos (Variação: 15-97 anos) (CHEN et al., 2017), semelhantemente ao descrito neste estudo.

A maioria dos pacientes tinham TSs (n: 906; 67,06%). Dentre os pacientes com TSs, os grupos de tumores do trato gastrointestinal/intra-abdominal foram os mais frequentes (30,81%), seguidos dos tumores de cabeça e pescoço (10,73%) e do trato geniturinário/reprodutor (8,59%). Quando estratificados por tipo de tumor essa ordem se modifica, sendo o primeiro mais frequente o câncer colorretal (16,36%), o segundo o câncer de pulmão (8,36%) e o terceiro o tumor cerebral e de sistema nervoso central (6,14%). Provavelmente, a frequência elevada dos tumores colorretais e de pulmão refletem a ocorrência dos diferentes tipos de TSs na população do Estado do Rio de Janeiro (INCA, 2017). Um estudo recente realizado no México com pacientes com TSs verificou que 57% dos episódios de ICS ocorreram em pacientes com tumores do trato gastrointestinal. Desses, 14,02% foram adenocarcinoma colorretal. Em segundo lugar, 9% dos pacientes tinham carcinoma de cabeça e pescoço e em terceiro tinham câncer em trato geniturinário (CALVO-LON et al., 2018). De fato, entre os TSs, o câncer de cabeça e pescoço parece estar mais associado às complicações infecciosas (JACOB et al., 2014). Em nosso estudo, as ISCSs ao trato gastrointestinal/intra-abdominal (36,28%) foram mais frequentes nos pacientes com TSs. Assim, podemos conjecturar que os pacientes com TSs do aparelho gastrointestinal, principalmente o câncer colorretal estão mais suscetíveis ao desenvolvimento das ISCSs. Quanto às NHs, os pacientes com linfomas (14,29%) e leucemias (12,73%) foram os tipos de neoplasias predominaram no presente estudo. A elevada ocorrência de ICS nesses dois tipos NHs já foi descrita em outros estudos (VELASCO et al., 2004; JACOB et al., 2014; CHEN et al., 2017). A leucemia mielóide aguda (LMA) e o linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) são descritas como as NHs mais complicadas pelas ICSs (JACOB et al., 2014).

#### *Características epidemiológicas e clínicas dos 1651 episódios de ICS ocorridos nos 1351 pacientes com TSs e NHs*

A maioria dos episódios de ICS foram adquiridos no ambiente hospitalar. A predominância desse tipo de aquisição de ICS por pacientes com neoplasias foi descrita também em outros estudos (FRIEDMAN, 2002; TRECARCHI et al., 2015). Nesse estudo, os pacientes com NHs adquiriram com maior frequência ICSs, enquanto os pacientes com TSs adquiriram com maior frequência as ICs e as IRAS. Resultados semelhantes foram encontrados em um estudo observacional prospectivo realizado em um centro de referência em tratamento de pacientes com câncer em Barcelona, na Espanha, de janeiro de 2006 a abril de 2013, incluindo pacientes com NHs e TSs neutropênicos (MARIN et al., 2014). Um parâmetro que utilizamos para qualificar a assistência prestada aos pacientes com ICS comunitária ou IRAS foi o tempo

mediano entre a ICS (data da coleta de hemocultura) e a internação hospitalar, o qual foi de zero dia. Esse achado demonstra a rapidez da equipe em diagnosticar e prestar cuidados aos pacientes. O tempo mediano de internação hospitalar antes do início da ICS hospitalar foi de 15 dias. Semelhantemente, em um grande estudo prospectivo realizado de 1 de março de 1995 a 28 de fevereiro de 2001 nos Estados Unidos, incluindo pacientes adultos com neoplasias, o tempo mediano de internação até aquisição de ICS foi de 11 dias (Média: 15 dias; Variação de 0-382 dias) (WISPLINGHOFF et al., 2003).

No presente estudo, a frequência dos episódios de ICS de origem topográfica secundária (50,76%) e primárias (49,24%) foram semelhantes. Contudo, dentre as ISCSs, as de origem no TGI/intra-abdominal (36,28%), respiratório (27,80%) e trato urinário (23,15%), foram mais frequentes. Diferentemente, em outro estudo observacional prospectivo realizado em um centro de referência para o tratamento de pacientes com câncer em Barcelona, na Espanha, de janeiro de 2006 a abril de 2013, incluindo pacientes com NHs e TSs neutropênicos, foram mais frequentes as ICSs secundárias a pneumonia (25,6%), seguidas das com origem nas ITUs (10,5%) e nas infecções abdominais (10,5%) (MARIN et al., 2014). Dados similares foram encontrados em outro estudo retrospectivo, incluindo pacientes com TSs neutropênicos e não neutropênicos, assistidos no departamento de Oncologia Médica do Hospital Universitário de Heraklion, na Grécia, de novembro de 1995 a junho de 2000. Neste estudo, a origem abdominal ficou em terceiro lugar dentre as fontes de ISCSs (22%); o trato urinário foi a origem mais frequente de ISCSs (34%), seguida das infecções das vias aéreas superiores e inferiores (23%) (ANATOLIOTAKI et al., 2004). Os achados do presente estudo podem estar relacionados a população nele incluída, que foi composta por 30,81% de tumores do TGI/IA. As ISCSs com origem no TGI/IA (36,28%) foram significativamente mais frequentes nos pacientes com TSs (40,03%).

Dentre as IPCSs, as ICS-AVs predominaram (53,14%), seguida as ICS-CI (34,81%) e ICS-DBM (10,46%). As IPCSs ocorreram predominantemente nos pacientes com NHs, principalmente as associadas aos CVC-LP. Semelhantemente, estudos que avaliaram pacientes adultos com TSs e NHs neutropênicos realizados na Índia de julho de 2011 a dezembro 2011 e na Espanha, de janeiro de 2006 a abril de 2013, corroboram que o CVC é uma das principais fontes de infecção nos pacientes com NHs (JACOB et al., 2014; MARIN et al., 2014). Outras publicações descrevem que em pacientes com neoplasias neutropênicos e não neutropênicos a presença de CVC é um fator de risco potencial para o desenvolvimento de ICS (WISPLINGHOFF et al., 2003; ANATOLIOTAKI et al., 2004; GUSTINETTI; MIKULSKA,

2016), principalmente quando as técnicas adequadas de implantação e manuseio do mesmo não são respeitadas ( PRONOVOST et al., 2006; GUERIN et al., 2010; MARSCHALL et al., 2014). A frequência das ICS-CIs (n: 278; 34,81%) foi elevada em ambos os grupos de pacientes com neoplasias. Esse achado poderia ser explicado pela complexidade clínica desses pacientes que além de serem imunocomprometidos, apresentam comprometimento de diversos órgãos e são submetidos à vários procedimentos invasivos. Além dessas características, a elevada frequência de óbito precoce pode ter impedido a investigação diagnóstica completa. As ICSs associadas ao DBM foram predominantes nos pacientes com NHs. Ainda são escassos os estudos que classificam as ICSs conforme essa categoria utilizando a classificação do CDC (CDC, 2018d). Acreditamos que esse fato esteja associado ao pouco tempo de uso dessa denominação e pela adaptação dos profissionais de saúde com esse novo conceito de IPCS. Mas, alguns estudos foram realizados para melhorar o entendimento dessa nova classificação pelos profissionais de saúde (METZGER et al., 2015; BALIAN; GARCIA; WARD, 2018; KATO et al., 2018). Em nosso estudo, a ICS-DBM foi responsável por 10,46% das ICSs, sendo predominante nos pacientes com NHs (15,99 % vs. 4,57%;  $P < 0,01$ ). Não foram encontrados estudos que comparam os pacientes com NHs e TSs, quanto a ocorrência das ICSs-DBM. Em um estudo realizado nos Estados Unidos, de março a maio de 2012, com o objetivo de avaliar os desafios para a implementação da nova definição de ICS-DBM, avaliou essa nova definição através de um teste de campo multicêntrico em 38 hospitais de cuidados agudos (8 hospitais de câncer, 28 hospitais gerais e 2 hospitais de crianças). Esses hospitais já participavam da vigilância da ICS associada à linha central da Rede de Vigilância da Nacional de Segurança da Saúde desse país. Nesse estudo, foi descrito que a ICS-DBM é típica de pacientes oncológicos ou que realizaram transplante de medula óssea (SEE et al., 2013). No presente estudo, todos os casos de ICS-DBM atenderam aos critérios de neutropenia. Semelhantemente, no estudo americano descrito anteriormente, 91% das ICS-DBMs ocorreram em pacientes neutropênicos. Contudo, a maioria dos dados encontrados abrangeram somente pacientes submetidos ao TCTH alogênico (BALIAN; GARCIA; WARD, 2018; KATO et al., 2018). Os pacientes transplantados em nossa instituição são tratados e acompanhados pela equipe médica do Centro de Transplante de Medula Óssea do INCA, e não fizeram parte da população incluída em nosso estudo.

Na presente coorte, 81,28% dos episódios de ICS ocorreram em pacientes não neutropênicos. Esse dado, sugere uma elevada ocorrência de ICS em pacientes oncológicos não neutropênicos e destaca a importância de estudar as ICSs nessa população. Na Grécia, em estudo retrospectivo, incluindo pacientes com TSs neutropênicos e não neutropênicos, assistidos no Departamento de Oncologia Médica do Hospital Universitário de Heraklion, de

novembro de 1995 a junho de 2000, dados similares foram encontrados, 82% das ICSs ocorreram em pacientes não neutropênicos (ANATOLIOTAKI et al., 2004). Contudo, as ICSs têm sido estudadas mais frequentemente nos pacientes com NHs ou com neutropenia febril (NF) (VELASCO et al., 2006; GUDIOL et al., 2013; JACOB et al., 2014). São escassos os estudos sobre ICS que comparam as características epidemiológicas, microbiológicas e clínicas entre os pacientes com câncer neutropênicos e não neutropênicos (VELASCO et al., 2006; CHEN et al., 2010; KANG et al., 2012; TRECARIKI et al., 2015), e os estudos em pacientes com TSs (ANATOLIOTAKI et al., 2004; GUDIOL; AGUADO; CARRATALÀ, 2016). O conhecimento sobre os aspectos epidemiológicos, clínicos e microbiológicos dos episódios das ICSs em pacientes com TSs não neutropênicos ou com neutropenia é limitado (ANATOLIOTAKI et al., 2004; JACOB et al., 2014; GUDIOL; AGUADO; CARRATALÀ, 2016). Os estudos que realizam comparações entre os pacientes com TSs e NHs com ou sem NF também são poucos (KANG et al., 2012; JACOB et al., 2014; MARIN et al., 2014).

