RACHEL RUSSO LEITE

Infecção de corrente sanguínea em
pacientes ambulatoriais transplantados
de medula óssea

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de: Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientadora: Prof^a. Dr^a Silvia Figueiredo Costa

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Leite, Rachel Russo

Infecção de corrente sanguínea em pacientes ambulatoriais transplantados de medula óssea / Rachel Russo Leite. -- São Paulo, 2011.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientadora: Silvia Figueiredo Costa.

Descritores: 1.Transplante de medula óssea 2.Infecção 3.Bacteremia
4.Pacientes ambulatoriais

USP/FM/DBD-320/11

AGRADECIMENTOS

À Prof^a. Dr^a. **Silvia Figueiredo Costa** pela orientação, incentivo e paciência.

Ao Dr. **Fabio Coracin** e as secretárias **Nilda Rodrigues da Silva** e **Teresinha dos Anjos de Oliveira**, do Departamento de Hematologia do ICHC-FMUSP, pela colaboração durante o processo de levantamento de dados.

Aos avaliadores da banca de qualificação, **Prof^a. Dr^a. Anna Sara Levin**, **Prof^a. Dr^a. Luci Corrêa**, **Prof. Dr. Edson Abdala**, pelas importantes e valiosas sugestões.

Ao coordenador da Pós-Graduação, **Prof. Dr. Aluisio Augusto Cotrim Segurado** e às secretárias **Roseli Antônia Santo** e **Vânia Miguel**, pelas orientações administrativas e apoio em muitos momentos.

À minha família, minha mãe, **Maria Angélica Russo**, minha irmã **Sarah Russo Saunders**, ao meu amor, **Paulo Batimarchi** e à **Susana Batimarchi** pelo apoio, colaboração e paciência.

A todos os **Pacientes** do Ambulatório de Transplante de Medula Óssea do ICHC-FMUSP.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journal Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annaliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena, 2ª ed. São Paulo: Serviço de biblioteca e Documentação, 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Lista de Gráficos

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Epidemiologia.....	5
1.2	Fatores de Risco	9
1.3	Bactéria Multirresistentes	12
1.4	Fatores associados ao prognóstico.....	16
1.5	Prevenção e controle	18
2	JUSTIFICATIVA	24
3	OBJETIVOS	25
4	MÉTODO.....	26
4.1	Ambulatório de Transplante de Medula Óssea	26
4.2	Casuística	29
4.2.1	Critérios de inclusão	29
4.2.2	Critérios de exclusão	29
4.3	Desenho do estudo	30
4.4	Definições	32
4.5	Procedimento microbiológico	36
4.6	Análise estatística	37
5	RESULTADOS	39
6	DISCUSSÃO	54
7	CONCLUSÕES	64
8	REFERÊNCIAS	65
	APÊNDICES	75
	APÊNDICE A: Sistema de pontuação da Associação Multinacional de Cuidado e Suporte ao Câncer (MASCC). (Bellesso <i>et al</i> , 2010)	75

LISTA DE ABREVIATURAS

ABTO	Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CMV	Citomegalovirus
CVC	Cateter venoso central
ERV	<i>Enterococcus spp.</i> resistente à vancomicina
ESV	<i>Enterococcus</i> sensíveis a vancomicina
GVHD	Doença do enxerto versus hospedeiro
GVL	Enxerto sobre leucemia
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HEPA	Sistema de ar com filtro de ar absoluto
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
ICS	Infecção de Corrente Sanguínea
MASCC	Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index
MDR	Multidroga resistente
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
OMS	Organização Mundial de Saúde
SCN	<i>Staphylococcus</i> coagulase negativo
SMX-TMP	Sulfametoxazol-trimetropim
TCTH	Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas
TMO	Transplante de Medula Óssea

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Descrição de estudos sobre infecções relacionadas ao transplante de medula óssea no Brasil	8
Tabela 2:	Descrição de surtos ocorridos em unidades de Transplante de Medula Óssea no Brasil	15
Tabela 3:	Descrição de estudos com acompanhamento domiciliar de pacientes TCTH	23
Tabela 4:	Características demográficas dos 146 pacientes acompanhados no ambulatório do TMO do HC-FMUSP no período de Janeiro de 2005 a Dezembro de 2008	40
Tabela 5:	Características clínicas dos 235 episódios ocorridos em 146 pacientes TCTH acompanhados no ambulatório de TMO do HC-FMUSP no período de Janeiro de 2005 a dezembro de 2008	41
Tabela 6:	Agentes isolados (N=266) de ICS de pacientes TCTH acompanhados no ambulatório do TMO do HC-FMUSP no período de Janeiro de 2005 a Dezembro de 2008	45
Tabela 7:	Agentes provenientes do meio ambiente isolados nas ICS de pacientes TCTH acompanhados no ambulatório do TMO do HC-FMUSP de Janeiro de 2005 a Dezembro de 2008	46
Tabela 8:	Características demográficas e clínicas dos pacientes TCTH acompanhados no ambulatório do TMO do HC-FMUSP com Infecção de Corrente Sanguínea por gram-negativos e gram-positivos	49
Tabela 9:	Análise bivariada de fatores de risco para internação de pacientes TCTH com ICS acompanhados no ambulatório do TMO do HC-FMUSP no período de Janeiro de 2005 a Dezembro de 2008	50
Tabela 10:	Análise multivariada de fatores de risco para internação dos pacientes TCTH com ICS acompanhados no ambulatório do TMO do HC-FMUSP, no período de Janeiro de 2005 a Dezembro de 2008	51

Tabela 11: Análise bivariada de fatores de risco para óbito em 30 dias de pacientes TCTH com ICS acompanhados no ambulatório do TMO do HC-FMUSP no período de Janeiro de 2005 a Dezembro de 2008	52
Tabela 12: Análise multivariada de fatores de risco para óbito dos pacientes TCTH com ICS acompanhados no ambulatório do TMO do HC-FMUSP, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2008	53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma dos pacientes estudados	39
--	----

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico1: Distribuição dos 266 agentes de ICS nos pacientes TCHT em atendimento ambulatorial do HC FMUSP de 2005 a 2008 ..44
- Gráfico 2: Distribuição por ano dos principais agentes de ICS isolados de pacientes TCTH acompanhados no ambulatório do HC-FMUSP no período de janeiro de 2005 a dezembro de 200847
- Gráfico 3: Distribuição mensal de hemoculturas positivas para *S. maltophilia* de pacientes TCTH acompanhados no ambulatório do TMO do HC-FMUSP no período de 2005 a 2008.....47

RESUMO

Leite RR. *Infecção de corrente sanguínea em pacientes ambulatoriais transplantados de medula óssea* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 74p.

Introdução: Infecção de corrente sanguínea é uma das principais complicações dos pacientes transplantados de medula óssea. Poucos estudos avaliam os pacientes transplantados que realizam acompanhamento ambulatorial. **Objetivos:** Descrever o perfil dos agentes isolados de infecção de corrente sanguínea de pacientes transplantados que realizam acompanhamento ambulatorial no HCFMUSP. Avaliar a proporção e fatores de risco associados com internação e óbitos desses pacientes. **Método:** Análise retrospectiva dos prontuários de pacientes acompanhados no ambulatório de TMO que apresentaram hemocultura positiva colhida durante janeiro de 2004 a dezembro de 2008. Os dados foram analisados utilizando o Epi Info 3.5.1, o nível de significância adotado foi de 5%. Hospitalização e óbito em 30 dias foram os desfechos avaliados e foram calculados fatores de risco associados nas análises bivariada e multivariada. **Resultados:** Os principais agentes isolados foram *S. maltophilia* (15%), SCN (12%), *Acinetobacter spp* (9%). Dos episódios ocorridos, 88% eram monomicrobianos e 12% polimicrobianos, em ambas a ocorrência de gram-negativos foi predominante. A internação hospitalar ocorreu em 26% dos episódios, sendo encontrado na análise bivariada e multivariada como fator protetor a realização de transplante autólogo. O óbito em 30 dias ocorreu em 10% dos isolados e foi encontrado, na análise bivariada, como fator de risco o isolamento de gram-positivos e a presença de neutropenia grave. A análise multivariada encontrou como fator protetor para óbito em 30 dias o uso do score MASCC, não sendo evidenciados fatores de risco. **Conclusões:** Os gram-negativos foram os principais agentes isolados neste estudo, destacando-se o isolamento de *Stenotrophomonas maltophilia*. A ocorrência de hospitalização e óbito não foi elevada, o transplante autólogo foi fator protetor para hospitalização e o uso do score MASCC fator protetor pra óbito em 30 dias. Mais estudos que avaliem o tratamento ambulatorial de pacientes transplantados de medula óssea a fim de possibilitar uma melhor qualidade de vida desses pacientes são necessários.

