

**Ministério da Saúde**



**COORDENAÇÃO DE ENSINO**

**Residência Multiprofissional em Oncologia / Enfermagem**

**CRISLAINE UCCELI COSTA**

**Mortalidade por Infecção de Corrente Sanguínea Associada ao Cateter Venoso Central de Longa Permanência em Pacientes com Neoplasias Hematológicas: uma Revisão Integrativa**

**Rio de Janeiro**

**2020**

**CRISLAINE UCCELI COSTA**

**Mortalidade por Infecção de Corrente Sanguínea Associada ao Cateter Venoso Central de Longa Permanência em Pacientes com Neoplasias Hematológicas: uma Revisão Integrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão da Residência Multiprofissional em Oncologia / Enfermagem.

Orientador: Elsie Storch Borges

Co-orientador: Ianick Souto Martins

Rio de Janeiro

2020

**CRISLAINE UCCELI COSTA**

**Mortalidade por Infecção de Corrente Sanguínea Associada ao Cateter Venoso Central de Longa Permanência em Pacientes com Neoplasias Hematológicas: uma Revisão Integrativa**

Avaliado e Aprovado por:

Elsie Storch Borges

Ass. \_\_\_\_\_

Ana Paula R. Siqueira

Ass. \_\_\_\_\_

Daniele Eloyna T. de Araújo Rodrigues

Ass. \_\_\_\_\_

Data: \_\_/\_\_/\_\_

Rio de Janeiro

2020

# **Mortalidade por Infecção de Corrente Sanguínea Associada ao Cateter Venoso Central de Longa Permanência em Pacientes com Neoplasias Hematológicas: uma Revisão Integrativa**

Mortality from Bloodstream Infection Associated with Long Term Central Venous Catheter in Patients with Hematological Neoplasms: an Integrative Review

Mortalidad por Infección del Torrente Sanguíneo Asociada con el Catéter Venoso Central a Largo Plazo en Pacientes con Neoplasias Hematológicas: una Revisión Integradora

**Título resumido:** Mortalidade por infecção associada a cateteres centrais

**Autores:** Crislaine Ucceli Costa<sup>1</sup>, Elsie Storch Borges<sup>2</sup>, Ianick Souto Martins<sup>3</sup>

1. Enfermeira, Pós graduada em enfermagem oncológica, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Rio de Janeiro (RJ), Brasil. e-mail: crislaeuc@hotmail.com Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-6202-5030>
2. Enfermeira. Mestre em Enfermagem pela Universidade Federal Fluminense. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Rio de Janeiro (RJ), Brasil. e-mail: [elsie.borges@inca.gov.br](mailto:elsie.borges@inca.gov.br) / Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-2284-3757>
3. Médica. Doutora em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade Federal do Rio de Janeiro e University e School of Public Health na Universidade da Califórnia, em Berkeley, EUA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Rio de Janeiro (RJ), Brasil. e-mail: [ianicksm@id.uff.br](mailto:ianicksm@id.uff.br)

**Autor correspondente:** Crislaine Ucceli Costa. End: Rua Carlos de Carvalho, 47, Centro, Rio de Janeiro-RJ, Brasil. CEP: 20230-180. Tel: (21) 97906-1494.

## **Crítérios de autoria (contribuições dos autores)**

Crislaine Ucceli Costa, Elsie Storch Borges e Ianick Souto Martins contribuíram substancialmente na concepção e no planejamento do estudo; na obtenção, a análise e interpretação dos dados; bem como na redação, revisão crítica e aprovação final da versão publicada.

## **Declaração de Conflito de Interesses**

Nada a declarar.

## **Fontes de Financiamento**

Não há.

## Resumo

**Introdução:** os cateteres venosos centrais de longa permanência (CVCLPs) são amplamente utilizados por pacientes com neoplasias hematológicas (NH). Porém, algumas complicações associadas a esses dispositivos podem ocorrer, dentre elas a infecção de corrente sanguínea (ICS) associada ao cateter. Essas infecções podem ocasionar o atraso no tratamento da NH, a perda do CVCLP e até mesmo o óbito. **Objetivo:** identificar na literatura médica os fatores descritos como determinantes para o óbito nas ICSs associadas aos CVCLPs em pacientes com NH. **Método:** revisão integrativa com inclusão de estudos dos últimos 10 anos, em qualquer idioma, nas bases de dados PubMed, Embase, LILACS, CINAHL EBSCO; realizada entre os dias 15 e 30 de setembro de 2019. **Resultados:** foram encontrados 369 artigos, dos quais cinco atenderam aos critérios de inclusão, dois casos-controle e três coortes retrospectivas. O país de origem dos estudos foi variado e três destes foram publicados nos últimos cinco anos. **Discussão:** os estudos incluídos detectaram como fator de risco para o óbito a não remoção do CVCLP (1) e como fator protetor, a remoção do cateter (2). Além disso, foram identificadas ferramentas de avaliação de risco, o alto escore de bacteremia de Pitt como preditor de mortalidade (1) e o escore da MASCC  $\geq 21$  pontos (1) demonstrou baixo risco de complicações graves em pacientes neutropênicos. **Conclusão:** há a necessidade de mais estudos, que identifiquem e reforcem os achados sobre os fatores determinantes para o óbito associado ICS-CVCLP em pacientes com NH.

**Palavras-chave:** Mortalidade; Neoplasias Hematológicas; Infecções Relacionadas a Cateter.

## Abstract

**Introduction:** long term central venous catheters (LTCVCs) are widely used by patients with hematologic neoplasms (NH). However, some complications associated with these devices may occur, among them bloodstream infection (BSI) associated with the catheter. These infections can cause a delay in the treatment of NH, the loss of LTCVC and even death. **Objective:** to identify in medical literature the factors described as determinants for death in BSI associated LTCVCs in patients with HN. **Method:** integrative review including studies from the last 10 years, in any language, in the PubMed, Embase, LILACS, CINAHL EBSCO databases; performed between September 15 and 30, 2019. **Results:** 369 articles were found, five of which met the inclusion criteria, two case-controls and three retrospective cohorts. The country of origin of these studies was varied and three of them were published in the last five years. **Discussion:** the included studies detected as a risk factor for death the non removal or late removal of the LTCVC (1) and as a protective factor, the catheter removal (2). In addition, risk assessment tools were identified, the high Pitt bacteremia score as a predictor of mortality (1) and the MASCC score  $\geq 21$  points (1) demonstrated low risk of serious complications in neutropenic patients. **Conclusion:** further studies are necessary to identify determinant factors of mortality associated with BSI-LTCVC in patients with HN.