#### *Perfil microbiológico dos 1651 episódios de ICS ocorridos em 1351 pacientes com TSs e NHs*

Em todos os 5 períodos do presente estudo, em todos os tipos de aquisições e em ambos os grupos de pacientes com neoplasias, as ICSs foram causadas predominantemente por BGNs. Não houve variação significativa na ocorrência das ICSs causadas por BGNs, CGPs, fungos, microrganismos MRs ou infecções polimicrobianas ao longo do estudo. Os diferentes tipos de microrganismos apresentaram a seguinte ordem de frequência: BGNs, CGPs e fungos. Entre os BGNs, as mais frequentes nos pacientes com TSs e NHs foram *E. coli* (19%), *K. pneumoniae* (11,5%), e *P. aeruginosa* (10%). Dados similares foram encontrados em outros estudos com pacientes oncológicos, no México (América do norte), Espanha (Europa) e Coreia do Sul (Ásia Oriental), recentemente (KANG et al., 2012; MARÍN et al., 2014; ISLAS-MUÑOZ et al., 2018). Na Turquia, em um estudo de coorte retrospectivo, incluindo pacientes onco-hematológicos de 2008 a 2013, verificaram que *E. coli*, *Klebsiella* spp. e *A. baumannii* foram os três microrganismos mais frequentes. *P. aeruginosa* estava em quarto lugar entre os BGNs (BASTUG et al., 2015). Na Itália, em um estudo de coorte prospectivo incluindo pacientes adultos com NHs complicados por ICS, de janeiro de 2009 a dezembro de 2012, sendo somente o primeiro episódio de ICS considerado por paciente, *E. coli* foi a espécie mais frequente (27,9%), seguidas por *P. aeruginosa* (10%), *K. pneumoniae* (6,4%) e *Enterobacter cloacae* (3,4%) (TRECARIKI et al., 2015). Na Grécia, em uma coorte prospectiva realizada durante um período de cinco anos (2007-2011) com pacientes com NHs e TSs, identificaram que os microrganismos mais frequentes nessa coorte foram *P. aeruginosa* (19%), *E. coli* (18%) e *K.*

*pneumoniae* (17%) (SAMONIS et al., 2013). No Brasil, em um estudo de coorte prospectivo realizado no INCA de 1 de janeiro de 2000 a 28 de fevereiro de 2002, com pacientes oncológicos ou que foram submetidos ao transplante de medula óssea, verificou que *E. coli* foi o agente etiológico mais frequente, seguida de *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp. e *P. aeruginosa* (VELASCO et al., 2004). Assim, esses dados sugerem um predomínio de *E. coli* como agente etiológicos das ICS nos pacientes oncológicos ao longo de mais de uma década. Enquanto, outros agentes como *Acinetobacter* spp e *Klebsiella* spp parecem ter um papel transitório e emergente, como patógenos dessas infecções. No presente estudo, em relação CGPs, houve a predominância dos *Streptococcus* spp., em especial *S. pneumoniae*, SCNs, principalmente *S. epidermidis* e *S. aureus*. Diferentemente, em 2004, na mesma instituição onde o presente estudo foi realizado, foi demonstrado que os três microrganismos Gram-positivos mais frequentes foram: SCNs, principalmente *S. epidermidis*, *Streptococcus* do grupo viridans e *Enterococcus* spp. (VELASCO et al., 2004). Esses dados sugerem uma emergência de *S. pneumoniae* entre os agentes Gram-positivos causadores de ICS nesses pacientes. Na Itália, em um estudo prospectivo incluindo pacientes adultos com NHs, de janeiro de 2009 a dezembro de 2012, entre os CGPS, os SCNs foram as espécies mais comuns, seguidas por *Enterococcus* spp., *Streptococcus* do Grupo Viridans (VGS) e *S. aureus* (TRECARCHI et al., 2015). *Candida* spp. foi o fungo mais identificado nas fungemias detectadas em nosso estudo, assim como, no estudo realizado anteriormente por Velasco e colaboradores (VELASCO et al., 2004). Atualmente, a candidemia, especialmente aquela causada por *C. albicans*, é um problema menos relevante nos pacientes com NHs do que era no passado, devido ao uso de profilaxia antifúngica (PAGANO et al., 2017). Esses achados, demonstram a importância de conhecer temporalmente o perfil microbiológico das ICSs nos pacientes com TSs e NHs através de estudos realizados nas instituições de saúde, pois as características microbiológicas dessas infecções sofrem variações temporais e geográficas (SCHABERG; CULVER; GAYNES, 1991).

Em relação ao perfil microbiológico por tipo de neoplasia, o isolamento de *E. coli* foi significativamente mais frequente nas ICSs detectadas nos pacientes com TSs. Inicialmente, poderíamos supor que este achado estivesse associado ao foco TGI/intra-abdominal de infecção. Contudo, essa associação não foi confirmada quando estratificamos o agente etiológico conforme a origem topográfica da ICS e tipo de neoplasia. Assim, este achado precisa ser esclarecido em outros estudos. *Pseudomonas* spp. foi o agente mais frequentemente detectado nas ICSs nos pacientes com NHs, principalmente a espécie *P. aeruginosa*. Esse achado esteve associado a alta frequência desse agente etiológico nas infecções de partes-moles

ocorridos nos pacientes com NHs. Entretanto, devido ao pequeno número de ICS secundárias às infecções de partes-moles detectados (n: 08), esses dados precisam ser confirmados em estudos adicionais. A frequência de *Streptococcus* spp. foi significativamente elevada nos pacientes com TSs. Esse resultado poderia ser justificado pela frequência significativa das ICS adquiridas na comunidade ocorridas nesses indivíduos, uma vez que, este é classicamente um agente etiológico das infecções comunitárias (DULLIUS; ZANI; CHATKIN, 2018). Além disso, uma baixa cobertura vacinal para pneumococo nesta população poderia estar associada a este achado. As ICSs por *E. faecalis* foram encontradas preferencialmente nos pacientes com TSs, enquanto as infecções por *E. faecium* e *E. gallinarum* foram mais detectadas naqueles com NHs. Nos indivíduos com NHs, a presença significativa de ICS por *E. faecium* esteve associada ao foco de origem TGI/intra-abdominal. Dentre as fungemias, *C. glabrata* foi agente etiológico exclusivamente encontrado nos pacientes com TSs. Resultado similar foi descrito em um estudo de coorte retrospectiva realizado na Turquia, entre janeiro de 2001 e dezembro de 2010, incluindo todos os episódios de candidemia diagnosticados em pacientes adultos com doenças hematológicas e TSs. Nesse estudo, *C. glabrata* foi identificado somente nas ICSs ocorridas naqueles com TSs (ALP et al., 2015). Achado semelhante foi encontrado em outros estudos realizados na América Latina e na Ásia. Um estudo retrospectivo realizado de março de 2003 e dezembro de 2007 com dados de vigilância laboratorial de 18 hospitais de atendimento terciário das regiões Sul, Sudeste, Central e Nordeste do Brasil, *C. glabrata* foi encontrado mais frequentemente nas fungemias detectadas nos pacientes com TSs (BERGAMASCO et al., 2013). Em um estudo de caso-controle realizado em um hospital de ensino terciário na Coreia, incluindo todos os episódios de fungemia ocorridos entre janeiro de 1997 e dezembro de 2006, que incluiu 27 casos de ICS por *C. glabrata* ou *C. krusei* e 54 controles com ICS por *C. albicans*, descreveu que a maioria dos pacientes com ICSs por *C. glabrata* ou *C. krusei* apresentou doenças subjacentes como diabetes mellitus (DM; 37%), as doenças cardiovasculares (33%) e o TSs (33%). Além disso, esse estudo verificou que a insuficiência renal e a profilaxia prévia com fluconazol foram associadas ao desenvolvimento de ICS por *C. glabrata* (CHOI et al., 2009). De fato, o uso prévio do fluconazol pode favorecer uma seleção natural de espécies de *Candida* intrinsicamente resistentes ao fluconazol, como é o caso de *C. glabrata* e *C. krusei* (ZIRKEL et al., 2012). Um outro estudo de caso-controle, conduzido na China de 2006 a 2013, incluindo pacientes oncológicos com candidemia como casos e os pacientes com infecções bacterianas como controles, concluiu que idade  $\geq 65$  anos ( $P = 0,002$ ), exposição prévia aos antibióticos ( $P = 0,011$ ), cirurgia recente ( $P = 0,005$ ), o uso de CVC  $> 7$  dias ( $P = 0,003$ ), o uso nutrição parenteral total  $> 5$  dias ( $P = 0,001$ ), a permanência do cateter vesical de demora