Descritores: 1.Transplante de medula óssea 2.Infecção 3.Bacteremia 4.Pacientes ambulatoriais

SUMMARY

Leite RR. *Bloodstream infection on bone marrow transplanted outpatient patients* [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 74p.

Introduction: bloodstream infection is one of the most common medical complications in bone marrow transplanted patients. A few studies in fact evaluate the transplanted patients that are under outpatient attendance. **Objectives:** Describe the isolated bloodstream infection agents profile on bone marrow transplanted patients that are under outpatient attendance at HCFMUSP. Evaluate the proportion and risk factors associated with hospitalization and death of such patients. **Method:** Retrospective analysis on patients' records of the TMO's ambulatory that presents positive blood culture gathered between January 2004 and December 2008. All the data was analyzed using the software Epi Info version 3.5.1, the significance level adopted was of 5%. Hospitalization and death in 30 days were the outcomes evaluated and which the risk factors associated were calculated and compared through the analysis bivariate and multivariate. **Results:** The most important agents isolated were *S. maltophilia* (15%), SCN (12%), *Acinetobacter spp* (9%). From all the episodes that occurred, 88% were monomicrobial and 12% polymicrobial, in both the occurrence of gram-negative was predominant. The hospitalization happened in 26% of the episodes, being found as the protection factor to the autologous transplant on both analyses, bivariate and multivariate. On 10% of the isolated cases occurred death in 30 days, and it was found in the bivariate analysis as factor of risk the isolation of the gram-negative and the presence of serious neutropenia. The multivariate analysis found as protection factor for death in 30 days score MASCC score use and a part of that no risk factors were highlighted. **Conclusion:** The gram-negative were the most important isolated agents in this research, highlighting the isolation of *Stenotrophomonas maltophilia*. The occurrence of hospitalization and death wasn't high, being the autologous transplant a protection factor for hospitalization and the use of MASCC score the protection factor for death in 30 days. More research is necessary evaluating the outpatient treatment for bone marrow transplanted patients to make it possible a better life standard for those patients.

Descriptors: 1.Bone marrow transplantation 2.Infection 3.Bacteremia
4.Outpatients

1 INTRODUÇÃO

O transplante de Medula Óssea (TMO) ou Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) é utilizado desde a década de 60, no século 20, como forma de tratamento de doenças hematológicas malignas e benignas e de algumas doenças autoimunes (Copelan *et al*, 2006; Craddock *et al*, 2000).

No Brasil, segundo a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), existem 40 centros que realizam transplantes de medula óssea, distribuídos na região nordeste, norte, centro-oeste, sudeste e sul. Em dados divulgados pela ABTO, de janeiro a dezembro de 2010 ocorreram 1581 transplantes de medula óssea no Brasil dos quais 81 foram realizados em São Paulo. No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina-FMUSP de 2002 a 2007 foram realizados 785 transplantes (Azeka *et al*, 2009).

O Transplante de Medula Óssea pode ser dividido em autólogo e alogênico. O transplante autólogo ocorre quando células da medula do próprio paciente são infundidas. Após a realização da quimioterapia, o paciente utiliza fatores de estimulação de colônias e posterior leucoaférise para coleta células que serão infundidas posteriormente. O transplante

allogênico ocorre quando células de medula de indivíduos que não sejam do próprio paciente são coletadas e infundidas. Podem ser realizados por doadores aparentados do paciente ou não. Para realização deste tipo de transplante é necessária realização da tipagem para identificação do Antígeno Leucocitário Humano (HLA) celular do doador com maior compatibilidade com o HLA do receptor. Quanto mais idêntico o HLA do paciente e do doador menor os efeitos da doença do enxerto versus hospedeiro (GVHD) e melhor o efeito imunológico do enxerto sobre leucemia (GVL) levando a uma resposta terapêutica prolongada (Copelan *et al*, 2006; Craddock *et al*, 2000). O transplante autólogo geralmente não induz GVL nem GVHD, podendo ser utilizado com segurança em pacientes idosos, entretanto possui um risco maior de recorrência da doença (Copelan, *et al*, 2000; Craddock *et al*, 2000; Akpek *et al*, 2004).

O GVHD pode ser classificado como agudo ou crônico. Quando ocorre antes de 100 dias pós-transplante é classificado geralmente, como agudo e após 100 dias, como crônico. A GVHD agudo apresenta divisão em quatro estágios de gravidade: I – envolvimento discreto de pele, aumento discreto de bilirrubinas, diarreia leve ou náuseas persistentes; II – comprometimento de 25-50% de pele, aumento de bilirrubinas até 6,0 mg/dL, diarreia; III - comprometimento de mais de 50% de pele, aumento de bilirrubinas até 15mg/dL, diarreia importante; IV – comprometimento de pele com bolhas, aumento de bilirrubinas acima de 15mg/dL, dor abdominal grave (Akpek *et al*, 2004).

A GVHD crônico pode ser classificado como: leve, sem prejuízo funcional de órgãos; moderado, com prejuízo funcional significativo, mas sem incapacidade e grave, com incapacidade elevada (Bouzas *et al*, 2010). A GVHD é a principal complicação no transplante alogênico. Quando ocorre agudamente, afeta principalmente o intestino, a pele e o fígado, levando à quebra de barreiras de proteção do organismo. Para tentativa de controle dos efeitos é realizada profilaxia com uso de imunossupressores. O tratamento da GVHD requer uso de corticoterapia, ou de outros imunossupressores, aumentando e prolongando a imunossupressão. A imunossupressão e a quebra de barreira através de lesões de pele e de trato gastrointestinal aumentam o risco de infecções após o transplante. (Copelan *et al*, 2006; Craddock *et al*, 2000; Akpek *et al*, 2004; Deeg *et al*, 1984).

A mucosite é outra complicação frequente do transplante. Segundo a Organização Mundial de Saúde - OMS, a mucosite pode ser classificada em quatro níveis: I – ardência, eritema; II – eritema, úlceras; III – confluência de úlceras; IV – não sendo possível alimentação via oral (Bonan *et al*, 2005). A presença de mucosite, especialmente mucosite grave, pode levar à translocação bacteriana e ao desenvolvimento de infecções especialmente por gram-negativos e *Candida spp*. Vários estudos mostraram a associação da presença de mucosite com ICS por agentes que colonizam o trato gastrointestinal como o *Stenotrophomonas matophilia* e o *Enterococcus sp* e anaeróbios, sendo considerada, atualmente, um fator de risco para Infecção de Corrente Sanguínea causada por tais agentes (Lark *et al*, 2001; Apisarnthanarak *et al*, 2003; Kuehnert *et al*, 1999; LABARCA *et al*, 2000).

Após a realização do transplante, o paciente passa por um período de queda dos neutrófilos (neutropenia) até que ocorra a sedimentação da nova medula e esta passe a ter uma resposta imune adequada, que somado ao uso de drogas imunossupressoras, para diminuição de rejeição, aumenta o risco de complicações infecciosas. A neutropenia grave é definida como a queda do número absoluto de neutrófilos para menos que 100 células/mm³. Ocorre cinco a 14 dias após a administração de agentes quimioterápicos ou após infusão de medula óssea. Neste período, o paciente encontra-se mais suscetível a infecções, uma vez que os neutrófilos são fundamentais para combater infecções bacterianas e fúngicas (Sparrelid *et al*, 1998).

A mortalidade em pacientes, especialmente, naqueles com neutropenia febril, tem decaído nos últimos anos e devido a melhora das estratégias de tratamento antimicrobiano nestes casos (Viscoli *et al*, 2005). A tentativa de definir o risco de infecções em pacientes neutropênicos, especialmente, com neutropenia grave, entretanto, é um desafio constante. Um estudo prospectivo, multicêntrico, em 2000, deu origem a um projeto para definir e validar o escore de risco nos pacientes com câncer e neutropenia, [Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index (MASCC)]. Em comparação com outras classificações de risco já utilizadas, o MASCC mostrou uma maior sensibilidade (71% vs 30%), um valor preditivo comparável (91% vs 93%), e uma especificidade menor (68% vs 90%), mas identifica melhor pacientes com neutropenia de baixo risco (63% vs 26%) (Klastersky *et al*, 2000).