**Key words:** Mortality; Hematologic Neoplasms; Catheter-Related Infections.

## Resumen

**Introducción:** los catéteres venosos centrales a largo plazo (CVCLP) son ampliamente utilizados por pacientes con neoplasias hematológicas (NH). Sin embargo, pueden ocurrir algunas complicaciones asociadas con estos dispositivos, entre ellas la infección del torrente sanguíneo (ITS) asociada con el catéter. Estas infecciones pueden causar demoras en el tratamiento de NH, pérdida de CVCLP e incluso la muerte. **Objetivo:** identificar en la literatura médica los factores descritos como determinantes de la muerte en ITS asociados con CVCLP en pacientes con NH. **Método:** revisión integradora con inclusión de estudios de los últimos 10 años, en cualquier idioma, en las bases de datos PubMed, Embase, LILACS, CINAHL EBSCO; realizado entre el 15 y el 30 de septiembre de 2019. **Resultados:** se encontraron 369 artículos, de los cuales cinco cumplieron los criterios de inclusión, dos casos de control y tres cohortes retrospectivas. El país de origen de los estudios fue variado y tres de ellos fueron publicados en los últimos cinco años. **Discusión:** los estudios incluidos encontraron que CVCLP no se eliminó como factor de riesgo de muerte (1) y que el catéter se eliminó como factor de protección (2). Además, se identificaron herramientas de evaluación de riesgos, el alto puntaje de bacteriemia de Pitt como predictor de mortalidad (1) y el puntaje MASCC  $\geq 21$  puntos (1) demostraron un bajo riesgo de complicaciones graves en pacientes neutropénicos. **Conclusión:** existe la necesidad de más estudios, que identifiquen y refuercen los hallazgos sobre los factores determinantes de la muerte asociados con ICS-CVCLP en pacientes con NH.

**Palabras clave:** Mortalidad; Neoplasias Hematológicas; Infecciones Relacionadas con Catéteres.

## INTRODUÇÃO

As neoplasias hematológicas (NH) formam um grupo heterogêneo de doenças malignas que afetam de diferentes formas, o funcionamento da medula óssea e dos órgãos linfóides, alterando a produção e a função das células hematopoiéticas. Incluem as leucemias, os linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin e o mieloma múltiplo<sup>1</sup>.

Os principais tipos de tratamento para essas neoplasias são a quimioterapia, em alguns casos associada à imunoterapia e à radioterapia e o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Em conjunto com esses tratamentos também podem ocorrer o controle de complicações infecciosas e hemorrágicas e a prevenção ou combate da doença no sistema nervoso central<sup>2</sup>.

O tratamento com quimioterápicos, aos quais esses pacientes são submetidos, altera a função medular com conseqüente redução das linhagens celulares, podendo resultar em pancitopenia. A redução da linhagem granulocítica pode ocasionar a neutropenia, que é definida como uma contagem absoluta de neutrófilos de  $<500$  células/mm<sup>3</sup> ou que deverá diminuir para  $<500$  células/mm<sup>3</sup> durante as próximas 48 h. Quando esse número está abaixo de 100 células/mm<sup>3</sup> é utilizado o termo neutropenia profunda. Esse quadro, associado à febre, é considerado uma emergência oncológica e infecciosa. Nesse caso, a febre é definida como uma única aferição com uma temperatura oral  $\geq 38,7^{\circ}\text{C}$  ou de  $38^{\circ}\text{C}$  por uma hora. A neutropenia ocorre em mais de 80% dos pacientes com NH, tornando-os mais susceptíveis a adquirir infecções graves com aumento da morbidade e mortalidade nessa população. Ela pode ser de curta duração ( $\leq 7$  dias) ou de duração prolongada ( $> 7$  dias)<sup>3</sup>. Os pacientes com neutropenia demandam maior atenção dos profissionais de saúde devido à maior susceptibilidade aos eventos infecciosos. Essas infecções podem surgir associadas a poucas manifestações clínicas ou até mesmo sem a presença de sinais e sintomas, devido à

imunodeficiência. Por conseguinte, a demora na detecção e no tratamento dessas infecções pode levar a maior gravidade e a desfechos desfavoráveis, rapidamente<sup>4</sup>.

Para os portadores desse tipo de neoplasia, a terapia intravenosa é um dos principais componentes para um longo tratamento oncológico. Desse modo, os cateteres venosos centrais de longa permanência (CVCLPs) são amplamente utilizados por essa população, desempenhando um papel importante no tratamento da mesma. Os CVCLPs são indicados para pacientes que possuem rede venosa de difícil acesso ou que serão submetidos a um longo período de tratamento com drogas vesicantes e/ou irritantes, como os quimioterápicos. Eles possibilitam a continuidade das atividades diárias e a redução dos efeitos adversos no local da inserção ou no trajeto venoso do paciente com NH<sup>5</sup>.

Os CVCLPs são dispositivos flexíveis, compostos de silicone ou poliuretano, radiopacos e apresentam diâmetros variados. São classificados como tunelizados (semi-implantados) e totalmente implantados<sup>6</sup>. Estes dispositivos podem ser utilizados para administração de quimioterapia, hemotransusão, nutrição parenteral, antibioticoterapia, coleta de sangue para exames laboratoriais, reposição de eletrólitos, dentre outros. Porém, algumas complicações associadas a esses dispositivos são passíveis de ocorrer, principalmente as de caráter infeccioso, trombótico e mecânico. Os eventos infecciosos podem causar danos leves até danos graves como a necessidade de remoção do cateter, atraso no tratamento da neoplasia, a sepse e o óbito<sup>7</sup>.

No que diz respeito à manutenção dos CVCLPs, o enfermeiro é o profissional responsável pelo manuseio e o bom funcionamento dos mesmos, bem como pela prevenção das complicações relacionadas ao seu uso<sup>7</sup>.



Dentre as complicações infecciosas relacionadas aos CVCLPs, destaca-se a infecção primária da corrente sanguínea (IPCS), conceituada pela ANVISA<sup>8</sup> (2017) como:

“infecção da corrente sanguínea em pacientes em uso de cateter central por um período maior que dois dias de calendário (sendo o D1 o dia de instalação do dispositivo) e que na data da infecção o paciente estava em uso do dispositivo ou este foi removido no dia anterior”.

A IPCS é uma infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS). Ela é considerada a IRAS com maior potencial preventivo, no entanto, está associada a desfechos desfavoráveis em saúde com grande impacto, como, a morbidade e mortalidade dos usuários, o aumento no tempo de internação e dos custos hospitalares, refletindo diretamente na segurança do paciente e na qualidade da assistência<sup>8</sup>.