> 2 dias ( $P < 0,001$ ), a permanência de sonda nasogástrica > 3 dias ( $P < 0,001$ ), o TS com metástase à distância ( $P = 0,002$ ) e o câncer gastrointestinal ( $P = 0,042$ ) foram os fatores de risco independentes para ocorrência de candidemia (LI et al., 2017). Esses resultados apresentados nos estudos chinês e coreano corroboram com o resultado encontrado no presente estudo, pois os pacientes com TSs são geralmente acometidos por comorbidades (doenças cardiovasculares, insuficiência renal, DM, entre outras) isoladas ou associadas, alguns pacientes apresentam metástases, e em algum momento necessitam de procedimentos invasivos para realizar o seu tratamento ou melhorar sua qualidade de vida. Como já foi descrito, em nossa coorte grande parte da população foi composta por paciente com tumor de trato gastrointestinal e idade avançada. Contudo, outros fatores não foram avaliados. Um estudo realizado na Escócia, em um Hospital de cuidados agudos, que incluiu todos os pacientes adultos com candidemia por *C. glabrata* e pacientes com candidemia por outras espécies, excluindo *C. krusei*, de abril de 2011 a setembro 2017 (42 meses) e comparou os pacientes com ICSs por *C. glabrata* e os pacientes com outras espécies de *Candida*, não encontrou associação com diabetes (39,3% vs. 24,4%;  $P = 0,1$ ), neoplasias malignas (36,3 vs. 32,5%;  $P = 0,69$ ) e idade avançada (54,5% vs. 54,6%;  $P = 0,99$ ) (SMYTH et al., 2018). Contudo, é importante salientar que apenas 40/119 pacientes tinham câncer. Entretanto, já é consolidado há anos, que a presença de TSs e NHs são fatores de risco para ICS por *Candida* spp. (VISCOLI et al., 1999). Em um grande estudo realizado anteriormente na Europa (1992 a 1994) foi observado resultado diferente do nosso. Nesse estudo de vigilância com 249 pacientes com câncer foi observado que as candidemias por *C. albicans* foram significativamente mais frequente em pacientes TSs, enquanto as espécies de *Candida* não-*albicans* foram mais comuns em pacientes com NHs, sendo esse resultado atribuído a elevada ocorrência de neutropenia em pacientes com leucemia e ao uso de profilaxia antifúngica com azóis (fluconazol) (VISCOLI et al., 1999). Na presente coorte, o fungo filamentosso *Fusarium* spp. foi encontrado com maior frequência nas ICSs detectadas naqueles com NHs. Esse dado é semelhante ao encontrado pelo sistema de Vigilância Epidemiológica de Infecção Fúngica em pacientes com NHs (*Sorveglianza Epidemiologica Infezione Fungina Nelle Emopatie Maligne*, SEIFEM-2015) (CRISCUOLO et al., 2019). Nesse estudo retrospectivo realizado na Itália, em 34 departamentos de hematologia que assistiam pacientes adultos e pediátricos entre janeiro de 2011 e dezembro de 2015, no qual foram diagnosticados 215 casos fungemias, 17 (8%) por fungos filamentosos e 198 (92%) por leveduras. Entre os 17 fungos filamentosos isolados nas ICSs, 11 (65%) foram *Fusarium* spp, três (17%) foram *Aspergillus fumigatus*, um *Mucor* spp., um *Trichoderma viridae* e um *Scedosporium apiospermium* (6%) (CRISCUOLO et al., 2019). No presente estudo, o que

poderia justificar a presença de *Fusarium* spp. nas ICSs nos pacientes com NHs seria a ocorrência de um surto por esse microrganismo no período do presente estudo (Fonte: SCIH/HCI/INCA).

Dentre todos os microrganismos isolados, 15,85% foram considerados MRs. Essa frequência é considerada alta, contudo ainda aceitável dentro da população de pacientes com câncer (TRECARIKI et al., 2015). No presente estudo, os episódios de ICS causados por MRs foram significativamente mais frequentes nos pacientes com NHs. Essa associação foi vista principalmente com os BGNs, especificamente, *Enterobacteriaceae* e *P. aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos. Em um estudo realizado no Brasil, de 12 de junho de 2007 a 31 de Março de 2010, no qual foram incluídos 16 hospitais de todas as regiões (Norte, Nordeste, Centro-oeste, Sudeste e Sul) e pacientes com diversas doenças, inclusive o câncer, foi descrita elevada frequência de resistência aos carbapenemas, em 37% das amostras de *P. aeruginosa* e 56% *Acinetobacter* spp. (MARRA et al., 2011). Em um estudo de coorte prospectivo realizado no mesmo hospital do presente estudo, no Rio de Janeiro, entre 2000 e 2002, incluindo 1.039 microrganismos de 859 episódios de ICS em pacientes com câncer ou que realizaram transplante de medula óssea, também foram detectados agentes multirresistentes. Neste estudo, 38% das *K. pneumoniae* e 10% das *E. coli* foram resistentes às cefalosporinas de 3<sup>o</sup> e 4<sup>o</sup> geração (VELASCO et al., 2004). Comparando os dois estudos, de uma forma geral as *Enterobacteriaceae* resistente às cefalosporinas permanecem em primeiro lugar no ranking dos microrganismos MRs (4,71%). Contudo, foi observado uma diferença entre a coorte de 2000 a 2002 para a coorte atual, especificamente, a emergência das *Enterobacteriaceae* resistente aos carbapenêmicos (ERCs; n: 62/1848; 3,35%). De fato, a resistência aos carbapenêmicos entre os BGNs está aumentando mundialmente, sendo as espécies *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* e *A. baumannii* as mais afetadas (GUSTINETTI; MIKULSKA, 2016). Os pacientes com NHs são caracterizados por uma exposição intensa a unidades de saúde e profissionais de saúde e altas taxas de uso de antibióticos, características que favorecem a colonização por MRs (VAN DUIN, 2017). Essa colonização está associada a ocorrência de infecções por esses microrganismos (GUSTINETTI; MIKULSKA, 2016). Além disso, as internações hospitalares recentes (em até 30 dias), uso de antibacteriano nos últimos 30 dias e períodos prolongados de neutropenia são fatores determinantes para desenvolver ICS por ERC (SATLIN et al., 2013). Dentre as BGNs identificadas nas ICSs ocorridas em pacientes com NHs, as *Enterobacteriaceae* são os agentes etiológicos mais comuns (SATLIN et al., 2013; GUSTINETTI; MIKULSKA, 2016). Os agentes  $\beta$ -lactâmicos de amplo espectro que são a base do tratamento de pacientes com câncer com suspeita de infecção por *Enterobacteriaceae*.

Portanto, a crescente ocorrência de ERCs, como descrita no presente estudo, representa uma ameaça ao tratamento dos pacientes (PEREZ; ADACHI; BONOMO, 2014). Um achado importante em nosso estudo foi ter apresentado uma frequência de microrganismos MRs (15,85%) menor ao comparar com outros estudos internacionais, como os realizados em países desenvolvidos e em desenvolvimento (TUMBARELLO et al., 2009; BASTUG et al., 2015; TRECARICHI et al., 2015). Esse achado, evidencia a excelente atuação equipe da SCIH/HCI e de toda equipe assistencial na prevenção e controle de infecções por microrganismos MRs.

Em relação ao tipo de aquisição de ICS, os BGNs foram predominantes em todas as categorias, IHS, ICs, IRASs e indeterminada. Dentre as *Enterobacteriaceas*, o isolamento de *E. coli* esteve associado as ICSs comunitárias e IRASs, enquanto *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp. e *Citrobacter* foram associados às IHS. Já entre os BGNs não fermentadores, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* e *B. cepacia* foram detectadas preferencialmente nas IHS, enquanto, *Acinetobacter* spp. ocorreu principalmente nas IHS e IRASs. Os CGPs apresentaram uma frequência significativamente maior nas ICs e IRASs. Assim, a detecção dos *Streptococcus* do grupo viridans e *S. pneumoniae* estiveram associadas às ICs e IRAS; *Staphylococcus* coagulase negativo associadas às IHS e IRASs; *S. aureus* às IRASs e *Enterococcus* spp. às IHS. Por outro lado, os fungos e os BGNs MRs estiveram associados às IHS. Especificamente, as *Enterobacteriaceas*, *P. aeruginosa* e *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos foram significativamente mais frequentes nas IHS. Dos 184 *Streptococcus* spp. isolados nas ICSs, 10,33% eram resistentes à penicilina, desses 5,44% ocorreram nas ICs. Em um estudo Brasileiro sobre prevalência de doenças pneumocócicas invasivas, incluindo 118 pacientes (13,6% oncológicos) de janeiro de 2005 a dezembro de 2016, foi verificado que a pneumonia adquirida na comunidade foi responsável por 76,3% das doenças pneumocócicas e a frequência de resistência a penicilina foi similar ao nosso estudo, de 9,3% (DULLIUS; ZANI; CHATKIN, 2018). Semelhantemente, frequência de resistência a penicilina mais alta (14%) entre pneumococos já foi encontrada em outro estudo realizado no INCA (2013 a 2014). Contudo, nesse estudo foram incluídos todas as amostras bacterianas associadas às ICSs, pneumonias e meningites em pacientes com câncer (CARDOSO et al., 2017). Esses achados demonstram que a classificação das ICSs em três categorias, com as IHS e IRASs avaliadas separadamente, foi fundamental para uma descrição mais detalhada no perfil microbiológico das ICSs nos pacientes com câncer. Assim, esses dados podem contribuir para a intervenção terapêutica e preventivas mais adequadas.

Em relação as características microbiológicas, estratificadas conforme a origem topográfica das ICSs e o tipo de neoplasia, foi evidenciado o predomínio dos BGNs nas ICSs

e dos CGPs e *Candida* spp. nas ICS-AVs nos pacientes com NHs e TSs. Semelhantemente, em um estudo de coorte prospectivo realizado na Espanha, incluindo pacientes oncológicos e não oncológicos de 2009 a 2014, as BGNs foram os agentes etiológicos mais identificados nas ICSs (61,1%) (SANTE et al., 2018). Em relação as ICS-AVs, os achados encontrados no presente estudo estão de acordo com aqueles dos grandes estudos sobre ICSs em países em desenvolvimento e desenvolvidos (VELASCO et al., 2004; HIDRON et al., 2008; WEINER et al., 2016).

Os perfis microbiológicos do primeiro episódio e episódios subsequentes de ICSs apresentaram diferenças significativas. Nos primeiros episódios, o gênero *Streptococcus* spp. foi significativamente mais frequente, especificamente o *S. pneumoniae* que foi adquirido com maior frequência na comunidade por pacientes com TSs, proveniente de infecções do trato respiratório, em especial por pneumonias. Esse dado, pode refletir um déficit imunológico contra esse agente etiológico, havendo a necessidade de supervisionar o estado vacinal da população estudada. Nos episódios subsequentes, *Proteus* spp., *E. faecalis*, *Bacteróides fragilis* e fungos predominaram. Da mesma forma, os microrganismos MRs, principalmente *Enterobacteriaceae*s e *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos estiveram associados aos episódios subsequentes. Não foi encontrado estudos que realizaram comparações entre os perfis microbiológicos dos primeiros episódios e episódios subsequentes de ICS, sendo este estudo o primeiro. Provavelmente, os microrganismos encontrados nos episódios subsequentes, como *Proteus* spp., *E. faecalis*, *Bacteróides fragilis*, fungos e agentes MRs podem estar relacionados à pressão seletiva da microbiota residente do paciente pelo uso prévio dos antimicrobianos e a aquisição de alterações de barreira mucosas.