1.1 Epidemiologia

Dentre as infecções que podem acometer os pacientes submetidos à TCTH, a infecção bacteriana é a mais frequente, principalmente, durante o período de neutropenia após a realização do TCTH (Gratwohl *et al*, 2005; Sparrelid *et al*, 1998). A Infecção de Corrente Sanguínea é a principal infecção bacteriana nos primeiros 30 dias após transplante (Ninin *et al*, 2001), podendo, também, ocorrer em todo o período após o transplante. Transplantados alogênicos não aparentados apresentam uma maior chance de desenvolver infecções após o transplante, especialmente, em períodos após a pega medular. Castagnola *et al* publicaram, em 2008, um estudo que mostrou a ocorrência de infecção em 40% dos transplantados alogênicos, no período de 1987 a 2004 em crianças de até 14 anos. A taxa de bacteremias foi maior que por micoses invasivas ($p < 0,001$). Neste estudo a proporção de episódios, em pacientes transplantados alogênicos não aparentados, foi maior após 100 dias depois do transplante (32%), do que nos 30 primeiros dias (30%). Os pacientes que realizaram transplante alogênico não aparentado apresentavam um risco 4,07 vezes maior de desenvolver bacteremia, sendo maior no primeiro ano de transplante, especialmente após a pega medular (Castagnola *et al*, 2008).

Outro estudo realizado na França no período de 1993 a 1996, mostrou a ocorrência de infecção em 61,4% dos transplantados, com bacteremia em 38,5%, seguida de infecção do trato urinário (12,3%) (Ninin *et al*, 2001).

Já estudo realizado, na Índia em 2004, por George *et al*, documentou 415 infecções, sendo 34,9% bacterianas, 42,9% virais, 15,9% fúngicas e 6,3% classificadas como outras. Entre as infecções bacterianas, 55% ocorreram nos primeiros 30 dias, com isolamento de 80% de agentes gram-negativos, especialmente bacilos gram-negativos não fermentadores (24,9%), *Pseudomonas aeruginosa* (17,9%) e *E. coli* (17,9%). Dos agentes gram-positivos os mais encontrados foram *S. aureus* (5,5%), SCN (8,9%) e *Enterococcus* sp (3,5%). Entre as infecções fúngicas, a mais frequente é a Aspergilose (69,7%) seguida da *Candida spp* (22,2%) (George *et al*, 2004)

Os gram-positivos, especialmente SCN, têm sido desde a década de 80, a principal etiologia da ICS nos países desenvolvidos, entretanto, um aumento da proporção da incidência de gram-negativos vem sendo descrito mais recentemente (Viscoli *et al*, 2005).

Williamson *et al* efetuaram um estudo retrospectivo de 1990 a 1997, com o relato de pelo menos um episódio de bacteremia em 62% dos pacientes analisados. Dos agentes encontrados, 68% eram gram-positivos e ocorreram nos primeiros 100 dias após o transplante com maior frequência de *Streptococcus viridans*. Nas infecções ocorridas após 100 dias de transplante, 14 de 17 estavam relacionadas ao catéter central. Nesse estudo, a mortalidade atribuída a infecção foi de 38% (Williamson *et al*, 1999)

Outro estudo longitudinal realizado, em Barcelona de 1991 a 2000, com 796 pacientes encontrou 489 episódios de Infecção de Corrente Sanguínea. Destes isolados, 63% eram gram-positivos, 29 % eram gram-negativos,

4% eram anaeróbicos e 4% de *Candida spp.* Dos gram-positivos isolados 68% eram SCN, *Staphylococcus aureus* 9%, *Enterococcus spp.* 11% e *Streptococcus spp.* 9 %. As bactérias gram-negativas mais frequentemente isoladas foram: *E coli* (8%) e *P. aeruginosa* (5%). Neste estudo, foi verificada, uma tendência de aumento de infecções por agentes gram-negativos e uma queda dos gram-positivos. A taxa de gram-positivo/gram-negativos foi de 3.3 (1991-1992) e reduzidas para 1.8 (1999-2000). No período de 1991-1995, a porcentagem de infecção por gram-negativo foi de 22%, enquanto, no período de 1996-2000, foi de 31 % ($p=0,06$) (Ortega *et al*, 2005)

Nursai *et al* (2008), em estudo realizado em TCTH durante os anos de 1999 a 2005 em Nebraska - EUA identificou a Infecção de Corrente Sanguínea como a principal causa de infecção no pós transplante, ocorrendo aumento da taxa de infecção com os anos. De 1999 a 2004, a taxa de Infecção de Corrente Sanguínea aumentou de 2,16 por 1000 pacientes-dia para 5,9 por 1000 pacientes-dia (Nursai *et al*, 2008).

No Brasil, poucos estudos foram realizados para a identificação dos principais agentes de ICS na população de pacientes. Um estudo, realizado pelo Instituto do Câncer no Rio de Janeiro de 2000 a 2002, em pacientes com doenças malignas e pós-transplante de medula óssea evidenciou 859 episódios de ICS em 719 pacientes, uma prevalência de 6,9 episódios de ICS/ pacientes-dia. As Infecções de Corrente Sanguínea não tiveram origem determinada em 27%; relacionadas a catéter central em 23,4%, e outros sítios em 49,6% (broncopneumonias (28,4%) e infecção urinária (14,8%). Os agentes mais frequentes foram gram-negativos (56%), seguido de

gram-positivos (32%), e fungos (10%). Os gram-negativos mais frequentes foram: *E. coli* (11%), *Acinetobacter spp* (9,6%), e *Enterobacter spp* (8,1%). Dos gram-positivos isolados, os mais frequentes foram SCN com 10,8% e *S. aureus* com 8,8% (Velasco *et al*, 2004)

Tabela 1. Descrição de estudos sobre infecções relacionadas ao transplante de medula óssea no Brasil

Artigo	Tipo de estudo	Casuística	População estudada	Tema principal	Resultados principais
Nucci <i>et al</i> 2004	Retrospectivo multicêntrico	61	TCTH com fusariose	Fatores de risco e incidência de fusariose	Sobrevivência - 13%. Persistência de neutropenia como fator de risco
Velasco <i>et al</i> 2006	Prospectivo observacional	399	Neutropênicos com neoplasias hematológicas e ICS	Comparação de características clínicas/epidemiológicas	Maior incidência de bactérias gram-negativas Heterogeneidade dos pacientes oncológicos Não permitiu determinação de fatores de risco
Oliveira <i>et al</i> , 2007	Prospectivo multicêntrico	441 (91 episódios ICS)	TCTH com ICS	Etiologia das ICS em TCTH	Gram pos- (50%), Gram neg- (50%) <i>P.aeruginosa</i> 13(%)
Garnica <i>et al</i> , 2009	Caso controle	10 casos 44 controles	TCTH com ICS por gram-Neg	Fatores de risco para ICS por gram neg. (multi resistentes)	Complicações clínicas e maior risco de óbito em pacientes c/ ICS por gram-neg MR.

1.2 Fatores de Risco

Entre os fatores de risco associados com o aumento de Infecção de Corrente Sanguínea neste grupo de pacientes, destacam-se alguns como o tipo de transplante realizado, presença de neutropenia grave, uso de catéter venoso central e a presença de mucosite e GVHD (Yamasaki *et al*, 2008; Sparrelid *et al*, 1998; Engels *et al*, 1999). Os agentes mais frequentemente encontrados como causa de infecção de corrente associada ao uso de CVC e mucosite são: SCN, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiela spp.*, bacilos gram-negativos não fermentadores, *Candida spp* (O'Grady *et al*, 2002; Lark *et al*, 2001; Apisarnthanarak *et al*, 2003). Engels *et al*, em estudo realizado nos Estados Unidos de 1995 a 1996, encontraram na análise multivariada que a queda de neutrófilos por um fator de 10 ($\log_{10}$) conduz ao dobro de risco de infecção (Engles *et al*, 1999). Nestes pacientes, o uso de catéteres por tempo prolongado e de mucosite devido a agentes quimioterápicos levaram a um aumento de infecções por gram-positivos, como SCN, e gram-negativos como *E. coli* e *Pseudomonas spp* (Viscoli *et al*, 2005; Lyman *et al*, 2006; Sharma *et al*, 2005).