Segundo dados da Anvisa<sup>8</sup> (2017), no Brasil, a mortalidade entre pacientes com IPCS chega aos 40%, enquanto nos Estados Unidos esse número cai para 10% a 25%, em pacientes com maior risco. Isso pode ser justificado pela maior ocorrência de infecções por bactérias Gram-negativas com maior perfil de resistência a antimicrobianos como a *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter* spp.

Considerando o perfil dos pacientes com NH e o cenário relacionado aos desfechos das IPCS no Brasil e tendo em vista a escassez de estudos, sobretudo de revisões atuais, que abordem essa temática, o objetivo desta revisão integrativa é identificar na literatura médica os fatores descritos como determinantes para o óbito na infecção de corrente sanguínea associada ao cateter venoso central de longa permanência (ICS-CVCLP) em pacientes com NH. Isso poderá contribuir para facilitar a estimativa do impacto dessas infecções nesta população, e para subsidiar ações de

prevenção e tratamento para redução e controle desse evento adverso, visto que o mesmo representa um indicador de qualidade para os serviços de saúde e também de enfermagem.

## MÉTODOS

Foi realizada uma revisão integrativa dos estudos publicados nos últimos 10 anos, cuja busca eletrônica foi efetuada entre 15 e 30 de setembro de 2019.

Para a elaboração da questão norteadora foi utilizada a estratégia PICO<sup>9</sup>, que tem a função de estruturar a questão de pesquisa de forma clara e objetiva. Cada letra desse acrônimo representa um componente da questão, conforme pode-se observar no Quadro 1. Desse modo, foi elaborada a seguinte questão norteadora: qual a mortalidade por ICS associada ao CVCLP nos pacientes com NH?

**Quadro 1.** Estratégia PICO. Rio de Janeiro, 2020.

<b>Descrição</b>	<b>Abreviação</b>	<b>Componentes da pergunta</b>
População	<b>P</b>	Pacientes com Neoplasias Hematológicas
Intervenção	<b>I</b>	Uso de Cateter Venoso Central de Longa Permanência
Comparação	<b>C</b>	Sem comparação
Desfecho (“ <i>outcome</i> ”)	<b>O</b>	Mortalidade por Infecção de Corrente Sanguínea associada ao cateter

Fonte: elaborada pelas autoras.

A pesquisa dos artigos científicos foi realizada seguindo as seguintes etapas: i) identificação do tema e seleção da questão de pesquisa; ii) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; iii) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados (categorização); iv) avaliação dos estudos incluídos; e v) interpretação dos resultados<sup>10</sup>.

Foram incluídos ensaios clínicos, estudos de coorte e caso-controle publicados em qualquer idioma, que descrevessem os critérios utilizados para diagnóstico de ICS-CVCLP e que abordassem os fatores determinantes (de risco e proteção) para o óbito por ICS-CVCLP em pacientes com NH. Não houve restrições quanto à idade e ao sexo da população dos estudos. Estudos que abordaram pacientes em cuidados paliativos ou de fim de vida sem possibilidade terapêutica para a NH; estudos os quais o CVCLP era o CCIP (Cateter Central de Inserção Periférica) e aqueles os quais não foi possível avaliar essas informações foram excluídos.

Os estudos foram identificados por meio de estratégia de busca sistematizada, adaptada para cada base eletrônica de dados, com a ajuda de um bibliotecário da área de ciências da saúde. As bases de dados utilizadas foram as seguintes: PubMed, Embase, LILACS, CINAHL EBSCO. Para a busca nas bases de dados elencadas foram utilizados Descritores controlados em Ciências da Saúde (DeCS) e advindos do Medical Subject Headings (MeSH). Os termos utilizados estão apresentados no Quadro 2. A estratégia a seguir foi utilizada para a base de dados PubMed e, em seguida, adaptada para as outras bases de dados.

**Quadro 2.** Estratégia de busca utilizada para a base de dados PubMed. Rio de Janeiro, 2020.

	(Hematologic Neoplasms[mh] OR Leukemia[mh] OR Lymphoma[mh] OR Multiple Myeloma[mh] OR Leukemia[tiab] OR Lymphoma[tiab] OR Multiple Myeloma[tiab] OR Hematopoietic Stem Cell Transplantation[mh] OR Hematopoietic Stem Cell Transplantation[tiab] OR Stem Cell Transplantation[mh] OR Stem Cell Transplantation[tiab] OR Bone Marrow Transplantation[mh] OR Bone Marrow Transplantation[tiab] OR Febrile Neutropenia[mh] OR Febrile Neutropenia[tiab] OR Neutropenic fever[tiab]) OR (hematologic*[tiab] OR Hematopoietic[tiab] OR blood[tiab] OR blood stream infection[tiab])
AND	(Neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab] OR malignan*[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumour*[tiab])
AND	(Central Venous Catheters[mh] OR Implantable Catheter*[tiab] OR hickman[tiab] OR long-term catheter*[tiab] OR central venous catheter*[tiab] OR broviac[tiab] OR port-a-cath[tiab])
AND	(Infection[mh] OR infection[tiab] OR Cross Infection[mh] OR Bacterial Infections and Mycoses[mh] OR Catheter-Related Infections[mh])
AND	(mortality[mh] OR mortality[sh] OR mortality[tiab] OR lethality[tiab])

Fonte: elaborada pelas autoras.

Todos os artigos encontrados foram inseridos num gerenciador de referências (EndNoteBasic®, Thomson Reuters, USA). Procedeu-se a leitura dos títulos e resumos e posteriormente a leitura completa e coleta de dados dos estudos selecionados. Os dados foram extraídos e inseridos no programa Microsoft Office Excel 2010.

Constituiu-se um instrumento de coleta de dados que abrangeu os seguintes itens: identificação do estudo (revista e ano de publicação, país de origem, tipo de estudo, período do estudo); características da população do estudo (faixa etária, tamanho da amostra, diagnóstico, tratamento); dados da ICS (critério diagnóstico, tipo de cateter utilizado, microrganismo, tratamento); dados do desfecho (mortalidade atribuível, fatores de proteção, fatores de risco); e limitações do estudo citados pelos autores. Esses dados foram obtidos mediante leitura dos artigos e contato por e-mail com os respectivos autores.

Para avaliação da qualidade dos estudos selecionados foram utilizadas duas ferramentas: i) a classificação hierárquica, categorizada pela Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) em sete níveis de evidência científica<sup>11</sup>, e ii) o Qualis-Periódicos<sup>12</sup>, que é uma série de métodos, utilizados pela Comissão de aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (Capes), o qual avalia a qualidade do estudo de forma indireta, por meio do periódico no qual o mesmo foi publicado.