Em relação as infecções polimicrobianas, essas foram responsáveis por 177 (10,72%) dos 1651 episódios de ICS. Uma frequência maior (17,3%) já foi descrita nas ICSs em pacientes adultos com câncer neutropênicos em um estudo prospectivo realizado em Israel de 1988 a 2004 (PAUL et al., 2007). Em nosso estudo, as ICSs causadas pela associação de BGNs com CGPs ocorreram mais frequentemente em pacientes com TS, enquanto as ICSs por BGNs com BGNs foram mais identificadas nos pacientes com NHs. Porém, essas frequências não foram diferentes entre os grupos. A descrição detalhada dos agentes etiológicos das ICSs polimicrobianas nos pacientes com TSs e NHs são escassas. Os estudos sobre ICS nessa população não detalham esses episódios, apenas relatam se foram monomicrobianos ou polimicrobianos (KANG et al., 2012; JACOB et al., 2014; MARIN et al., 2014; MARÍN et al., 2015), não sendo possível atualmente realizar comparações com o presente estudo.

## Mortalidade

As mortalidades em 7 e 30 dias foram elevadas. De fato, geralmente, os estudos demonstram uma elevada mortalidade nas ICSs ocorridas nos pacientes com TSs e NHs, especialmente quando a terapia empírica é considerada inadequada (20% a 70%) (ANATOLIOTAKI et al., 2004; VELASCO et al., 2006; VELASCO; PORTUGAL; SALLUH, 2009; MARRA et al., 2011; ISLAS-MUÑOZ et al., 2018). A mortalidade elevada em ambos os grupos, poderia ser explicada pela frequência alta de ICS por BGNs, especificamente *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*. Esses microrganismos já foram associados à frequência elevada de óbitos em pacientes com NHs ou TSs, na presença ou ausência de NF (KUDERER et al., 2006; TRECARCHI et al., 2015). Em um estudo realizado nos Estados Unidos (1995-2001), incluindo pacientes com NHs e TSs, as mortalidades associadas às ICSs causadas por *E. coli* e *P. aeruginosa* foram elevadas, 35% e 36%, respectivamente (WISPLINGHOFF et al., 2003). Semelhantemente, em estudo prospectivo realizado na Grécia, de 2007 a 2011, *P. aeruginosa* foi isolado em 36% de todas as ICSs detectadas nos pacientes com TSs e NHs que evoluíram para o óbito (SAMONIS et al., 2013). Contudo, nos pacientes com TSs, os valores de mortalidade foram surpreendentemente maiores em comparação aos encontrados nos pacientes com NHs (mortalidade em 7 dias = 26% vs. 17% e mortalidade em 30 dias = 42% vs. 34%). Há três fatores descritos na literatura associados a mortalidade das ICSs em pacientes com TSs: neutropenia, antibioticoterapia empírica inicial inadequada e choque (ANATOLIOTAKI et al., 2004). No entanto, nessa coorte somente 6,5% dos pacientes com TSs apresentaram NF, uma frequência baixa que não justifica taxas de mortalidades precoce e tardia elevadas. Os outros dois fatores não foram explorados no presente estudo, não sendo possível descrever possíveis influências nesses desfechos desfavoráveis. A elevada mortalidade entre os pacientes com TSs ocorreu apesar da neutropenia febril, um conhecido fator de gravidade, ter sido mais frequente nos pacientes com NHs (32% vs. 6,5%). Um dos fatores que pode ter contribuído para a elevada mortalidade observada entre os pacientes com TSs é a alta frequência de ICSs com origem no trato gastrointestinal/intra-abdominal (40%) observada nesses pacientes. Essa fonte secundária de infecção já foi associada a desfecho desfavorável em pacientes com TSs complicados por ICS (ANATOLIOTAKI et al., 2004). Outra característica que pode ter colaborado para a maior mortalidade nesses pacientes é a frequência significativamente maior de ICS por *E. coli* dentre os pacientes com TSs, agente etiológico previamente associado a elevada mortalidade (WISPLINGHOFF et al., 2003). Além disso, esses pacientes apresentaram mais ICS de causa indefinida, o que provavelmente dificultou seu tratamento e influenciou a ocorrência do desfecho desfavorável. Na literatura, já foi descrito

que os pacientes com TSs apresentam mais comorbidades do que os pacientes com NHs (JACOB et al., 2014). Talvez esta mortalidade significativamente maior esteja relacionada as faixas etárias mais elevadas com acúmulos de comorbidades e estadiamento avançado da doença neoplásica nos pacientes com TSs, no momento da ocorrência da ICS. Contudo, essas variáveis não foram analisadas no presente estudo. Assim, os fatores que podem ter influenciado na elevada mortalidade dos pacientes com TSs precisam ser melhores investigados. Não houve variações significativas das mortalidades em 7 e 30 dias ao longo dos cinco períodos do estudo, para os dois grupos avaliados, pacientes com TSs e NHs.

*Pontos positivos do presente estudo, suas limitações e possíveis estratégias para reduzir os episódios de ICS no INCA*

Um diferencial desse estudo, foi a inclusão de todos os episódios de ICS, o primeiro e os subsequentes identificados em um mesmo indivíduo. Esse fato é raro, pois a maioria dos estudos descrevem somente o primeiro episódio (KANG et al., 2012; MARIN et al., 2014). Um dos dados exclusivos, foi a descrição detalhada do perfil microbiológico dos pacientes com TSs e NHs conforme a origem topográfica e tipo de aquisição dos episódios de ICS. Um ponto positivo de nosso estudo, é a quantidade elevada de pacientes (n: 1351) e de episódios de ICS (n: 1651). De acordo com a nossa revisão da literatura, o presente estudo é o estudo de coorte unicêntrico com o maior número de episódios de ICS e pacientes com câncer em países em desenvolvimento e desenvolvidos, até o momento. Outro dado relevante no atual estudo é a inclusão de pacientes com diversos tipos de TSs e NHs. Apesar dos aspectos positivos desse estudo, esse apresenta algumas limitações. Primeiramente, alguns dados foram coletados retrospectivamente, apesar da vigilância de ICS ser coletada prospectivamente, o que dificultou a investigação de algumas informações clínicas mais profundamente no momento que ocorreu a ICS, como os dados sobre comorbidades do paciente, *Score* de bacteremia de Pitt, o uso prévio de antibióticos, a realização de procedimentos invasivos antes do episódio de ICS, o estadiamento do câncer e o *performance status* (PS) do paciente. Além disso, nossas descobertas são de um único centro, e assim a validade externa de nossos dados pode ser limitada.

Não obstante, dados limitados estão disponíveis na América Latina e no mundo em relação às ICSs entre os pacientes com TSs (ANATOLIOTAKI et al., 2004; CALVO-LON et al., 2018). A maioria dos estudos foram realizados com pacientes com NHs na Europa e Estados Unidos (TUMBARELLO et al., 2009; GUDIOL et al., 2013; MARIN et al., 2014). Há poucos estudos que fazem a comparação entre as características clínicas, epidemiológicas e

microbiológicas das ICs nos pacientes com TSs e NHs (WISPLINGHOFF et al., 2003; KANG et al., 2012; MARIN et al., 2014; MARÍN et al., 2015). Assim, o presente estudo traz aspectos inéditos sobre as ICSs em pacientes com neoplasias. Esses dados contribuem para melhor compreensão da ocorrência dessas infecções, geram indagações para futuras investigações, além de sugerir estratégias para a melhoria da assistência prestada no INCA. Uma dessas estratégias, poderia ser a implementação de ações educativas para a prevenção das ICSs, a fim de reduzir os casos IPCS associados aos acessos vasculares que são infecções altamente preveníveis e foram responsáveis por 53% das IPCSs. Desse modo, as ações educativas sobre a implantação e manipulação dos acessos vasculares poderiam ser realizadas por uma equipe qualificada, direcionada aos profissionais que participam de todo o ciclo de vida do CVC como os médicos e toda equipe de enfermagem. Além disso, poderia ser implementado *checklists* com os cuidados essenciais no momento da implantação do CVC e em todo o período pós-inserção, a fim de orientar os profissionais de saúde de nossa instituição e diminuir o risco de realizar cuidados inadequados. Outra ação importante que poderia ser implementada seria o treinamento dos profissionais médicos para diagnosticar mais precocemente e tratar adequadamente as infecções do TGI/IA, trato respiratório e urinário, que foram os tipos de infecções que mais frequentemente evoluíram para ISCS no presente estudo. Com a implementação dessas ações, provavelmente reduziria as IHS e IRASs de nossa instituição que foram responsáveis por 75% dos episódios de ICS. Nos casos das ICs, teria um impacto na redução dessas infecções a checagem da história vacinal da população estudada, em especial a checagem das vacinas antipneumocócicas antes de iniciar seu tratamento, e se necessário, encaminhar esses pacientes para serem vacinados, o que possivelmente diminuiriam os casos das ICSs secundárias às pneumonias por *S. pneumoniae*. Por fim, os dados do presente estudo sugerem que há a necessidade de desenvolver diretrizes de tratamento para os pacientes com TSs complicados por ICS, pois as diretrizes sobre ICS internacionais são direcionadas para os pacientes com NHs, em especial os neutropênicos.

A IPCS é uma infecção possível de se prevenir. De fato, a implementação de ações educativas contínuas em nossa instituição, provavelmente diminuiriam os episódios de ICS nos pacientes com TSs e NHs, o que automaticamente contribuiria na redução da carga das ICSs nesta população.