Pacientes com neoplasias que serão submetidos à quimioterapia ou pacientes submetidos à transplante de células hematopoiéticas necessitam de acesso venoso central durante períodos longos, para infusão de medicações quimioterápicas, células do transplante, hemoderivados, antimicrobianos profiláticos ou tratamento, entre outras substâncias necessárias de suporte.

O acesso venoso, preferencialmente, deve ser através de catéteres de longa permanência como Hickman ou Portocath, devido ao material do qual é constituído, como silástico, que permite que permaneçam por longos períodos sem necessidade de troca, diminuindo complicações durante a inserção e devido ao diâmetro que permite um fluxo mais fácil das substâncias injetadas. (Raaf *et al*, 1994; Sauer-Heilborn *et al*, 2004).

Em um estudo prospectivo realizado nos Estados Unidos, no período de 1991 a 1993, por Schwarz *et al*, 911 catéteres foram avaliados. A média de tempo de permanência desses catéteres foi de 120 dias. Desses catéteres, 63% foram retirados por causas não relacionadas aos dispositivos, principalmente, por óbito ou alta do paciente. A retirada do catéter devido à infecção ocorreu em 25,9%, sendo a infecção, nesses pacientes, microbiologicamente comprovada em 23,5% e infecção de túnel 2,5%. A taxa de infecção foi 17,6 por 1000 catéter/dia, sendo a infecção de catéter a principal causa de complicação ocorrida em longo prazo (Schwarz *et al*, 2000).

O uso de catéter venoso central leva ao aumento de infecções relacionadas, especialmente, por microrganismos presentes na flora da pele do paciente, como gram-positivos dentre eles o *S. epidermidis*. George B *et al* encontrou, em 2004 na Índia, a presença de 7,8% de infecções de catéter, sendo 45% documentadas. Os agentes identificados foram *S. aureus* (45,4%), SCN (27,3%) e *Candida albicans* (27,3%) (George *et al*, 2004).

Em 2004, outro estudo conduzido por Kim *et al*, evidenciou a ocorrência de 9,1% de infecção em catéteres de Hickman em pacientes

transplantados e uma taxa de infecção de 1,53 por 1000 catéter/dia. Foram isolados agentes em cinco casos: quatro casos de *Staphylococcus* e um caso de *P. aeruginosa*. Dos casos de *Staphylococcus*: dois eram *S. epidermidis* resistente à metilina, um era *S. aureus*, resistente à metilina e um era *S. aureus* sensível à metilina. O tempo de enxertia medular foi identificado como fator de risco para infecção de catéter e a média de sobrevivência foi menor nos pacientes com infecção, $p < 0,001$ (Kim *et al*, 2004).

A GVHD está relacionada à presença de infecção em todas as fases do pós-transplante. Em 1998, Yuen *et al* verificaram aumento de bacteremia em pacientes com GVHD agudo e crônico no período após a enxertia da medula ($p < 0,05$) e que apresentavam infecção de catéter ($p < 0,001$). O isolamento de gram-positivos foi mais frequente tanto no período pré (64%) quanto após a enxertia medular (75%) (yuen *et al*, 1998). Yamasaki *et al* evidenciaram, em um estudo publicado em 2008, que 57% (em 83 de 145) pacientes transplantados que apresentavam GVHD desenvolveram infecção com uma mortalidade de 27% (em 22 de 83). Desses pacientes que desenvolveram infecção, 28 apresentaram bacteremia com prevalência maior de isolados gram-positivos. Os agentes mais frequentemente encontrados em Infecções de Corrente Sanguínea foram: *Staphylococcus coagulase negativo* (SCN), *Streptococcus spp.*, Bacteróides e *Pseudomonas spp.* (Yamasaki *et al*, 2008).

Estudo de caso-controle realizado, de 1995 a 1998, procurou identificar fatores de risco para infecções anaeróbicas em pacientes transplantados. Num período de quatro anos foram encontradas apenas 23

Infecções de Corrente Sanguínea por anaeróbios. Os principais agentes identificados foram: *Fusobacterium nucleatum* (74%), *Leptotrichia buccalis* (17%), *Clostridium tertium* (4%), *Clostridium septicum* (4%). Nos controles os agentes encontrados foram: SCN, *S aureus* resistente à meticilina, *Streptococcus viridans*, *Candida spp*, *Enterobacter cloacae*. A presença de mucosite grave foi fator de risco independente para Infecção de Corrente Sanguínea por anaeróbios. Não foi encontrada diferença em relação ao tempo de neutropenia, tipo de quimioterapia realizada, e a presença de outras infecções (Lark *et al*, 2001).

1.3 Bactéria Multirresistentes

Em relação ao *Enterococcus spp.* resistente à vancomicina (ERV), existe muita controvérsia, alguns estudos associam o aumento de mortalidade nos pacientes com infecção e ou colonização por este agente, enquanto outros não evidenciam tal ocorrência. Uma meta-análise, realizada em 2005 por Diaz-Granados *et al*, selecionou 114 artigos para avaliação com análise de nove desses artigos. Os estudos analisados somavam 1614 bacteremias por *Enterococcus spp.* (683 causadas por ERV e 931 causadas por *Enterococcus* sensíveis a vancomicina (ESV). O risco de mortalidade em bacteremias por EVR encontrado foi 2,52 vezes maior que em bacteremias por EVS (Diaz-Granados *et al*, 2005).

Em 1999, foi publicado um estudo caso-controle retrospectivo de Infecção de Corrente Sanguínea por *Enterococcus* em pacientes que realizaram TCTH de 1994 a 1997. Os casos correspondiam à pacientes com Infecção de Corrente Sanguínea por ERV, e os controles correspondiam à pacientes colonizados por ERV. Neste estudo foram incluídos 50 pacientes, 18 casos e 31 controles. A presença de mucosite grave foi encontrada como fator de risco independente para Infecção de Corrente Sanguínea por ERV. Usando modelos de regressão logística foi encontrada uma tendência de significância da associação da gravidade de mucosite e infecção por ERV (Kuehnert *et al*, 1999).

Em Nursai *et al* (2008), entre os microorganismos encontrados, 63% eram gram-positivos, sendo SCN responsável por 37% dos isolados, 4,7% eram *S. aureus* que apresentavam 60% das cepas resistentes à meticilina (MRSA), 6,5% eram *Enterococcus* que apresentavam 57% de cepas resistentes à vancomicina (ERV). Dos gram-negativos isolados, a *Pseudomonas aeruginosa* foi o agente mais frequente representando 10% dos isolados nos transplantados de medula óssea (Nursai *et al*, 2008).

A ocorrência de surtos favorece o aumento inusitado de agentes com baixa incidência em unidades de tratamento, assim como o aumento de casos de agentes multidroga resistente (MDR). Os pacientes transplantados muitas vezes permanecem por longos períodos internados, ficando mais suscetíveis a surtos intra-hospitalares. McCann *et al* fizeram um estudo multicêntrico, de 1991 a 2001, do qual participaram treze centros de transplantes e que descreveu a ocorrência de 23 surtos envolvendo 231 pacientes. Infecção foi a

causa de óbito ou contribuiu para o óbito em 56 pacientes. Dos surtos ocorridos, dez foram bacterianos, oito virais e cinco fúngicos. Nos surtos bacterianos, os agentes mais isolados foram *Pseudomonas spp.*, *Serratia spp.* e ERV. Seis pacientes foram a óbito por infecção bacteriana, desses agentes cinco eram *Pseudomonas aeruginosa* (3 MDR) (Mccann *et al*, 2004)

Uma coorte, acompanhada de 1999 até 2005, por Shaw *et al*, descreveu aumento dos isolados de *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) em 2004 em comparação à outros anos. Esse estudo dividiu os pacientes em três grupos: grupo 1- pacientes com MRSA adquiridos no período pré transplante; grupo 2- pacientes com MRSA detectado no pós transplante precoce, antes da pega medular; grupo 3- pacientes com MRSA em períodos tardios do pós transplante. No grupo 1, a mortalidade encontrada foi de 40%, sendo que apenas dois óbitos foram relacionados à MRSA. No grupo 2, todos os pacientes foram a óbito, entretanto apenas dois apresentavam óbito atribuído a MRSA. No grupo 3, 52% foram a óbito, com óbito atribuído a MRSA, em três pacientes (Shaw *et al*, 2007).