Os níveis de evidência científica foram classificados da seguinte forma<sup>11</sup>:

Nível 1) evidências provenientes de revisão sistemática ou metanálise de ensaios clínicos randomizados controlados relevantes ou oriundas de diretrizes clínicas baseadas em revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados controlados;

Nível 2) evidências derivadas de pelo menos um ensaio clínico randomizado controlado bem delineado;

Nível 3) evidências obtidas de ensaios clínicos bem delineados sem randomização;

Nível 4) evidências provenientes de estudos de coorte e de caso-controle bem delineados;

Nível 5) evidências originárias de revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos;

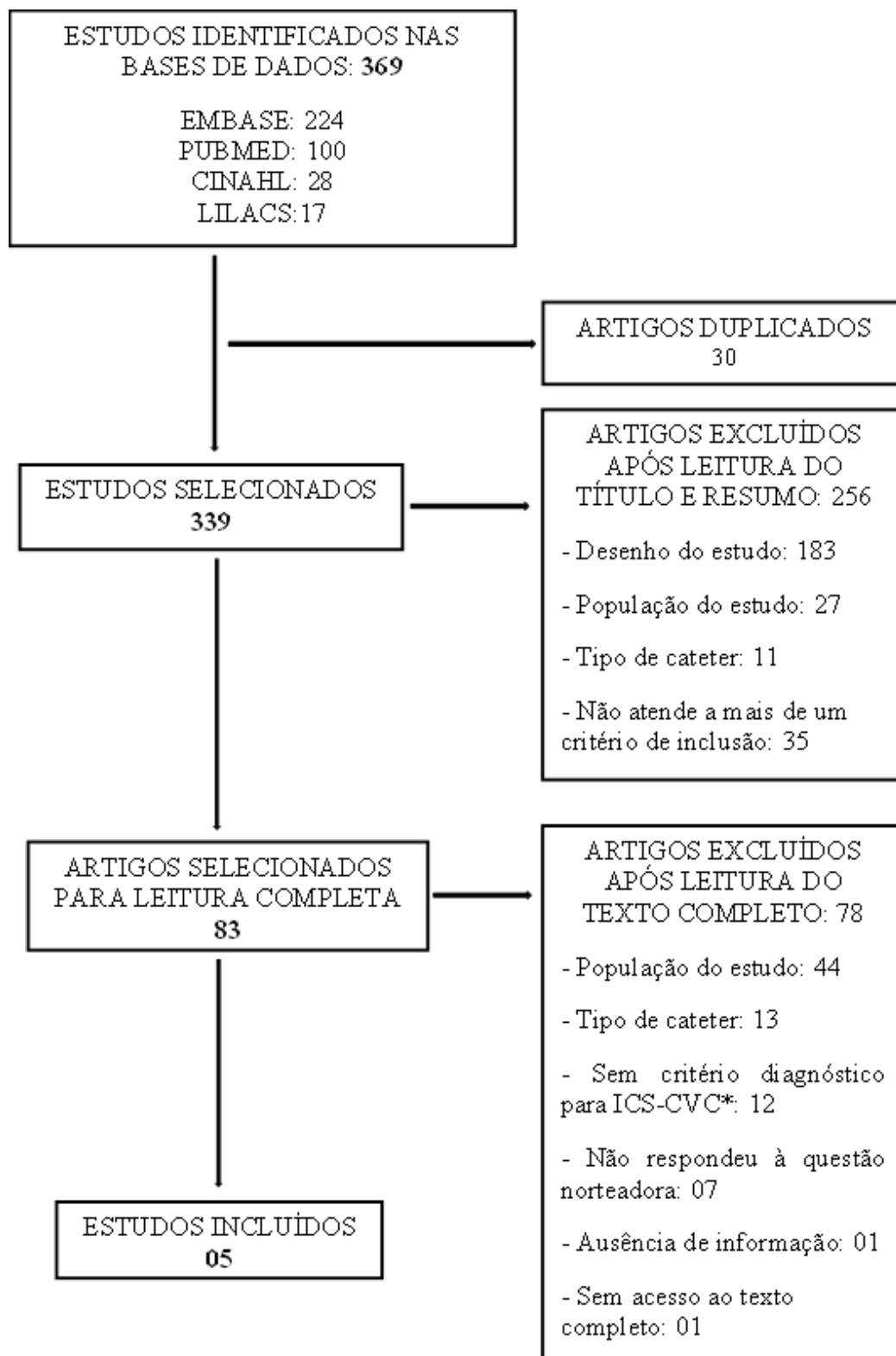
Nível 6) evidências derivadas de um único estudo descritivo ou qualitativo;

Nível 7) evidências oriundas de opinião de autoridades e/ou relatório de comitês de especialistas.

Já os periódicos foram estratificados de A1 a C, sendo A1 o nível mais elevado e C peso zero<sup>12</sup>.

## RESULTADOS

Após a realização da busca sistematizada nas bases de dados, foram encontrados 369 artigos, dos quais 30 eram duplicados. Após análise dos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos, foram selecionados 05 artigos para análise final. Esses dados estão detalhados na Figura 1.

**Figura 1**

Fluxograma de seleção dos estudos. Rio de Janeiro, 2020.

\*ICS-CVC: infecção de corrente sanguínea associada a cateter venoso central.

Fonte: elaborado pelas autoras.



O país de origem dos estudos foi variado e três desses foram publicados nos últimos cinco anos. No que diz respeito à metodologia, a maioria foi estudo de coorte (n: 3). Os cateteres semi-implantado e totalmente implantado apareceram com igual frequência, cada um estando presente em quatro estudos (Quadro 3).

**Quadro 3.** Identificação das publicações (n : 5) quanto à revista e ano de publicação, título, país, desenho do estudo, população, tipo de cateter, Qualis Capes e nível de evidência. Rio de Janeiro, 2020.