## 7 CONCLUSÕES

- As ICSs adquiridas no ambiente hospitalar predominaram, seguidas daquelas adquiridas na comunidade e relacionadas à assistência em saúde. As IHS foram significativamente mais frequentes nos pacientes com NHs ( $P < 0,01$ ), enquanto as ICs predominaram entre os pacientes com TSs ( $P < 0,01$ ). As ICSs causadas por CGPs foram significativamente mais frequentes nas ICs e IRASs. Enquanto, os fungos e os microrganismos MRs predominaram nas IHS, especificamente, os BGNs resistentes aos carbapenêmicos. Já nas ICSs adquiridas na comunidade *Streptococcus* spp. resistente à penicilina foi um agente etiológico relevante. Assim, demonstramos uma diferença significativa no perfil microbiológico das ICSs conforme os três tipos de aquisição das ICSs.
- As IPCSs associadas aos CVC-LP foram significativamente mais frequentes nos pacientes com NHs, enquanto as ISCSs originadas das infecções do trato gastrointestinal/intra-abdominal foram predominaram naqueles com TSs;
- Os patógenos mais isolados nas ICSs foram *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. e *Pseudomonas* spp. *E. coli* e *P. aeruginosa* estiveram associados as ICSs nos pacientes com TSs e NHs, respectivamente.
- Dentre os microrganismos Gram-positivos, as frequências de *Streptococcus* spp. e *E. faecalis* foram significativamente elevadas nos episódios de ICS nos pacientes com TSs. Enquanto, *E. faecium* e *E. gallinarum* foram mais isolados nas ICSs ocorridas naqueles com NHs.
- Dentre os fungos, *C. glabrata* foi encontrado somente na população de pacientes com TSs, enquanto o fungo filamentosos *Fusarium* spp. foi detectado com maior frequência no grupo de pacientes com NHs;
- A frequência global dos MRs foi elevada, 15,85%. Os MRs foram mais frequentes nas ICSs ocorridas nos pacientes com NHs, especificamente, *Enterobacteriaceae* e *P. aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos. As ICSs causadas por *Candida* spp. resistentes ao fluconazol também foram significativamente mais frequentes nesses indivíduos.
- Não houve variação temporal significativa na ocorrência das ICSs causadas por BGNs, CGPs, fungos, microrganismos MRs e infecções polimicrobianas ao longo do estudo;
- As mortalidades, tardia e precoce, foram elevadas nos dois grupos. Contudo, surpreendentemente a população com TSs apresentou uma frequência

significativamente mais elevada no óbito em até 7 e em 30 dias. Não houve variação significativa da ocorrência de óbitos ao longo dos 61 meses do estudo.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALP, S. et al. Epidemiology of candidaemia in a tertiary care university hospital: 10-year experience with 381 candidaemia episodes between 2001 and 2010. **Mycoses**, v. 58, n. 8, p. 498–505, ago. 2015.

ANATOLIOTAKI, M. et al. Bloodstream infections in patients with solid tumors: associated factors, microbial spectrum and outcome. **Infection**, v. 32, n. 2, p. 65–71, abr. 2004.

ANVISA. **Corrente Sanguínea: Critérios Nacionais de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde**, 2009.

ANVISA. **Infecção de Corrente Sanguínea: Orientações para Prevenção de Infecção Primária de Corrente Sanguínea**. [s.l.] Brasil. Agência Nacional de vigilância Sanitária, 2010.

ANVISA. **NOTA TÉCNICA Nº 01/2013 MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE DE INFECÇÕES POR ENTEROBACTÉRIAS MULTIRESISTENTES**. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITÁRIA, 2013. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+t%C3%A9cnica+n%C2%BA+01+de+2013/5be89853-7eca-4b4b-98e4-5096b9f5a2ec>>. Acesso em: 8 out. 2018

ANVISA. **Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde** AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITÁRIA, 2017. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3507912/Caderno+4++Medidas+de+Preven%C3%A7%C3%A3o+de+Infec%C3%A7%C3%A3o+Relacionada+%C3%A0+Assist%C3%Aancia+%C3%A0+Sa%C3%BAde/a3f23dfb-2c54-4e64-881c-fccf9220c373>>. Acesso em: 22 set. 2018

BALIAN, C.; GARCIA, M.; WARD, J. A Retrospective Analysis of Bloodstream Infections in Pediatric Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients: The Role of Central Venous Catheters and Mucosal Barrier Injury. **Journal of Pediatric Oncology Nursing: Official Journal of the Association of Pediatric Oncology Nurses**, v. 35, n. 3, p. 210–217, maio 2018.

BASTUG, A. et al. Emergence of multidrug resistant isolates and mortality predictors in patients with solid tumors or hematological malignancies. **Journal of Infection in Developing Countries**, v. 9, n. 10, p. 1100–1107, 29 out. 2015.

- BELLO-CHAVOLLA, O. Y. et al. Bloodstream infection caused by *S. aureus* in patients with cancer: a 10-year longitudinal single-center study. **Supportive Care in Cancer**, 8 jun. 2018.
- BEN-CHETRIT, E. et al. Associated factors and clinical outcomes of bloodstream infection due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* during febrile neutropenia. **International Journal of Antimicrobial Agents**, dez. 2018.
- BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. (EDS.). **Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases**. Eighth edition ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2015.
- BERGAMASCO, M. D. et al. Epidemiology of candidemia in patients with hematologic malignancies and solid tumours in Brazil. **Mycoses**, v. 56, n. 3, p. 256–263, maio 2013.
- BOERSMA, R. S. et al. Thrombotic and infectious complications of central venous catheters in patients with hematological malignancies. **Annals of Oncology**, v. 19, n. 3, p. 433–442, 14 set. 2007.
- BONADIO, W. A. Polymicrobial bacteremia in children. An 11-year experience. **American Journal of Diseases of Children (1960)**, v. 142, n. 11, p. 1158–1160, nov. 1988.
- BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries: Global Cancer Statistics 2018. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, 12 set. 2018.
- BRCASST. **Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (BrCAST)**, 2018. Disponível em: <<http://brcast.org.br/>>. Acesso em: 19 fev. 2019
- CALVO-LON, J. et al. Epidemiology and Outcomes of Bloodstream Infections in Patients With Solid Tumors in a Central American Population at Mexico Hospital, San Jose, Costa Rica. **Journal of Global Oncology**, n. 4, p. 1–6, set. 2018.
- CARDOSO, N. T. et al. Serotypes, antimicrobial resistance and genotypes of *Streptococcus pneumoniae* associated with infections in cancer patients in Brazil. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 87, n. 3, p. 281–285, mar. 2017.
- CASCIATO, D. A. **Manual de oncologia**. 5. ed. São Paulo, SP: Tecmedd, 2008.

CDC. **CDC/NHSN Surveillance Definition of Healthcare-Associated Infection and Criteria for Specific Types of Infections in the Acute Care Setting**, 2013. Disponível em: <CDC/NHSN Surveillance Definition of Healthcare-Associated Infection and Criteria for Specific Types of Infections in the Acute Care Setting>. Acesso em: 20 out. 2018

CDC. **Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central line-associated Bloodstream Infection)**, 2015. Disponível em: <<http://admin.inicc.org/media/2015-CDCNHSN-ALLDA-HAI-Definitions.pdf>>. Acesso em: 5 maio. 2019

CDC. **Identifying Healthcare-associated Infections (HAI) for NHSN Surveillance**, 2018a. Disponível em: <[https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/2psc\\_identifyinghais\\_nhsncurrent.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/2psc_identifyinghais_nhsncurrent.pdf)>. Acesso em: 29 set. 2018

CDC. **CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections**. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC), 2018b. Disponível em: <[https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/17pscNosInfDef\\_current.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/17pscNosInfDef_current.pdf)>

CDC. **Antibiotic Resistance Patient Safety Atlas Phenotype Definitions**. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC)., 2018c. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/hai/pdfs/patient-safety-atlas/AR-Patient-Safety-Atlas-Phenotype-Definitions.pdf>>. Acesso em: 1 out. 2018

CDC. **Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central Line Associated Bloodstream Infection)**, CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC)., 1 jan. 2018d. Disponível em: <[https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/4PSC\\_CLABScurrent.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/4PSC_CLABScurrent.pdf)>. Acesso em: 24 jun. 2018

CHABERNY, I. F. et al. Surveillance with successful reduction of central line-associated bloodstream infections among neutropenic patients with hematologic or oncologic malignancies. **Annals of Hematology**, v. 88, n. 9, p. 907–912, set. 2009.

CHEN, C.-Y. et al. Epidemiology of bloodstream infections in patients with haematological malignancies with and without neutropenia. **Epidemiology and Infection**, v. 138, n. 7, p. 1044–1051, jul. 2010.

CHEN, C.-Y. et al. Clinical and microbiological characteristics of bloodstream infections among patients with haematological malignancies with and without neutropenia at a medical centre in northern Taiwan, 2008–2013. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 49, n. 3, p. 272–281, mar. 2017.

CHOI, H. K. et al. Blood stream infections by *Candida glabrata* and *Candida krusei*: a single-center experience. **The Korean Journal of Internal Medicine**, v. 24, n. 3, p. 263-269, set. 2009.

CLSI. **The clinical and laboratory standards institute (2017). M100 performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Clinical and laboratory standards institute, Wayne, PA., 2017.**

COADY, K. et al. A comparison of infections and complications in central venous catheters in adults with solid tumours. **The Journal of Vascular Access**, v. 16, n. 1, p. 38–41, fev. 2015.

CRISCUOLO, M. et al. Fungaemia in haematological malignancies: SEIFEM-2015 survey. **European Journal of Clinical Investigation**, p. e13083, 8 fev. 2019.

DA ROCHA, J. A. et al. Disability Adjusted Life Year (DALY) of Central-Line Bloodstream Infection (CLABSI) in a University Hospital in a Developing Country, Brazil. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 38, n. 05, p. 606–609, maio 2017.

DA SILVA, N. C. Z. **COMPARAÇÃO ENTRE A ORIGEM, O PERFIL MICROBIOLÓGICO E OS FATORES ASSOCIADOS AO ÓBITO NAS INFECÇÕES DE CORRENTE SANGUÍNEA DETECTADAS NOS PACIENTES IDOSOS E ADULTOS JOVENS ADMITIDOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO.** Universidade Federal Fluminense, 2018. Disponível em: <<https://app.uff.br/riuff/bitstream/1/7840/1/Dissertacao%20Natalia%20Silva.pdf>>. Acesso em: 18 mar. 2019. PDF.