O estudo de um surto de *S. maltophilia* em pacientes TCTH ocorrido na Califórnia - EUA em 1997, encontrou como fatores de risco para bacteremia por esse agente: a presença de neutropenia grave, $p=0,028$, maior duração da neutropenia grave, $p=0,05$, diagnóstico de mucosite grave, $p = 0,028$ e realização de nutrição parenteral nos 30 dias prévios a cultura, $p=0,028$ (Labarca *et al*, 2000).

Nos Estados Unidos, no período de 1999 a 2001, foi feito um estudo com 13 casos de Infecção de Corrente Sanguínea por *Stenotrophomonas*

maltophilia e 39 controles. Infecção polimicrobiana ocorreu em três de 13 casos, sendo os agentes encontrados: *E. coli*, *K pneumoniae*, *Lactobacillus spp*, *Alcaligenes xyloxydans*, *Enterococcus faecalis*, SCN. A média de tempo da admissão para o desenvolvimento da infecção foi de 14 dias e a presença de mucosite grave foi um fator de risco para infecção juntamente com um maior número de antibióticos utilizados, $p < 0,001$ (Apisarnthanarak *et al*, 2003).

Yeshurun *et al* elaboraram um estudo em pacientes TCTH que identificou 19 pacientes com *S. maltophilia*, sendo 90% de bacteremia dentre as quais, 58% polimicrobianas. Todos os isolados eram sensíveis a Sulfametoxazol-trimetropim (SMX-TMP), 10,6% eram resistentes a fluorquinolonas e 52,6% realizaram terapia prévia com carbapenêmicos. A taxa de mortalidade encontrada foi de 31,5% (Yeshurun *et al*, 2010).

Tabela 2: Descrição de surtos ocorridos em unidades de Transplante de Medula Óssea no Brasil

Artigo	Tipo de estudo	Casuística	População estudada	Tema principal	Resultados principais
Levin <i>et al</i> , 1998	Caso controle	6 casos 18 controles	Pacientes oncológicos, hematológicos e TCTH	Fungemia por <i>Candida parapsilosis</i>	Uso de catéter relacionado à fungemia ($p=0,016$)
Paez <i>et al</i> , 2011	Descrição de surto	13 pacientes	TCTH e hematológicos com <i>Pseudomonas</i> resistentes a carbapenêmicos	Descrição de sensibilidade e genótipo dos isolados.	2007: isolamento de metalo- β -lactamase genótipo A 2009: isolamento de 4 tipos de genótipos de metalo- β -lactamase, B-D.

1.4 Fatores associados ao prognóstico

É sabido que as doenças infecciosas são uma importante causa de morbi-mortalidade em pacientes transplantados, não apenas em períodos precoces como em períodos tardios após TCTH (Park *et al*, 2006). Em um estudo realizado pelo grupo europeu de TCTH, de 1980 a 2001, com 14.403 pacientes, infecção representou a terceira causa de óbito em pacientes submetidos à TCTH, ocorreu particularmente nos primeiros três meses pós transplante, sendo bacteriana a causa mais frequente. O estudo foi dividido em quatro coortes de tempo e encontrou um aumento da sobrevivência com o passar dos anos. Em 1980-1989, a sobrevivência foi de 52%, enquanto em 1995-1999 a sobrevivência foi de 62%, $p < 0,05$ (Ratwohl *et al*, 2005).

Marena *et al*, em 2001, mostraram que os seguintes fatores estavam associados com mortalidade: presença de hemocultura positiva, doença avançada no momento do transplante, realização de transplante não aparentado, ausência de metotrexate para profilaxia de GVHD (Marena *et al*, 2001).

A mortalidade nos pacientes transplantados depende de diversos fatores, entre eles de agentes isolados nas infecções. Apesar da maioria dos estudos evidenciarem um maior isolamento de bactérias gram-positivas, a mortalidade é mais importante em gram-negativos e agentes multidroga resistente (MDR).

Um estudo publicado em 2007 por Poutsiaka *et al*, realizado de 1997 a 2000, encontrou 185 agentes de bacteremia em pacientes TCTH, sendo 68% de gram-positivos, dos quais o frequente foi SCN (39,5%). Gram-negativos foram encontrados em 21,1% e fungo em 11,3% dos isolados. Esse estudo encontrou um risco atribuído de morte, por bacteremia, de 22,6 %, sendo a bacteremia um fator de risco independente de mortalidade, ($p=0,007$). Outros fatores de risco associados com mortalidade foram: a realização de transplante não aparentado, presença de GVHD agudo e Infecção de Corrente Sanguínea causada por bacilos gram-negativos e ERV. Após ajustado ao tipo de transplante e a presença de GVHD agudo, a presença de ICS por gram-negativos e ERV mantiveram-se com fator de risco para óbito (Poutsiaka *et al*, 2007).

Uma coorte publicada, em 2004, avaliou bacteremias causadas por gram-negativos. Esse estudo seguiu 428 pacientes que realizaram transplante alogênico não aparentado. Bacteremia por gram-negativo ocorreu em 29 pacientes. A incidência em crianças foi de 3,6% e em adultos 19%. Os casos adultos (53%) apresentavam classificação de alto risco maior que os adultos controles (12%), $p<0,005$. Os agentes mais frequentemente isolados em crianças foram *Citrobacter freundii* e *E.coli*, e em adultos foram *E. coli* e *Acinetobacter spp.*. Os fatores de risco relacionados à ICS por gram-negativos encontrados foram: GVHD crônico em adultos ($p=0,020$), o uso de esteroides sistêmicos para tratamento de GVHD agudo ou crônico em adultos ($p=0,007$). Em crianças, esses fatores de risco não tiveram significância. A presença de infecção por CMV não foi encontrada como fator de risco. A mortalidade destes

pacientes foi de 17% para crianças e 24% para adultos, ocorrendo significativamente mais nos casos que nos controles (Mitchell *et al*, 2004).

Em 2007, foi publicado um estudo realizado, de 1990 a 2001, que avaliou 95 pacientes TCTH com infecção por *P. aeruginosa*. A média de tempo para a ocorrência de infecção foi de 63 dias, sendo que 77,6% dos casos ocorreram nos primeiros três meses após o transplante. Bacteremia ocorreu em 70,5% dos pacientes, 16,8% tinham pneumonia e 12,% tiveram pneumonia com bacteremia. A mortalidade nos primeiros 14 dias do episódio inicial de infecção foi de 35,8%. Foram encontrados na análise univariada como fatores associados à mortalidade: uso de altas doses de esteroides ($p=0,04$), presença de neutropenia associada a um outro patógeno ($p=0,01$). A presença de outro patógeno, como CMV e infecção fúngica, foi fator preditor de mortalidade. Dos 61 pacientes que sobreviveram 16,4% recorreram à infecção por *Pseudomonas spp.*, apresentando uma mortalidade atribuída de 60%. A recorrência de infecção foi associada com à presença de GVHD grave ($p=0,01$) (Hakki *et al*, 2007).

1.5 Prevenção e controle

Muitas medidas têm sido feitas para diminuir o risco de complicações infecciosas, especialmente infecções bacterianas e fúngica em TCTH, entre elas higiene das mãos, uso de profilaxias antimicrobianas, uso de fatores de

crescimento hematopoiéticos, medidas de manipulação os mais estéreis possíveis dos pacientes e de seus catéteres e proteção do meio ambiente como a utilização de sistema de ar com filtro de ar absoluto (HEPA) (O'Grady *et al*, 2001; Tomblyn *et al*, 2009).

Estudo prospectivo, realizado na Alemanha, em pacientes transplantados de medula óssea, neutropênicos e internados, registrou redução significativa nas taxas de ICS após intervenção baseada no uso de curativos transparentes, catéteres impregnados com clorexidina associado à sulfadiazina de prata e campanhas educacionais encorajando higiene de mãos e cuidados adequados com o catéter. Esses autores obtiveram uma redução na densidade de incidência de 24,3 ICS por 1000 pacientes neutropênicos/dia no período pré, para 16,2 por mil pacientes, após as intervenções (Chaberny *et al*, 2009).