Revista/Ano	Título do artigo	País	Desenho do estudo	População/ episódio	Tipo de cateter	Qualis Capes	Nível de evidência <sup>12</sup>
Annals of Oncology / 2012	<b>Estudo 1<sup>13</sup></b> - “Early ultrasonographic finding of septic thrombophlebitis is the main indicator of central venous catheter removal to reduce infection-related mortality in neutropenic patients with bloodstream infection”	Itália	Caso-controle	Adulto n: 200 pcts	Semi-implantado	A1	4
Pediatric Hematology and Oncology / 2013	<b>Estudo 2<sup>14</sup></b> – “A Single Center’s Experience with <i>Candida parapsilosis</i> Related Long-Term Central Venous Access Device Infections: The Port Removal Decision and Its Outcomes”	Turquia	Coorte retrospectiva	Pediátrico n: 12 pcts	Totalmente implantado	B2	4
Mediterr J Hematol Infect Dis / 2016	<b>Estudo 3<sup>15</sup></b> - “Candida Associated Bloodstream Infections in Pediatric Hematology Patients: A Single Center Experience”	Turquia	Coorte retrospectiva	Pediátrico n: 26 pcts (30 episódios)	Totalmente implantado / Semi-implantado	B2	4
Rev. Instituto de Medicina tropical de São Paulo / 2018	<b>Estudo 4<sup>16</sup></b> – “Bloodstream infection in hematopoietic stem cell transplantation outpatients: risk factors for hospitalization and death”	Brasil	Coorte retrospectiva	Adulto n: 146 pcts (235 episódios)	Totalmente implantado / Semi-implantado	B2	4
Medical Mycology / 2018	<b>Estudo 5<sup>17</sup></b> – “Risk factors and clinical outcomes of breakthrough yeast bloodstream infections in patients with hematological malignancies in the era of newer antifungal agents”	Coréia do Sul	Caso-controle	Adulto n: 49 pcts	Totalmente Implantado / Semi-implantado	B1	4

Nota. pcts: pacientes

<sup>11</sup>Galvão CM. Níveis de evidência. [editorial]. Acta Paul Enferm. 2006; 19(2).

<sup>13</sup>Picardi M, Pagliuca S, Chiurazzi F, Lula D, Catania M, Rossano F, et al. Early ultrasonographic finding of septic thrombophlebitis is the main indicator of central venous catheter removal to reduce infection-related mortality in neutropenic patients with bloodstream infection. Annals of Oncology. 2012; 23(8), 2122–28p.

<sup>14</sup>Devrim I, Yaman Y, Demirag B, Oymak Y, Carti O, Ozek G, et al. A single center’s experience with *Candida parapsilosis* related long-term central venous access device infections: the port removal decision and its outcomes. Pediatric Hematology and Oncology. 2013; 31:(5), 435–41p.

<sup>15</sup>Gokcebey DG, Yarali N, Isik P, Bayram C, Ozkaya-Parlakay A, Kara A, et al. *Candida* associated bloodstream infections in pediatric hematology patients: a single center experience. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2016; 8:(1).

<sup>16</sup>Russo R, Mendes ET, Levin AS, Dullely F, Oliveira MS, Shikanai-Yasuda MA, et al. Bloodstream infection in hematopoietic stem cell transplantation outpatients: risk factors for hospitalization and death. Rev Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. 2018;61:e3.

<sup>17</sup>Kim SH, Choi JK, Cho SY, Lee HJ, Park SH, Choi SM, et al. Risk factors and clinical outcomes of breakthrough yeast bloodstream infections in patients with hematological malignancies in the era of newer antifungal agentes. Medical Mycology. 2018; 56:(2), 197–206p.

Fonte: elaborada pelas autoras.

Os estudos citaram fatores de risco e proteção variados que influenciam na mortalidade associada à ICS-CVCLP em pacientes com neoplasias hematológicas, conforme pode-se ver no Quadro 4.

**Quadro 4.** Apresentação dos objetivos, mortalidade, fatores de risco e fatores de proteção dos artigos incluídos (n: 5). Rio de Janeiro, 2020.

Estudo	Objetivo	Mortalidade	Fatores de risco	Fatores de proteção
<b>Estudo 1<sup>13</sup></b>	Comparar o uso da USG para identificação precoce da TS como indicador da remoção do CVC para reduzir a mortalidade relacionada à infecção em pacientes adultos neutropênicos com leucemia e ICS com uma estratégia clínica orientada	<b>Mortalidade em 30 dias</b> - 1% (1/100) grupo USG - 17% (17/100) grupo estratégia clínica	-	A identificação precoce da tromboflebite com retirada imediata do cateter. <i>Tipo de análise:</i> AU
<b>Estudo 2<sup>14</sup></b>	Investigar casos de ICS relacionada a CVC-TI por <i>Candida parapsilosis</i> , em pacientes pediátricos com câncer, que necessitaram de remoção do cateter por falência da terapia antifúngica e seus resultados associados	<b>Mortalidade sem tempo definido</b> - 25% (3/12)	-	A remoção do CVC-TI em presença de febre contínua, independente do antifúngico utilizado. <i>Tipo de análise:</i> AD
<b>Estudo 3<sup>15</sup></b>	Avaliar as características, fatores de risco e resultados de ICSs associadas à <i>Candida</i> em pacientes pediátricos com doenças hematológicas	<b>Mortalidade em 30 dias</b> - 54% (6/11) em pacientes com cateter mantido - 6% (1/16) em pacientes com cateter removido	A não remoção do cateter foi o único fator significativamente associado à mortalidade. <i>Tipo de análise:</i> AM	-
<b>Estudo 4<sup>16</sup></b>	Avaliar os agentes causadores da ICS em pacientes adultos com NH, ambulatoriais, que realizaram TCTH, bem como os fatores de risco associados à hospitalização e mortalidade	<b>Mortalidade em 30 dias</b> - 10% (23/235)	-	O escore MASCC acima de 21 pontos permaneceu como fator protetor para o óbito. <i>Tipo de análise:</i> AM
<b>Estudo 5<sup>17</sup></b>	Determinar os fatores de risco e os resultados clínicos das ICSs por leveduras em pacientes adultos com NH na era dos novos agentes antifúngicos, comparando dois grupos (reinfecções x primeiro episódio de infecção)	<b>Mortalidade geral e atribuível à ICS por leveduras em 6 semanas</b> Semelhantes nos grupos reinfecções vs. primo-infecção [Geral: 62% (13/21) vs. 64% (18/28)]; e [Atribuível: 29% (6/21) vs. 32% (9/28)]	A neutropenia refratária e o escore de bacteremia de Pitt foram detectados como preditores independentes de mortalidade <i>Tipo de análise:</i> AM	-

USG: ultrassonografia; TS: tromboflebite séptica; CVC: cateter venoso central; ICS: infecção de corrente sanguínea; AU: Análise univariada; CVC-TI: cateter totalmente implantado; AD: análise descritiva; AM: análise multivariada; NH: neoplasia hematológica; TCTH: transplante de células-tronco hematopoiéticas; MASCC: Índice de risco da Multinational Association for Supportive Care in Cancer.