DANAI, P. A. et al. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. **Chest**, v. 129, n. 6, p. 1432–1440, jun. 2006.

DONOWITZ, G. R. Infections in the Neutropenic Patient-- New Views of an Old Problem. **Hematology**, v. 2001, n. 1, p. 113–139, 1 jan. 2001.

DOWNES, K. J. et al. Polymicrobial Bloodstream Infections among Children and Adolescents with Central Venous Catheters Evaluated in Ambulatory Care. **Clinical Infectious Diseases**, v. 46, n. 3, p. 387–394, 1 fev. 2008.

DULLIUS, C. R.; ZANI, L.; CHATKIN, J. M. Theoretical pneumococcal vaccine coverage: analysis of serotypes isolated from inpatients at a tertiary care hospital. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, n. 5, p. 361–366, 25 jun. 2018.

DUNCAN, M. et al. A Bundled Approach to Decrease the Rate of Primary Bloodstream Infections Related to Peripheral Intravenous Catheters. **Journal of the Association for Vascular Access**, v. 23, n. 1, p. 15–22, mar. 2018.

ELTING, L. S. et al. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. **Cancer**, v. 98, n. 7, p. 1531–1539, 1 out. 2003.

FALAGAS, M. E. et al. Rifampicin-impregnated central venous catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 59, n. 3, p. 359–369, mar. 2007.

FANG, S. et al. Comparison of three types of central venous catheters in patients with malignant tumor receiving chemotherapy. **Patient Preference and Adherence**, v. 11, p. 1197–1204, 2017.

FREIFELD, A. G. et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 52, n. 4, p. e56-93, 15 fev. 2011.

FRIEDMAN, N. D. Health Care–Associated Bloodstream Infections in Adults: A Reason To Change the Accepted Definition of Community-Acquired Infections. **Annals of Internal Medicine**, v. 137, n. 10, p. 791, 19 nov. 2002.

GALLOWAY, S.; BODENHAM, A. Long-term central venous access. **British Journal of Anaesthesia**, v. 92, n. 5, p. 722–734, maio 2004.

GARNER, J. S. et al. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. **American Journal of Infection Control**, v. 16, n. 3, p. 128–140, jun. 1988.

GLOBOCAN. **Cancer today**. Disponível em: <<http://gco.iarc.fr/today/home>>. Acesso em: 17 ago. 2018.

GOTO, M.; AL-HASAN, M. N. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 19, n. 6, p. 501–509, jun. 2013.

GRAVEL, D. et al. Point prevalence survey for healthcare-associated infections within Canadian adult acute-care hospitals☆☆☆. **Journal of Hospital Infection**, v. 66, n. 3, p. 243–248, jul. 2007.

GUDIOL, C. et al. Bacteraemia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 66, n. 3, p. 657–663, 1 mar. 2011.

GUDIOL, C. et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. **Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 19, n. 5, p. 474–479, maio 2013.

GUDIOL, C.; AGUADO, J. M.; CARRATALÀ, J. Bloodstream infections in patients with solid tumors. **Virulence**, v. 7, n. 3, p. 298–308, 2 abr. 2016.

GUERIN, K. et al. Reduction in central line-associated bloodstream infections by implementation of a postinsertion care bundle. **American Journal of Infection Control**, v. 38, n. 6, p. 430–433, ago. 2010.

GUSTINETTI, G.; MIKULSKA, M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. **Virulence**, v. 7, n. 3, p. 280–297, 2 abr. 2016.

HANNA, H. et al. Long-term silicone central venous catheters impregnated with minocycline and rifampin decrease rates of catheter-related bloodstream infection in cancer patients: a prospective randomized clinical trial. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 22, n. 15, p. 3163–3171, 1 ago. 2004.

HEIBL, C. et al. Complications associated with the use of Port-a-Caths in patients with malignant or haematological disease: a single-centre prospective analysis. **European Journal of Cancer Care**, v. 19, n. 5, p. 676–681, set. 2010.

HIDRON, A. I. et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 29, n. 11, p. 996–1011, nov. 2008.

HORASAN, E. S. et al. Bloodstream infections and mortality-related factors in febrile neutropenic cancer patients. **Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research**, v. 17, n. 5, p. CR304-309, maio 2011.

HORD, J. D. et al. Central Line Associated Blood Stream Infections in Pediatric Hematology/Oncology Patients With Different Types of Central Lines: CLABSI in Patients with Different Central Line Types. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 63, n. 9, p. 1603–1607, set. 2016.

HUGHES, W. T. et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 34, n. 6, p. 730–751, 15 mar. 2002.

INCA. **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço**. Rio de Janeiro (RJ): INCA, 2008.

INCA. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. [s.l.] INCA, 2017.

INCA. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. n. 4º, p. 111, 2018.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Rotinas Internas do INCA: Serviço de Utilização de Cateteres Venosos Centrais de Longa Permanência**. 3. ed. Rio de Janeiro (RJ): INCA, 2012.

ISLAS-MUÑOZ, B. et al. Bloodstream infections in cancer patients. Risk factors associated with mortality. **International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v. 71, p. 59–64, jun. 2018.

JACOB, L. A. et al. Clinical and microbiological profile of febrile neutropenia in solid tumors and hematological malignancies at a tertiary cancer care center in South India. **Indian Journal of Cancer**, v. 51, n. 4, p. 464–468, dez. 2014.

JONES, R. N. Important and emerging beta-lactamase-mediated resistances in hospital-based pathogens: the Amp C enzymes. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 31, n. 3, p. 461–466, jul. 1998.

KANG, C.-I. et al. Bloodstream infections in adult patients with cancer: clinical features and pathogenic significance of *Staphylococcus aureus* bacteremia. **Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer**, v. 20, n. 10, p. 2371–2378, out. 2012.

KATO, Y. et al. Impact of mucosal barrier injury laboratory-confirmed bloodstream infection (MBI-LCBI) on central line-associated bloodstream infections (CLABSIs) in department of hematology at single university hospital in Japan. **Journal of Infection and Chemotherapy: Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy**, v. 24, n. 1, p. 31–35, jan. 2018.

KAYE, K. S. et al. Effect of Nosocomial Bloodstream Infections on Mortality, Length of Stay, and Hospital Costs in Older Adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 62, n. 2, p. 306–311, fev. 2014.

KELLY, M. J. et al. Bacteremia in febrile nonneutropenic pediatric oncology patients. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 54, n. 1, p. 83–87, jan. 2010.

KLAVS, I. et al. Prevalance of and risk factors for hospital-acquired infections in Slovenia—results of the first national survey, 2001. **The Journal of Hospital Infection**, v. 54, n. 2, p. 149–157, jun. 2003.

KLAVS, I. et al. The prevalence of and risk factors for healthcare-associated infections in Slovenia: results of the second national survey. **Zdravstveno Varstvo**, v. 55, n. 4, p. 239–247, 1 dez. 2016.

KUDERER, N. M. et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. **Cancer**, v. 106, n. 10, p. 2258–2266, 15 maio 2006.

LAI, N. M. et al. Catheter impregnation, coating or bonding for reducing central venous catheter-related infections in adults. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 3, p. CD007878, 16 mar. 2016.

LI, D. et al. Evaluation of candidemia in epidemiology and risk factors among cancer patients in a cancer center of China: an 8-year case-control study. **BMC infectious diseases**, v. 17, n. 1, p. 536, 03 2017.

LIMA, M. E.; ANDRADE, D. DE; HAAS, V. J. Avaliação prospectiva da ocorrência de infecção em pacientes críticos de unidade de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 19, n. 3, p. 342–347, set. 2007.

LIPITZ-SNYDERMAN, A. et al. Long-term central venous catheter use and risk of infection in older adults with cancer. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 32, n. 22, p. 2351–2356, 1 ago. 2014.

LIVERMORE, D. M.; WINSTANLEY, T. G.; SHANNON, K. P. Interpretative reading: recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 48 Suppl 1, p. 87–102, jul. 2001.

LOBO, R. D. et al. Impact of an educational program and policy changes on decreasing catheter-associated bloodstream infections in a medical intensive care unit in Brazil. **American Journal of Infection Control**, v. 33, n. 2, p. 83–87, mar. 2005.

MADABHAVI, I. et al. A Study of Use of “PORT” Catheter in Patients with Cancer: A Single-Center Experience. **Clinical Medicine Insights. Oncology**, v. 11, p. 1179554917691031, 2017.

MAKI, D. G.; KLUGER, D. M.; CRNICH, C. J. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 81, n. 9, p. 1159–1171, set. 2006.

MARÍN, M. et al. Bloodstream infections in patients with solid tumors: epidemiology, antibiotic therapy, and outcomes in 528 episodes in a single cancer center. **Medicine**, v. 93, n. 3, p. 143–149, maio 2014.

MARIN, M. et al. Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: Differences between patients with haematological malignancies and solid tumours. **Journal of Infection**, v. 69, n. 5, p. 417–423, nov. 2014.

MARÍN, M. et al. Factors influencing mortality in neutropenic patients with haematologic malignancies or solid tumours with bloodstream infection. **Clinical Microbiology and**

**Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 21, n. 6, p. 583–590, jun. 2015.

MARRA, A. R. et al. Nosocomial Bloodstream Infections in Brazilian Hospitals: Analysis of 2,563 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 49, n. 5, p. 1866–1871, 1 maio 2011.

MARSCHALL, J. et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 35, n. 7, p. 753–771, jul. 2014.

MCCABE, W. R. Gram-Negative Bacteremia: I. Etiology and Ecology. **Archives of Internal Medicine**, v. 110, n. 6, p. 847, 1 dez. 1962.

MEHL, A. et al. Burden of bloodstream infection in an area of Mid-Norway 2002-2013: a prospective population-based observational study. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, dez. 2017.

MEIDANI, M.; BAGHERI, A.; KHORVASH, F. A Population-Based Study of Bacterial Spectrum in Febrile Neutropenic Patients. **Jundishapur Journal of Microbiology**, v. 6, n. 2, 2 mar. 2013.