A profilaxia antimicrobiana é outra estratégia recomendada para a prevenção de infecções. Em 2009, foi publicado, pela Sociedade Americana de Sangue e Transplante de Medula, um guia de recomendações com medidas de prevenção de infecções em pacientes que passaram por TCTH, estando entre as medidas recomendadas o uso de quinolona como medida profilática para o surgimento de infecções bacterianas em pacientes transplantados até a enxertia medular, ressaltando que a profilaxia deve ser realizada de acordo com o perfil de sensibilidade do serviço. Em relação à profilaxia de infecções fúngicas, a realização de profilaxia para levedura com Fluconazol é bem estabelecida e utilizada rotineiramente. Algumas outras drogas antifúngicas podem ser usadas como micafungina, itraconazol, posaconazol e voriconazol.

Para fungos filamentosos, especialmente, *Aspergillus spp*, a profilaxia não é utilizada normalmente, mas pode ser considerada em período de risco maior como na neutropenia prolongada e GVHD grave. O voriconazol tem sido considerado uma opção para profilaxia e o uso de posaconazol é recomendado para população específica de pacientes (Tomblyn *et al*, 2009).

Em 2011, foi divulgado pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas, um guia de recomendações de uso de antimicrobianos em pacientes neutropênicos febris, mantendo-se como recomendação o uso de fluorquinolonas, especialmente a Levofloxacino, como profilaxia em pacientes neutropênicos de alto risco em que seja esperada neutropenia grave, por tempo prolongado (> 7 dias). Nestes casos a profilaxia antifúngica recomendada é o uso de Fluzonazol para leveduras, principalmente *Candida spp*. Para fungos filamentosos, a profilaxia não é recomendada como rotina, ficando restrita à pacientes em quimioterapia intensa para o tratamento de leucose aguda, pacientes transplantados com história prévia de aspergilose invasiva, neutropenia prolongada previamente ao transplante e em pacientes com GVHD (Freifeld *et al*, 2011).

Um estudo, de 1999 a 2003, fase três, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, foi realizado para comparar o posaconazol com o fluconazol na profilaxia antifúngica de pacientes com GVHD. Neste estudo 600 pacientes passaram pela randomização, encontrando equivalência do posaconazol com o fluconazol em relação à incidência de infecções fúngicas invasivas, (5,3% posaconazol vs 9,0% fluconazol, (p=0,07), entretanto o posaconazol se mostrou superior na prevenção de Aspergilose, (p=0,006) (Ullmann *et al*, 2007).

Muitos estudos têm sido publicados na tentativa de melhorar a profilaxia de infecções bacterianas nos pacientes neutropênicos graves ou transplantados. Um estudo publicado, em 2005, realizado de 2001 a 2003, prospectivo, multicêntrico e randomizado comparou o uso de levofloxacino com placebo em pacientes com neutropenia e neoplasias. Neste estudo 760 pacientes com neutropenia foram analisados, evidenciando menor presença de infecções, incluindo bacteremias e o isolamento de gram-negativos em pacientes que fizeram uso de levofloxacino, não apresentando diferença na mortalidade entre os dois grupos (Bucaneve *et al*, 2005).

Muitos serviços que realizam TCTH recomendam profilaxia para infecções bacterianas utilizando quinolonas ou cefalosporinas de terceira geração. O uso da profilaxia bacteriana pode levar ao aumento de infecções por patógenos MDR. Oliveira *et al* realizaram um estudo, no Brasil em 2007, em 13 centros de transplante de medula óssea. Nesse estudo, 441 transplantados, foram avaliados e a profilaxia antibacteriana foi realizada em 138 pacientes (34%), sendo com agentes β -lactâmicos em 51 % e com quinolonas em 38%. Os principais isolados foram bactérias gram-negativas (47%) entre as mais frequentes: *P. aeruginosa* (22%), *K. pneumoniae* (19%), *E. coli* (17%). O uso de cefalosporinas de terceira geração foi determinado como um fator de risco para o desenvolvimento de gram-negativos MDR, juntamente com a hospitalização em um centro em particular. Em relação ao uso de quinolona, não foi encontrada significância para o aparecimento de MDR, mas uma tendência para sua ocorrência (Oliveira *et al*, 2007).

Vicente *et al*, em um estudo retrospectivo, entre 1990 e 1996, encontraram diminuição do isolamento de gram-negativos (35,7 para 12,2 por 1000 pacientes-dia) e queda da proporção de isolados resistentes de 37,9% para 13,6%, após troca de cefalosporinas por fluorquinolonas (Vicente *et al*, 2005).

Medidas de prevenção para a diminuição de agentes multidroga-resistentes, como o cuidado com catéteres, higiene de mãos, uso de luvas, isolamento de pacientes colonizados com tais agentes, são preconizadas e de grande importância, entretanto, a redução do tempo de permanência hospitalar desses pacientes diminui a possibilidade de aquisição de tais agentes. Poucos estudos são realizados com pacientes em acompanhamento ambulatorial.

Seropian *et al* (1999) publicaram um estudo com acompanhamento de pacientes após a realização de TMO. O estudo contava com pacientes acompanhados em regime de internação hospitalar e pacientes acompanhados ambulatorialmente. Os pacientes só realizavam acompanhamento ambulatorial se possuísem um cuidador e morassem próximo ao hospital. O acompanhamento era realizado pela enfermagem durante a noite e finais de semana e pelos médicos clínicos nos finais de semana. Em caso de febre os pacientes eram internados para realização de antimicrobianos endovenosos. Os pacientes que realizaram acompanhamento ambulatorial apresentaram menor bacteremia e menor número de infecções oportunistas (Seropian, *et al*, 1999).

Um estudo publicado por Svahn *et al* em 2000, comparou o tratamento de pacientes em regimes hospitalar e domiciliar. Os pacientes passavam por uma avaliação antes de receberem alta durante o período de neutropenia após o transplante. Era necessário que os pacientes estivessem próximos ao hospital, tivessem um cuidador que poderia ser um familiar ou amigo, mas que morasse com o paciente e aprovação do Departamento de Infecção Hospitalar, após vistoria da residência. O acompanhamento do paciente era feito diariamente por visitas da enfermagem, com coleta de exames, administração de antimicrobianos ou hemoderivados, e avaliação médica diária por meio de ligação telefônica. Em caso do paciente apresentar febre, era encaminhado ao hospital para avaliação necessária, em caso de estabilidade clínica, o paciente era liberado para tratamento domiciliar. Esse estudo evidenciou que os pacientes em tratamento domiciliar apresentaram menos episódios de bacteremia, menor necessidade de uso de antimicrobianos endovenosos e analgésicos (Svahn *et al*, 2000).

Tabela 3: Descrição de estudos com acompanhamento domiciliar de pacientes TCTH

Artigo	População estudada	Casuística	Resultados principais
Svahn <i>et al</i>	TCTH alogênico Tratamento domiciliar com visitas	Casos = 11 Controles = 11	Menor bacteremia ($p < 0,01$) Menor uso de antimicrobiano EV ($p < 0,05$) Menor uso de analgésicos ($p < 0,05$)
Seropian <i>et al</i>	TCTH autólogo Tratamento domiciliar	Casos=49 Controles=51	Menor bacteremia Menor número de infecções documentadas

2 JUSTIFICATIVA

Pacientes transplantados de medula óssea possuem um elevado risco, decorrente da imunossupressão ao qual são submetidos, principalmente em períodos críticos como antes da enxertia e de desenvolverem Infecção de Corrente Sanguínea. Dados brasileiros que descrevem as infecções, agentes mais frequentes e a resistência aos antimicrobianos, nesta população, são necessários, com intuito de descrever medidas de controle dessas infecções e introdução, precoce e eficaz, de terapêutica empírica, durante a neutropenia febril. Estudos que validem a alta precoce e acompanhamento diário desses pacientes em Hospital Dia podem permitir a melhoria da qualidade de vida e a diminuição de possibilidade de aquisição de agentes com perfis de resistência ampliados.

3 OBJETIVOS

- Descrever as Infecções de Corrente Sanguínea nos pacientes acompanhados no Ambulatório do Transplante de Medula Óssea.
- Descrever a proporção de hospitalização desses pacientes e os fatores de risco associados.
- Descrever a proporção de óbito em pacientes e os fatores de risco associados.

4 MÉTODO

4.1 Ambulatório de Transplante de Medula Óssea

O ambulatório de Transplante de Medula Óssea (TMO) atende a pacientes no pré e pós transplante de medula óssea, encaminhados de diversos serviços no país. Estes pacientes quando provenientes de outras localidades, fixam temporariamente residências em locais alugados ou casas de apoio. Os locais de residência dos pacientes não recebem avaliação por parte da equipe clínica médica ou de enfermagem do HC-FMUSP.