<sup>13</sup>Picardi M, Pagliuca S, Chiurazzi F, Lula D, Catania M, Rossano F, et al. Early ultrasonographic finding of septic thrombophlebitis is the main indicator of central venous catheter removal to reduce infection-related mortality in neutropenic patients with bloodstream infection. *Annals of Oncology*. 2012; 23(8), 2122–28p.

<sup>14</sup>Devrim I, Yaman Y, Demirag B, Oymak Y, Carti O, Ozek G, et al. A single center's experience with *Candida parapsilosis* related long-term central venous access device infections: the port removal decision and its outcomes. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2013; 31:(5), 435–41p.

<sup>15</sup>Gokcebay DG, Yarali N, Isik P, Bayram C, Ozkaya-Parlakay A, Kara A, et al. *Candida* associated bloodstream infections in pediatric hematology patients: a single center experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016; 8:(1).

<sup>16</sup>Russo R, Mendes ET, Levin AS, Dullely F, Oliveira MS, Shikanai-Yasuda MA, et al. Bloodstream infection in hematopoietic stem cell transplantation outpatients: risk factors for hospitalization and death. *Rev Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2018;61:e3.

<sup>17</sup>Kim SH, Choi JK, Cho SY, Lee HJ, Park SH, Choi SM, et al. Risk factors and clinical outcomes of breakthrough yeast bloodstream infections in patients with hematological malignancies in the era of newer antifungal agents. *Medical Mycology*. 2018; 56:(2), 197–206p.

Fonte: elaborada pelas autoras.

## DISCUSSÃO

Durante o presente estudo, foram identificados apenas cinco artigos científicos que atenderam aos critérios estabelecidos, um deles realizado no Brasil. Esses foram estudos de coorte retrospectiva e caso-controle, ou seja, estudos com níveis de evidência 4. Além disso, retratam população heterogênea e perfis microbiológicos distintos.

Os resultados obtidos sugerem que a remoção e a não remoção do CVCLP seriam fatores de proteção e de risco, respectivamente, para o óbito relacionado à ICS-CVCLP em pacientes com NH. Além disso, ferramentas de avaliação de risco foram identificadas como possivelmente aplicáveis para ICS-CVCLP nos pacientes com NH, como o Índice de Risco da MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer)<sup>3</sup> maior que 21 pontos para indicar um baixo risco para complicações graves e o elevado escore de bacteremia de Pitt para prever o óbito.

O escore da MASCC é tradicionalmente utilizado para estimar o risco para complicações graves em pacientes com neutropenia febril. Um paciente com escore MASCC  $\geq 21$  pontos é considerado de baixo risco e um escore  $< 21$  pontos, alto risco<sup>3</sup>.

O escore de bacteremia de Pitt é comumente utilizado como preditor de risco para o óbito precoce em pacientes com ICS. Varia de 0 a 14 pontos, com uma pontuação  $\geq 4$  comumente usada como indicador de doença crítica e aumento do risco de morte. Inicialmente, foi desenvolvido para avaliar o risco de mortalidade em pacientes com ICS por *Pseudomonas aeruginosa*, porém, também se mostrou preditivo em pacientes com ICS devido a outras bactérias gram-negativas, gram-positivas e resistentes a antibióticos, além de *Candida spp*<sup>18</sup>.

### **Fatores de Risco e Proteção**

Dois estudos<sup>13,14</sup> (estudos 1 e 2), um caso-controle e uma coorte retrospectiva, citaram a remoção do CVCLP como fator protetor e uma coorte retrospectiva<sup>15</sup> (estudo

3) apontou a não remoção do cateter como um fator de risco para o óbito em pacientes com ICS-CVCLP e NH. Esse resultado corrobora com as recomendações do Guideline da Sociedade de Doenças Infecciosas da América<sup>19</sup> (2009), que orienta que os CVCLPs sejam removidos dos pacientes com ICS relacionada ao dispositivo vascular, quando esta estiver associada a alguma complicação ou quando o microrganismo responsável for *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, fungos ou micobactérias.

Dos três estudos<sup>13-15</sup> que trouxeram como fatores de risco e de proteção a não remoção ou remoção do CVCLP, respectivamente, dois deles<sup>14,15</sup> (estudos 2 e 3) investigaram apenas infecções fúngicas. Nos pacientes do estudo 2<sup>14</sup> não foi possível superar a febre e a candidemia antes da remoção do cateter. O estudo 3<sup>15</sup> também recomendou a retirada do cateter, quando o paciente estiver em condições clínicas favoráveis. Nesse caso, esses estudos também estão de acordo com as diretrizes da Sociedade de Doenças Infecciosas da América para o gerenciamento de candidíase<sup>20</sup> (2016), que recomenda a remoção do cateter o mais cedo possível quando se suspeita que o mesmo seja a fonte da candidemia e o paciente tenha condições clínicas para tal. Bem como a Diretriz Espanhola<sup>21</sup> (2018) que considera que a remoção do dispositivo é um determinante independente de sobrevida em pacientes com candidemia. Sob outra perspectiva, o Guideline Brasileiro para o gerenciamento da Candidíase<sup>22</sup> (2013) não recomenda a remoção precoce do cateter (24-48 horas após o início do tratamento) para o paciente adulto, se o mesmo estiver em uso de equinocandina ou anfotericina B lipossômica. Nesse caso, é recomendado esperar 72 horas de terapia antifúngica para avaliar a necessidade de remoção do dispositivo. Essas três diretrizes também discorrem sobre o perfil de potencialidade para produção de biofilme no lúmen do dispositivo por leveduras do gênero *Candida* em ICSs associadas a cateteres centrais, justificando a necessidade de remoção do dispositivo, visto que mantê-lo, muitas vezes, pode resultar

na persistência do foco da infecção<sup>20-22</sup>. Contudo nas diretrizes da Sociedade de Doenças Infecciosas da América que destacou o fato do paciente neutropênico ou imunossuprimido ser mais suscetível a infecções e o trato gastrintestinal como frequentemente fonte de candidemia, além do cateter. Por isso, sua remoção deve ser considerada individualmente, levando em consideração a viabilidade e o risco para a realização de tal procedimento<sup>20</sup>. No entanto, as recomendações observadas nessas diretrizes, apesar de possuírem um alto nível de evidência, não tem origem em estudos que avaliem especificamente pacientes com NH.