MERMEL, L. A. et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. **Journal of Intravenous Nursing: The Official Publication of the Intravenous Nurses Society**, v. 24, n. 3, p. 180–205, jun. 2001.

METZGER, K. E. et al. The Burden of Mucosal Barrier Injury Laboratory-Confirmed Bloodstream Infection among Hematology, Oncology, and Stem Cell Transplant Patients. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 36, n. 02, p. 119–124, fev. 2015.

MILLER, W. R.; MUNITA, J. M.; ARIAS, C. A. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 12, n. 10, p. 1221–1236, out. 2014.

MOLLEE, P. et al. Catheter-associated bloodstream infection incidence and risk factors in adults with cancer: a prospective cohort study. **The Journal of Hospital Infection**, v. 78, n. 1, p. 26–30, maio 2011.

MONTASSIER, E. et al. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology**, v. 32, n. 7, p. 841–850, jul. 2013.

NIU, T. et al. Retrospective comparative analysis of risk factors and outcomes in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections: cefoperazone-sulbactam associated with resistance and tigecycline increased the mortality. **Infection and Drug Resistance**, v. 11, p. 2021–2030, 2018.

O'GRADY et al. **Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections**. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC)., , 2011. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/hai/pdfs/bsi-guidelines-2011.pdf>>. Acesso em: 30 maio. 2016

PAGANO, L. et al. Changes in the incidence of candidemia and related mortality in patients with hematologic malignancies in the last ten years. A SEIFEM 2015-B report. **Haematologica**, v. 102, n. 10, p. e407–e410, out. 2017.

PATEL, G. S. et al. Comparison of peripherally inserted central venous catheters (PICC) versus subcutaneously implanted port-chamber catheters by complication and cost for patients receiving chemotherapy for non-haematological malignancies. **Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer**, v. 22, n. 1, p. 121–128, jan. 2014.

PAUL, M. et al. The epidemiology of bacteremia with febrile neutropenia: experience from a single center, 1988-2004. **The Israel Medical Association journal: IMAJ**, v. 9, n. 6, p. 424–429, jun. 2007.

PEREA, S.; PATTERSON, T. F. Antifungal Resistance in Pathogenic Fungi. **Clinical Infectious Diseases**, v. 35, n. 9, p. 1073–1080, nov. 2002.

PEREZ, F.; ADACHI, J.; BONOMO, R. A. Antibiotic-resistant gram-negative bacterial infections in patients with cancer. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 59 Suppl 5, p. S335-339, 15 nov. 2014.

PÉREZ-GARCÍA, A. et al. Predictors of mortality and poor outcome in cancer patients with *E. faecium* bloodstream infection. **Anales Del Sistema Sanitario De Navarra**, v. 38, n. 1, p. 71–77, abr. 2015.

PRONOVOST, P. et al. An Intervention to Decrease Catheter-Related Bloodstream Infections in the ICU. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 26, p. 2725–2732, 28 dez. 2006.

RAFAILIDIS, P. I. et al. Infectious complications of monoclonal antibodies used in cancer therapy: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. **Cancer**, v. 109, n. 11, p. 2182–2189, 1 jun. 2007.

ROLSTON, K. V. I. The Infectious Diseases Society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 39 Suppl 1, p. S44-48, 15 jul. 2004.

ROLSTON, K. V. I. Infections in Cancer Patients with Solid Tumors: A Review. **Infectious Diseases and Therapy**, v. 6, n. 1, p. 69–83, mar. 2017.

ROLSTON, K. V. I.; BODEY, G. P.; SAFDAR, A. Polymicrobial infection in patients with cancer: an underappreciated and underreported entity. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 45, n. 2, p. 228–233, 15 jul. 2007.

ROYO-CEBRECOS, C. et al. A fresh look at polymicrobial bloodstream infection in cancer patients. **PloS One**, v. 12, n. 10, p. e0185768, 2017.

SAFDAR, A.; ARMSTRONG, D. INFECTIOUS MORBIDITY IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH CANCER. **Critical Care Clinics**, v. 17, n. 3, p. 531–570, jul. 2001.

SAFDAR, N.; MAKI, D. G. Risk of catheter-related bloodstream infection with peripherally inserted central venous catheters used in hospitalized patients. **Chest**, v. 128, n. 2, p. 489–495, ago. 2005.

SAMONIS, G. et al. A prospective study of characteristics and outcomes of bacteremia in patients with solid organ or hematologic malignancies. **Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer**, v. 21, n. 9, p. 2521–2526, set. 2013.

- SANTE, L. et al. Epidemiological study of secondary bloodstream infections: The forgotten issue. **Journal of Infection and Public Health**, 25 set. 2018.
- SATLIN, M. J. et al. Emergence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae as causes of bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. **Leukemia & Lymphoma**, v. 54, n. 4, p. 799–806, abr. 2013.
- SCHABERG, D. R.; CULVER, D. H.; GAYNES, R. P. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. **The American Journal of Medicine**, v. 91, n. 3B, p. 72S-75S, 16 set. 1991.
- SCHELENZ, S.; NWAKA, D.; HUNTER, P. R. Longitudinal surveillance of bacteraemia in haematology and oncology patients at a UK cancer centre and the impact of ciprofloxacin use on antimicrobial resistance. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 68, n. 6, p. 1431–1438, 1 jun. 2013.
- SEE, I. et al. Mucosal Barrier Injury Laboratory-Confirmed Bloodstream Infection: Results from a Field Test of a New National Healthcare Safety Network Definition. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 34, n. 08, p. 769–776, ago. 2013.
- SHORR, A. F. et al. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. **Critical Care Medicine**, v. 34, n. 10, p. 2588–2595, out. 2006.
- SKOGBERG, K. et al. Population-based burden of bloodstream infections in Finland. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 18, n. 6, p. E170–E176, jun. 2012.
- SMYTH, J. et al. Diabetes, malignancy and age as predictors of *Candida glabrata* bloodstream infection: A re-evaluation of the risk factors. **Journal de Mycologie Médicale**, v. 28, n. 3, p. 547–550, set. 2018.
- SØGAARD, M. et al. Short-term mortality in relation to age and comorbidity in older adults with community-acquired bacteremia: a population-based cohort study. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 56, n. 9, p. 1593–1600, set. 2008.
- STEINBERG, J. P.; COFFIN, S. E. Improving the central line-associated bloodstream infection surveillance definition: a work in progress. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 34, n. 8, p. 777–779, ago. 2013.

THIRUMALA, R.; RAMASWAMY, M.; CHAWLA, S. Diagnosis and management of infectious complications in critically ill patients with cancer. **Critical Care Clinics**, v. 26, n. 1, p. 59–91, jan. 2010.

TING, J. Neutropenia febril. In: **Tratado de medicina de urgencias pediátricas**. [s.l.] Elsevier, 2007. p. 320–321.

TRECARICHI, E. M. et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey. **Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 21, n. 4, p. 337–343, abr. 2015.

TUMBARELLO, M. et al. Factors associated with mortality in bacteremic patients with hematologic malignancies. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 64, n. 3, p. 320–326, jul. 2009.

UYS, A. et al. Prediction of outcome in cancer patients with febrile neutropenia: comparison of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer risk-index score with procalcitonin, C-reactive protein, serum amyloid A, and interleukins-1beta, -6, -8 and -10. **European Journal of Cancer Care**, v. 16, n. 6, p. 475–483, nov. 2007.

VALLÉS, J. et al. Health-care-Associated Bloodstream Infections at Admission to the ICU. **Chest**, v. 139, n. 4, p. 810–815, abr. 2011.

VAN DUIN, D. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: What we know and what we need to know. **Virulence**, v. 8, n. 4, p. 379–382, 19 maio 2017.

VELASCO, E. Aspectos epidemiológicos de infecções da corrente sanguínea e fatores de risco associados ao óbito em pacientes internados no Hospital do Câncer, Rio de Janeiro, no período de 1993 a 1994. **Tese**, p. 109, 1998.

VELASCO, E. et al. Bloodstream infection surveillance in a cancer centre: a prospective look at clinical microbiology aspects. **Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 10, n. 6, p. 542–549, jun. 2004.

VELASCO, E. et al. Comparative study of clinical characteristics of neutropenic and non-neutropenic adult cancer patients with bloodstream infections. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 25, n. 1, p. 1–7, jan. 2006.

VELASCO, E.; PORTUGAL, R. D.; SALLUH, J. I. F. A simple score to predict early death in adult cancer patients with bloodstream infections. **The Journal of Infection**, v. 59, n. 5, p. 332–336, nov. 2009.

VISCOLI, C. et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 28, n. 5, p. 1071–1079, maio 1999.

WANG, T.-Y. et al. Incidence and risk factors for central venous access port-related infection in Chinese cancer patients. **Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan Yi Zhi**, v. 114, n. 11, p. 1055–1060, nov. 2015.

WEINER, L. M. et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 37, n. 11, p. 1288–1301, 2016.

WHO. **Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide: Clean Care is Safer Care**. [s.l.] World Health Organization, 2011.

WHO. **Guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the... National and acute health care facility level**. S.l.: WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016.

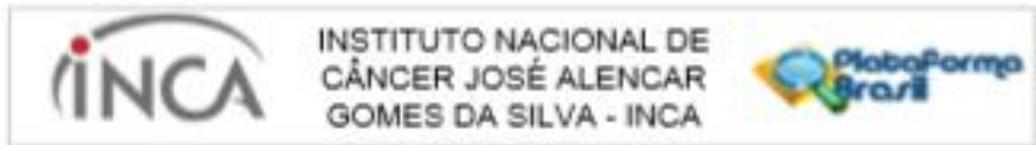
WISPLINGHOFF, H. et al. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 36, n. 9, p. 1103–1110, 1 maio 2003.

YOKOE, D. S. et al. Executive Summary: A Compendium of Strategies to Prevent Healthcare-Associated Infections in Acute Care Hospitals. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 29, n. S1, p. S12–S21, out. 2008.

ZIRKEL, J. et al. Epidemiology of Candida blood stream infections in patients with hematological malignancies or solid tumors. **Medical Mycology**, v. 50, n. 1, p. 50–55, jan. 2012.