O atendimento ocorre das 7 às 19 horas, sete dias por semana. Localiza-se no primeiro andar do Prédio dos Ambulatórios do Hospital das Clínicas de São Paulo, e foi a partir de julho de 2008, relocado para outro espaço físico para reformas. O corpo clínico é composto por médicos hematologistas, enfermeiras, auxiliares de enfermagem e secretaria. Em média, 35 pacientes comparecem ao ambulatório do TMO, doze consultas médicas são realizadas, em média, diariamente.

Todos os pacientes submetidos à TMO usam ou implantam catéter venoso central do tipo semi-implantável (Hickmann ou Permicath). O catéter não é retirado em pacientes encaminhados por outros serviços de saúde, este não é retirado. Em muitos casos o catéter é inserido antes da realização do transplante, durante internação hospitalar em centro cirúrgico, pela equipe da cirurgia torácica, sem realização de profilaxia cirúrgica prévia.

A infusão das células transplantadas é realizada em ambiente intra hospitalar, e pode ser realizada no Instituto Central do Hospital das Clínicas – FMUSP ou no Instituto do Coração (INCOR-FMUSP).

Os pacientes transplantados recebem como profilaxia bacteriana, cefepima intravenosa após o primeiro dia de TMO até a recuperação da neutropenia, ou durante a presença de febre ou infecção. O uso de Sulfametoxazol-trimetropim, como profilaxia para *P. jirovecii* é realizado após o 30º dia de TMO até 100 dias após a realização do transplante. Como profilaxia antifúngica, recebem fluconazol após o primeiro dia de TMO até 30 dias após sua realização ou até mesmo em suspeita ou diagnóstico de doença fúngica. Não é realizada profilaxia para fungos filamentosos. Como profilaxia viral, os pacientes recebem aciclovir, após o primeiro dia de TMO até 100 dias após sua realização do mesmo. Em pacientes que realizam transplante autólogo é realizada profilaxia com levofloxacino, via oral, durante o período de mobilização das células.

Depois da alta do pacientes, ele é encaminhado ao Ambulatório Dia, onde diariamente é avaliado pela equipe de enfermagem com realização de

curativos no catéter central, e administração de medicações como antimicrobianos e hemoderivados, quando necessário. Até maio de 2005, após manipulação do catéter venoso central, era realizado “selo” com heparina concentrada 2 ml associada a 2 ml de solução 900mg de cefepima diluído em 100ml de soro fisiológico a 0,9%. Atualmente é realizada a infusão do catéter com soro fisiológico 0,9% e depois realizado “selo” no catéter com heparina sem a presença de antimicrobiano. O curativo é realizado com gaze e fechado com esparadrapo. O paciente é orientado a trocar o catéter em casa, no período da noite.

Em pacientes que não se encontram em uso de medicações intravenosas, o curativo é realizado pela enfermagem semanalmente, sendo o cuidado, neste intervalo, realizado pelo próprio paciente, com orientação de realização de curativo duas vezes ao dia, sendo retirado pela equipe médica no Ambulatório Dia, quando não se faz necessário.

Os pacientes que chegam ao ambulatório são submetidos à coleta de culturas de sangue, urina, protoparasitológico e coprocultura como cultura de vigilância. Em pacientes com cultura positiva para agentes multidroga-resistentes, a precaução de contato é instituída e retirada quando sucessivas culturas são negativas. Em pacientes já previamente conhecidos como colonizados por agentes MDR, o isolamento de contato é instituído.

A cada episódio febril, é colhido um par de hemoculturas via catéter venoso. A coleta de cultura em veia periférica é realizada em caso de não ter o paciente acesso central disponível. O paciente inicia tratamento

antimicrobiano quando apresenta febre com progressão da cobertura, em caso de persistência da febre. Os pacientes estáveis clinicamente realizam o tratamento ambulatorialmente com administração de antimicrobianos endovenosos diariamente. Em caso de instabilidade hemodinâmica, o paciente é encaminhado para internação hospitalar na enfermaria de TMO.

4.2 Casuística

4.2.1 Critérios de inclusão

- Pacientes submetidos à TCTH no HC–FMUSP acompanhados no Ambulatório TMO com hemoculturas positivas colhidas no Ambulatório do TMO durante o período de acompanhamento após TCTH.

4.2.2 Critérios de exclusão

- Pacientes com hemoculturas positivas colhidas durante internação hospitalar.
- Paciente com hemoculturas positivas com dados insuficientes para avaliação.

4.3 Desenho do estudo

Foi realizado um estudo retrospectivo descritivo, através de análise dos prontuários dos pacientes acompanhados no Ambulatório de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas – FMUSP que apresentaram resultados de hemoculturas positivas, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2008.

Uma lista com os nomes dos pacientes que realizaram transplante de medula óssea no período de 01/01/2004 a 31/12/2008 foi fornecida pela Secretaria do Transplante de Medula Óssea, sendo então avaliada por meio do sistema de Intranet do Hospital das Clínicas-FMUSP, a presença de cultura positiva e internação no período de 01/01/2005 a 31/12/2008.

Após a identificação da presença de hemoculturas positivas no referido período, foi realizada uma revisão do prontuário para o preenchimento de uma ficha previamente elaborada onde foram obtidos dados referentes à doença de base que levou a realização do TCTH; tipo de TCTH realizado; tempo decorrido do TCTH; a presença de Infecção de Corrente Sanguínea (ICS); presença da doença do enxerto contra o hospedeiro; presença de neutropenia durante o episódio de ICS; presença de catéter venoso central com identificação do tipo ou se apresentava doença local associada; uso prévio de antibióticos à coleta da hemocultura; tipo de antimicrobiano utilizado; micro organismo identificado na hemocultura e seu perfil de sensibilidade; retirada de CVC; ocorrência de nova hemocultura positiva; presença de internação até

21 dias após a cultura positiva; motivo de internação; presença do óbito; tempo decorrido da cultura positiva até o óbito e preenchimento do MASCC.

A Infecção de Corrente Sanguínea foi considerada em pacientes que apresentavam hemocultura positiva colhida do CVC ou periférica em picos febris e/ou quando tratamento instituído pelo médico, independente do agente isolado.

Em caso de mais de uma hemocultura positiva em cada paciente, foi considerado um novo episódio quando:

- Se ocorresse isolamento de um novo agente em intervalo menor de sete dias;
- Se ocorresse isolamento do mesmo agente com um perfil de sensibilidade diferente em intervalo menor que sete dias, e
- Se ocorresse isolamento do mesmo agente com um intervalo maior a sete dias.

Os desfechos avaliados foram hospitalização e óbito.

A hospitalização foi considerada quando o paciente era internado até 21 dias do início da Infecção de Corrente Sanguínea. As características dos pacientes hospitalizados foram comparadas com os não hospitalizados. As razões da hospitalização também foram avaliadas. Foram consideradas razões para hospitalização:

1. Complicações da infecção (persistência da infecção sepse, sepse grave, choque séptico)
2. Retirada do CVC
3. Outra

O óbito foi avaliado de duas maneiras:

1. Mortalidade geral dos episódios de infecção de corrente sanguínea ocorridos;
2. Mortalidade em 30 dias: óbito ocorrido em até 30 dias à ocorrência de positividade da hemocultura.

4.4 Definições

As seguintes definições foram utilizadas:

- Infecção Primária de Corrente Sanguínea laboratorialmente confirmada (O'Grady, 2002):

Deve preencher pelo menos um dos seguintes critérios:

- Critério 1:

O paciente tem um patógeno isolado em uma ou mais hemoculturas não relacionado a outro foco reconhecido.

- Critério 2:

O paciente apresenta pelo menos um dos seguintes achados clínicos:

- febre ($>38^{\circ}$),
- calafrios,
- hipotensão (PA sistólica ≤ 90 mmHg),

não relacionados à outro foco infeccioso conhecido, mais um dos seguintes fatores:

- a) duas ou mais hemoculturas positivas colhidas em ocasiões diferentes, onde foram recuperados microrganismos contaminantes da pele (*Bacillus* spp, *Propionibacterium* spp, *Staphylococcus* coagulase negativo ou *Micrococcus* spp) e que não estavam relacionados à infecção em outro sítio;
- b) Uma hemocultura positiva para contaminantes comuns de pele, em um paciente com catéter intravascular, e tendo o médico instituído terapêutica antimicrobiana adequada

Nos casos das ICS hospitalares por *Staphylococcus* coagulase negativo (SCN), seriam avaliados qual dos dois critérios do CDC seria utilizado para a sua notificação:

- (1) presença de 2 ou mais hemoculturas positivas, colhidas em ocasiões diferentes, onde foram recuperados microorganismos

contaminantes da pele e que não estavam relacionados à infecção em outro sítio;

ou

(2) apenas 1 hemocultura positiva para tais agentes, em um paciente com catéter intravascular, e tendo o médico instituído terapêutica antimicrobiana adequada.