O estudo 1<sup>13</sup>, um caso-controle, que também aborda a remoção do cateter, identificou infecções por microrganismos bacterianos, principalmente. Porém, o foco do estudo foi o diagnóstico de flebite séptica pelo uso da ultrassonografia e consequente remoção imediata do cateter, em caso positivo. Foi demonstrado que essa intervenção reduziu tanto a quantidade de cateteres removidos quanto a mortalidade por ICS-CVCLP em pacientes com leucemias agudas. Esse estudo corrobora, ainda, com o que orientam as diretrizes para a realização de uma busca antecipada por trombose quando se pressupuser uma ICS relacionada a cateter vascular, levando em consideração que a ICS e a trombose possuem uma relação estreita, pois o trombo presente no cateter aumenta o risco de colonização microbiana. Em caso negativo pode-se optar pela preservação do cateter e em caso de tromboflebite, recomenda-se a remoção em associação ao tratamento sistêmico<sup>20,21</sup>.

Cabe salientar que não foi estabelecido nas diretrizes, nem sugerido pelos estudos selecionados nesta revisão o tempo ideal para remoção do cateter. Além disso, não foram identificadas diretrizes brasileiras que descrevam especificamente sobre o tratamento de ICS-CVCLP em pacientes com NH. Isso demonstra a necessidade de mais estudos, com maiores níveis de evidência sobre essa temática.

### **Ferramentas de Avaliação de Risco**

As ferramentas de avaliação de risco, MASCC $\geq$ 21 pontos e o alto escore de bacteremia de Pitt, foram sugeridos como preditor para sobrevivência e óbito respectivamente, nos pacientes com ICS-CVCLP e NH.

Um estudo de coorte retrospectiva (estudo 4)<sup>16</sup>, que incluiu pacientes em acompanhamento ambulatorial submetidos ao TCTH sugeriu que Índice de Risco da MASCC acima de 21 pontos seria preditor de sobrevivência em 30 dias.

Corroborando com esse resultado, num estudo realizado no Brasil o score MASCC acima de 21 pontos demonstrou ser fator protetor para o óbito em 30 dias, em pacientes que foram submetidos a TCTH e tiveram ICS<sup>23</sup>.

Semelhantemente, em outro estudo, realizado em pacientes com câncer e ICS, o escore de alto risco do MASCC foi associado a maior mortalidade na análise multivariada<sup>24</sup>.

O escore MASCC é recomendado pela Infectious Diseases Society of America (IDSA) para uso na prática clínica há dez anos, com o intuito de identificar pacientes de baixo risco para complicações graves por NF que podem ser tratados com segurança ambulatorialmente. Apresenta um valor preditivo positivo superior a 83% e uma sensibilidade que varia de 59% a 95%. Por outro lado, os estudos que apresentaram maior quantidade de pacientes com NH, possuíam valores preditivos positivos e de sensibilidade menores. No entanto, até o momento, nenhuma outra ferramenta foi validada em estudos prospectivos, nem comparada ao escore MASCC, para ser utilizada com maior eficácia nesses pacientes. Assim, mais estudos precisam ser realizados para corroborar com esses achados<sup>25</sup>.



Como último resultado, um caso controle (estudo 5)<sup>17</sup> sugeriu que o escore de bacteremia de Pitt seria um preditor independente de mortalidade em seis semanas nos pacientes com ICS-CVCLP e NH.

Semelhantemente a este resultado, diversos estudos observacionais, retrospectivos e multicêntricos, com pacientes portadores de NH em tratamento de infecções por diferentes microrganismos, também obtiveram como resultado um alto escore de bacteremia de Pitt associado significativamente à mortalidade<sup>26-30</sup>. Contudo, outros estudos que avaliem o valor do escore de bacteremia de Pitt em pacientes com ICS-CVCLP e NH são necessários para reforçar o achado desse estudo 5<sup>17</sup>.

Desse modo, esses dados apontam que os escores da MASCC e Pitt podem ser ferramentas valiosas para a identificação de pacientes em risco, fornecendo subsídios para o estabelecimento de ações de prevenção da mortalidade nessa população.

Finalmente, todos os estudos incluídos nessa revisão integrativa tiveram como limitação o fato de a pesquisa ter sido desenvolvida em centro único. Cinco deles relataram amostra pequena da população e modelo retrospectivo. Assim, o nível de evidência 4 foi o maior identificado entre os artigos incluídos. Além disso, os estudos apresentaram outras limitações no que diz respeito aos critérios de inclusão. Alguns deles incluíram pacientes com outros diagnósticos hematológicos benignos, ainda que em pequeno número. Os estudos 3<sup>16</sup> e 4<sup>17</sup> utilizaram critérios para diagnóstico de ICS no geral, sem especificar as que estavam relacionadas aos cateteres vasculares, bem como as taxas de mortalidade associadas. O estudo 5<sup>18</sup>, apesar de especificar os critérios diagnósticos para se definir as ICS-CVCLP, também trouxe dados não estratificados das taxas de mortalidade. Em três estudos<sup>16-18</sup> também foi citada a utilização do cateter de curta permanência, também em pequeno número de pacientes. No entanto, devido à

escassez de estudos que abordassem o tema proposto de forma específica, foi optada a inclusão desses estudos, apesar dos vieses.

Esses resultados sugerem que é necessária a realização de estudos prospectivos, com níveis de evidências mais elevados, que considerem avaliar e/ou descrever os agentes etiológicos das ICS-CVCLP em população adulta e pediátrica com NH para que os fatores determinantes para o óbito relacionado à ICS-CVCLP sejam compreendidos.

## CONCLUSÃO

- ✓ Os fatores de risco e proteção para o óbito em pacientes com NH devido a ICS-CVCLP identificados nos estudos incluídos variaram entre os que abordaram infecções bacterianas e fúngicas.
- ✓ Os estudos os quais os microrganismos prevalentes foram bacterianos detectaram dois fatores de proteção distintos, sendo eles: a identificação precoce de tromboflebite com consequente remoção imediata do cateter e o escore MASCC acima de 21 pontos. Nesses estudos a mortalidade variou de 1% a 17% em 30 dias.
- ✓ Os artigos científicos que abordaram infecções fúngicas, identificaram como fator protetor a remoção do cateter. Como fator de risco foi apontado a não remoção do cateter e o alto escore de bacteremia de Pitt. Esses detectaram mortalidade de 6% a 54% em 30 dias e de 29% a 32% em seis semanas.