## 9 ANEXOS

### Anexo I – Parecer consubstanciado do CEP



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** "Infecções de Corrente Sanguínea em Pacientes com Doença Onco-hematológica"

**Pesquisador:** Ianick Souto Martins

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 60385416.1.0000.5274

**Instituição Proponente:** Hospital do Câncer I

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.766.731

##### Apresentação do Projeto:

###### INTRODUÇÃO:

As infecções de corrente sanguínea (ICs) estão relacionadas à elevada mortalidade em indivíduos imunossuprimidos. O conhecimento dos aspectos epidemiológicos, clínicos, e microbiológicos destas infecções é extremamente relevante para que estratégias de prevenção e terapêuticas possam ser otimizadas.

###### OBJETIVOS E MÉTODO:

Trata-se de um estudo de coorte mista com o objetivo de:

(i) descrever o perfil microbiológico e a mortalidade associada às ICs diagnosticadas em pacientes com doença onco-hematológica;

(ii) analisar as variáveis potencialmente associadas a ocorrência de ICs por patógenos específicos e

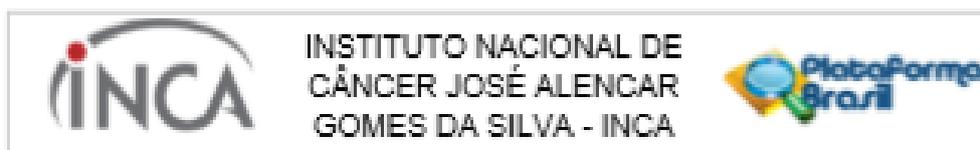
(iii) analisar as variáveis potencialmente associadas ao desfecho clínico óbito relacionado a ICs nesta população.

Serão inseridos os pacientes com ICs e neoplasia onco-hematológicas maiores de 18 anos, atendidos no Hospital do Câncer I do Instituto Nacional do Câncer (HCH-INCA) de 01/10/2012 a

**Endereço:** RUA DO RESENDE, 126 - SALA 203  
**Cidade:** CENTRO **CEP:** 20.231-050  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** mes@inca.gov.br

INCA/CT/06/12

## Anexo I – Parecer consubstanciado do CEP



Contribuição do Parecer: 1.750.731

### Recomendações:

A Resolução 196/96 foi substituída pela Resolução 466/12. Dessa forma a pesquisadora deverá substituir todas as referências da resolução antiga pela atual.

### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

### Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Ressalto o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

### Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_750731.pdf	27/09/2016 10:20:47		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP.doc	27/09/2016 10:18:07	Ianick Souto Martins	Aceito
Outros	Formulario_submissao.pdf	27/09/2016 10:14:50	Ianick Souto Martins	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	23/09/2016 11:58:14	Ianick Souto Martins	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracoes_pesquisador.pdf	23/09/2016 11:55:05	Ianick Souto Martins	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Justificativa_ausencia_tcle.pdf	23/09/2016 11:52:45	Ianick Souto Martins	Aceito

### Situação do Parecer:

Aprovado

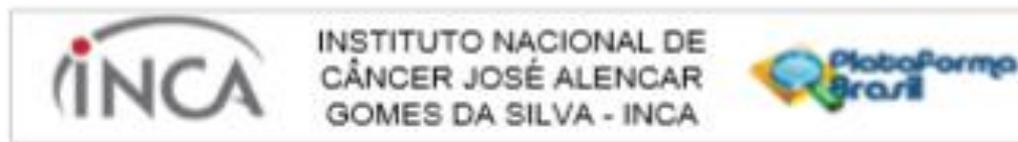
### Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: RUA DO RESENDE, 126 - SALA 303  
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-030  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br

Página 06 de 07

## Anexo I – Parecer consubstanciado do CEP



Contratação do Parecer: 1.195.731

RIO DE JANEIRO, 21 de Outubro de 2016

---

Assinado por:  
Carlos Henrique Debenedito Silva  
(Coordenador)

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203  
Distrito: CENTRO CEP: 20.231-092  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br

Página 16 de 17

## Anexo II – Ficha de coleta de dados

### Ficha de coleta de dados do Projeto Intitulado

“Comparação entre a origem, o perfil microbiológico e a mortalidade associada às infecções de corrente sanguínea em pacientes com tumores sólidos e neoplasias hematológicas assistidos no Hospital do Câncer I do Instituto Nacional de Câncer”

#### 1-Dados demográficos e clínicos do paciente

Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Gênero: F ( ) M ( )

Serviço: \_\_\_\_\_

Deteção após internação no hospital: Sim ( ) Não ( )

Sector de admissão: \_\_\_\_\_

Data de admissão: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data da ICS: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Sector de aquisição da ICS: \_\_\_\_\_

Data admissão sector de aquisição: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

#### Episódio de ICS

1º Episódio ( )

2º Episódio ( )

3º Episódio ( )

4º Episódio ( )

5º Episódio ( )

6º Episódio ( )

7º Episódio ( )

Origem do paciente

- Outro hospital Sim ( ) Não ( )
- Comunidade Sim ( ) Não ( )
- UPA Sim ( ) Não ( )
- Ambulatório Sim ( ) Não ( )
- Hospital Dia Sim ( ) Não ( )
- Outros Sim ( ) Não ( )

Qual? \_\_\_\_\_

Tipo de internação: Eletiva: ( ) Emergência ( )

Tipo de Câncer

- Órgão sólido Sim ( ) Não ( )  
Se sim, qual tipo: \_\_\_\_\_

- Hematológico Sim ( ) Não ( )  
Se sim, qual tipo: \_\_\_\_\_

Presença de dispositivo invasivo no momento da ICS: Sim ( ) Não ( )

Se sim, qual (s): \_\_\_\_\_

Cirurgia nos últimos 30 dias: Sim ( ) Não ( )

#### **2 Dados sobre a ICS e os microrganismos**

Microrganismo(s) isolado(s)	Data(s) da coleta	Nº da amostra	Tempo de Positividade de HCT em horas
1)			
2)			
3)			
4)			

Nº de amostras positivas: \_\_\_\_\_

Nº de amostras coletadas: \_\_\_\_\_

ICS polimicrobiana: Sim ( ) Não ( )

Microrganismo Multirresistente: Sim ( ) Não ( )

Se sim, qual multirresistência \_\_\_\_\_

Nº: \_\_\_\_\_

**Origem da ICS**

- Comunitária Sim ( ) Não ( )
- Autóctone ao HCI Sim ( ) Não ( )
  - IRAS-HCI Sim ( ) Não ( )
  - Se sim, local de aquisição IRAS-HCI: \_\_\_\_\_
  - IH-HCI Sim ( ) Não ( )
  - Se sim, local de aquisição IH-HCI: \_\_\_\_\_
- IRAS não HCI Sim ( ) Não ( )
- UPA Sim ( ) Não ( )
- Outro hospital Sim ( ) Não ( )
- Indeterminado Sim ( ) Não ( )
- Outros Sim ( ) Não ( )

**Avaliação da gravidade da ICS**

Contagem de neutrófilos no dia da coleta da HCT: \_\_\_\_\_

Neutropenia Sim ( ) Não ( )

Neutropenia Febril (&lt;500 neutrófilos) Sim ( ) Não ( )

Data do início da neutropenia \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ NA ( )

**Sítio de origem da ICS**

- Primária: Sim ( ) Não ( )
- Endocardite: Sim ( ) Não ( )
- Secundária: Sim ( ) Não ( )

**3-Dados Exploratórios Sobre Aquisição****Para ICS Primária**

- ICS associada ao cateter: ( ) sim ( ) não ( ) NA
- Se sim, qual:

Tipo de Cateter	Sim	Não	Data da colocação
Cateter Venoso Periférico			
Cateter Arterial Periférico			
Cateter Venoso Central (punção)			
Cateter Venoso Central (dissecção)			
Cateter Venoso Central (CCIP)			
Cateter de Hemodiálise (HD)			
Cateter de Longa Permanência semi-implantado			
Cateter de Longa Permanência totalmente implantado			

Infecção relacionada à infusão de solução: ( ) sim ( ) não

- Se sim, qual solução?

Solução/procedimento	SIM	NÃO	NA	Data da Infusão/procedimento que gerou reação pirogênica
Hemocomponente				
Nutrição Parenteral				
Medicamentos em geral, qual: _____				
Solução de reposição volêmica, qual: _____				

**Infecção associada ao dano de barreira mucosa:** ( ) sim ( ) não

- 2 episódios de neutropenia <500, até 3 anterior ou após a ICS: ( ) sim ( ) não
- Contagem de neutrófilos até 3 dias antes e 3 dias depois da ICS \_\_\_\_\_ e \_\_\_\_\_
- Realizou TCTH no último ano antes da ICS: ( ) sim ( ) não
- **Diarréia >1 litro nas 24h:** ( ) sim ( ) não
- **DECH** gastrointestinal, grau III ou IV: ( ) sim ( ) não

**Para ICS Secundária**

- Pneumonia: ( ) sim ( ) não ( ) NA
- ITU: ( ) sim ( ) não ( ) NA
- Úlcera de pressão infectada: ( ) sim ( ) não ( ) NA
- Meningite: ( ) sim ( ) não ( ) NA
- Outras Infecções de SNC ( ) sim ( ) não ( ) NA
- Cirurgia infectada: ( ) sim ( ) não ( ) NA
- Tipo: ( ) Eletiva ( ) Emerg ( ) NA  
Data da cirurgia: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
- Infecção de Pele e partes moles ( ) sim ( ) não ( ) NA
- Infecção osteoarticular ( ) sim ( ) não ( ) NA
- Infecção abdominal ( ) sim ( ) não ( ) NA
- Infecção do trato gastrointestinal ( ) sim ( ) não ( ) NA
- Outros \_\_\_\_\_ ( ) sim ( ) não ( ) NA

**4 - Evolução clínica**

- Óbito em até 30 dias: ( ) Sim ( ) Não
- Óbito em até 7 dias: ( ) Sim ( ) Não
- Alta: ( ) Sim ( ) Não
- Data do desfecho (alta/óbito): \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
- Permaneceu internado após 30 dias da data da ICS: ( ) Sim ( ) Não
- Desfecho desconhecido ( ) Sim ( ) Não