## REFERÊNCIAS

01. Lima MFS, Minetto RC. Conhecimento de pacientes onco-hematológicos em tratamento quimioterápico. *Com. Ciências Saúde*. 2014; 25(1): 35-44. *apud* Lorenzi TF, D'Amico E, Daniel MM, Silveira PAA, Buccheri V. *Manual de Hematologia -*

- Propedêutica e Clínica. 4th ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.  
[Disponível em:  
[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/periodicos/conhecimento\\_pacientes\\_onco.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/periodicos/conhecimento_pacientes_onco.pdf)]
02. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2018. [Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/leucemia>] Acesso em 10/01/2020.
  03. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2011;52(4):e56-93. [Disponível em: 10.1093/cid/cir073]
  04. Fonseca RP, Coelho OFL. Urgências oncológicas no pronto socorro: uma abordagem para o clínico – Série Emergências Clínicas Brasileiras. ed. São Paulo: Atheneu, 2015.
  05. Silva RCV, Sant’Ana RSE, Cardoso MBR, Alcântara LFFL. Tratado de enfermagem em oncologia. 1st ed. Chiado Books: São Paulo-SP; 2018, p. 445.
  06. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Brasília – DF: ANVISA, 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%A2ncia+%C3%A0+Sa%C3%BAde/a3f23dfb-2c54-4e64-881c-fccf9220c373>]
  07. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. 3ed. Rio de Janeiro: INCA, 2008. [Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//acoes-enfermagem-controle-cancer.pdf>]
  08. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Critérios diagnósticos de infecção relacionada à assistência à saúde. Brasília – DF: ANVISA, 2017. [Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3507912/Caderno+2++Crit%C3%A9rios+Diagn%C3%B3sticos+de+Infec%C3%A7%C3%A3o+Relacionada+%C3%A0+Assist%C3%A2ncia+%C3%A0+Sa%C3%BAde/7485b45a-074f-4b34-8868-61f1e5724501>]
  09. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012, p17,18. [Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_elaboracao\\_sistemica.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistemica.pdf)]
  10. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão Integrativa: Método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. Texto Contexto

- Enferm, Florianópolis. 2008; 17(4): 758-64. [Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/tce/v17n4/18.pdf>]
11. Galvão CM. Níveis de evidência. [editorial]. Acta Paul Enferm. 2006; 19(2). [Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ape/v19n2/a01v19n2.pdf>]
  12. Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. Qualis periódicos 2019. [Disponível em: <http://www.capes.gov.br/avaliacao/instrumentos-de-apoio/qualis-periodicos-e-classificacao-de-producao-intelectual>]
  13. Picardi M, Pagliuca S, Chiurazzi F, Lula D, Catania M, Rossano F, et al. Early ultrasonographic finding of septic thrombophlebitis is the main indicator of central venous catheter removal to reduce infection-related mortality in neutropenic patients with bloodstream infection. *Annals of Oncology*. 2012; 23(8), 2122–28p. [Disponível em: 10.1093/annonc/mdr588]
  14. Devrim I, Yaman Y, Demirag B, Oymak Y, Carti O, Ozek G, et al. A single center's experience with *Candida parapsilosis* related long-term central venous access device infections: the port removal decision and its outcomes. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2013; 31:(5), 435-41p. [Disponível em: <https://doi.org/10.3109/08880018.2013.862587>]
  15. Gokcebay DG, Yarali N, Isik P, Bayram C, Ozkaya-Parlakay A, Kara A, et al. *Candida* associated bloodstream infections in pediatric hematology patients: a single center experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016; 8:(1). [Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4771141/>]
  16. Russo R, Mendes ET, Levin AS, Dullely F, Oliveira MS, Shikanai-Yasuda MA, et al. Bloodstream infection in hematopoietic stem cell transplantation outpatients: risk factors for hospitalization and death. *Rev Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2018;61:e3. [Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1678-9946201961003>]
  17. Kim SH, Choi JK, Cho SY, Lee HJ, Park SH, Choi SM, et al. Risk factors and clinical outcomes of breakthrough yeast bloodstream infections in patients with hematological malignancies in the era of newer antifungal agents. *Medical Mycology*. 2018; 56:(2), 197–206p. [Disponível em: <https://doi.org/10.1093/mmy/myx038>]
  18. Henderson H, Luterbach CL, Cober E, et al. The Pitt Bacteremia Score Predicts Mortality in Nonbacteremic Infections. *Clinical Infectious Diseases*, ciz528, 2019. [Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz528>]
  19. Mermel A, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis*. 2009; 49:(1), 1-45p. [Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4039170/>]

20. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 62(4):1-50p. [Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>]
21. Chaves F, Garnacho-Montero J, Del Pozo JL, Bouza E, Capdevila JA, de Cueto M, et al. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). *Medicina Intensiva*. 2018; 42(1): 5-36p. [Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2017.09.012>]
22. Colombo AL, Guimarães T, Camargo LFA, Richtmann R, Queiroz-Telles F, Salles MJC, et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis – a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2013; 17(3):283-312p. [Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2013.02.001>]
23. Leite RR. Infecção de corrente sanguínea em pacientes ambulatoriais transplantados de medula óssea [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2011. [Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5134/tde-26012012-093429/publico/RACHELRUSSOLEITE.pdf>]
24. Horasan ES, Ersoz G, Tombak A, Tiftik N, Kaya A. Bloodstream infections and mortality-related factors in febrile neutropenic cancer patients. *Med Sci Monit*. 2011; 17(5):304-9. [Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3539578/#\\_\\_ffn\\_\\_sectitle](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3539578/#__ffn__sectitle)]
25. Klastersky J, Paesmans M. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013; 21(5):1487-95. [Disponível em: 10.1007/s00520-013-1758-y]
26. Ben-Chetrit E, El Dahim MA, Bar-Meir M, Dodin M, Katz DE. Associated factors and clinical outcomes of bloodstream infection due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* during febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents*. 2019; 53(4):423-428. [Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.12.003>]
27. Chong PP, van Duin D, Bangdiwala A. Vancomycin-resistant Enterococcal Bloodstream Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients and Patients with Hematologic Malignancies: Impact of Daptomycin MICs of 3 to 4 mg/L. *Clin Ther*. 2016; 38(11): 2468-2476. [Disponível em: 10.1016/j.clinthera.2016.09.011]
28. Castón JJ, Lacort-Peralta I, Martín-Dávila P. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due

- to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients. *Int J Infect Dis.* 2017; 59: 118-123. [Disponível em: [10.1016/j.ijid.2017.03.021](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.03.021)]
29. Tang Y, Cheng Q, Yang Q. et al. Prognostic factors and scoring model of hematological malignancies patients with bloodstream infections. *Infection.* 2018; 46(4): 513–521. [Disponível em: [10.1007/s15010-018-1151-3](https://doi.org/10.1007/s15010-018-1151-3)]
30. Wang X, Zhang L, Sun A. et al. *Acinetobacter baumannii* bacteraemia in patients with haematological malignancy: a multicentre retrospective study from the Infection Working Party of Jiangsu Society of Hematology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017; 36(7): 1073-1081. [Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2895>]