- Neutropenia (Freifeld *et al*, 2011):

Contagem de neutrófilos $< 500\text{cels/mm}^3$ ou $< 1000\text{cels/mm}^3$ com previsão de queda.

- Recuperação do sistema imune após TMO (Tomblyn *et al*, 2009):
 - fase I: fase referente ao dia da realização TMO até o 30º após TMO
 - fase II: referente 31º dia após TMO até o 100º dia após TMO
 - fase III: referente aos dias após o 101º dia após TMO
- GVHD
 - GVHD agudo (Ball *et al*, 2008) – ocorre nos dois primeiros meses após a realização do transplante de medula óssea com manifestações de pele, gastrointestinais e hepáticas, em diferentes graus.
 - GVHD crônico (Lee *et al*, 2003) – ocorre após dois meses do TMO com manifestações principalmente na pele em tecido conectivo.

- SRIS (Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica) (Bone et al 1992):
 - Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ ou $<36^{\circ}\text{C}$ centígrados.
 - Frequência cardíaca >90 batimentos por minuto.
 - Frequência respiratória > 20 Incursões por minuto ou $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$.
 - Leucócitos >12000 células/ mm^3 ou < 4000 células/ mm^3 ou formas imaturas presentes em quantidade superior a 10% do total de leucócitos.
- Sepses (BONE et al 1992):

SRIS de origem infecciosa, identificada por evidência laboratorial ou clínica.
- Sepses graves (BONE et al 1992):

Sepses mais disfunção de órgãos, manifestada por :

 - hipotensão definida como pressão arterial sistólica <90 mmHg ou diastólica < 60 mmHg ou queda de 40 mmHg na pressão sistólica de pacientes hipertensos,

ou

 - hipoperfusão (acidose láctica definida com $\text{pH} < 7,3$),

ou

 - excesso de base inferior a -5,

ou

 - oligúria $<0,5/\text{kg/h}$,

ou

- alteração aguda do estado mental .

- Choque séptico (BONE *et al* 1992):

- Hipotensão < 90/60 ou <30 mmHg da pressão usual do paciente hipertenso, não responsiva à reposição de líquidos por via intravenosa,

ou

- quadro de sepse grave onde se utiliza drogas vasoativas para manutenção da pressão arterial apesar do tratamento com líquidos intravenosos.

- Agentes de água (MURRAY, 2003):

Microorganismos que habitam o meio ambiente como água, solo ou plantas, não causadores de patologias com frequência.

4.5 Procedimento microbiológico

A identificação dos microrganismos em hemoculturas foi realizada no Laboratório de Microbiologia do Instituto Central do HC-FMUSP, por meio de provas bioquímicas convencionais e por meio do sistema de identificação automatizado Vitek® (laboratório bioMérieux).

Testes de sensibilidade aos antimicrobianos foram feitos por métodos automatizados Vitek® (laboratório bioMérieux) e pelo teste de difusão em disco.

Os critérios para interpretação dos resultados seguiram as recomendações do CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) atualizadas.

4.6 Análise estatística

Todas as informações foram arquivadas em um banco de dados computadorizado, utilizando o software EpiData versão 3.1.

Os dados foram analisados utilizando o software Epi Info versão 3.5.1. A análise bivariada dos indicadores clínicos e laboratoriais foi realizada pelo teste de Wilcoxon para variáveis contínuas e pelo teste do χ^2 e pelo teste de Fisher para as variáveis categóricas. As variáveis foram também analisadas comparando dois grupos: ICS por gram-negativo, ICS por gram-positivo. Os seguintes desfechos foram avaliados: hospitalização e óbito, em 30 dias.

Os fatores de risco associados com hospitalização e óbito foram comparados por meio da análise bivarida e multivariada utilizando o programa Epi Info versão 3.5.1. As variáveis com o valor de $p < 0.1$ ou com plausibilidade biológica foram colocadas no modelo da análise multivariada.

A frequência das Infecções de Corrente Sanguínea e a proporção anual de resistência aos seguintes antibióticos cefepima e carbapenêmicos para gram-negativos não fermentadores e Enterobactérias; glicopeptídeos para *Enterococcus spp.* e sulfametoxazol-trimetropim e levofloxacino para *S. maltophilia* foram comparadas durante os quatro anos do estudo utilizando o teste de chi-square para tendência. O nível de significância adotado foi de 5%.

5 RESULTADOS

Foram avaliados 743 pacientes, com hemoculturas positivas em 293 pacientes, e prontuários avaliados em 146 dos casos. Do total, foram excluídos 120 pacientes: 100 por hemoculturas positivas durante internação; 13 por não se apresentarem em acompanhamento no ambulatório de TMO durante a coleta da cultura; seis por falta de dados no prontuário e um por apresentar hemocultura com quatro agentes. Não foram encontrados 26 prontuários durante as visitas para sua revisão.

Figura 1: Fluxograma dos pacientes estudados

Ocorreram 235 episódios de Infecção de Corrente Sanguínea nos 146 pacientes analisados, sendo 207 (88%) episódios monomicrobianos e 28 (12%) polimicrobianos. A média de idade foi de 32 anos (com pacientes de 2 a 68 anos), sendo 90 (61,6%) homens e 87 (59,6%) de transplante alogênico. A doença de base mais frequente foi leucose aguda, 40 (27,4%), seguida de linfoma não Hodgkin, 26 (18%) e mieloma múltiplo, 21 (14%). As patologias incluídas na classificação outros foram: Síndrome Mielodisplásica (25%), Anemia de Fanconi (25%), Mielofibrose (12,5%), Sarcoma de Ewing (6,25%), Doença de Krabbe (6,25%), Tumor de células germinativas (6,25%), Adrenoleucodistrofia (6,25%), Seminoma (6,25%) (vide Tabela 4).

Tabela 4: Características demográficas dos 146 pacientes acompanhados no ambulatório do TMO do HC-FMUSP no período de Janeiro de 2005 a Dezembro de 2008

Característica	Nº (%)
Sexo	
Masculino	90 (62%)
Idade	Média 32 anos Mínimo 2 anos / Máximo 68 anos
Tipo de transplante:	
Autólogo	59 (40%)
Alogênico:	87 (60%)
Aparentado	80 (55%)
Não aparentado	8 (5%)
Doença de base:	
Leucose aguda	40 (27%)
Linfoma não Hodgkin	26 (18%)
Mieloma múltiplo	21 (14%)
Linfoma Hodgkin	16 (11%)
Aplasia de medula	15 (10%)
Leucose crônica	12 (8%)
Outros	16 (12%)

A presença de mucosite e GVHD ocorreu em 63 (27,3%) e em 81 (34,6%) episódios, sendo a GVHD de pele o mais frequente, em 58 (70%). A presença de neutropenia grave (neutrófilos < 500 células/ mm³) ocorreu em 59 (30,9%), sendo a média de neutrófilos em torno de 2300 células/ mm³. Em pacientes neutropênicos graves a média de tempo de neutropenia foi de seis dias (entre 1 a 30 dias).

Dos episódios analisados, 191 (84,1%) apresentavam catéter semi-implantado, infecção do sítio de inserção do catéter venoso central foi descrita em apenas 19 (9,5%) e a retirada do catéter ocorreu em 66 (32,8%). A média do MASCC foi de 22 (entre 8 a 26) pontos. (vide Tabela 5).

Tabela 5: Características clínicas dos 235 episódios ocorridos em 146 pacientes TCTH acompanhados no ambulatório de TMO do HC-FMUSP no período de Janeiro de 2005 a dezembro de 2008

Características	Nº (%)
Mucosite	63 (27%)
Grau da mucosite:	
I	25 (48%)
II	15 (29%)
III	10(19%)
IV	2 (4%)
GVHD:	
Pele	58 (70%)
TGI	48 (60%)
Pulmão	5 (6%)
Grau de GVHD:	
I	12 (44%)
II	4 (15,%)
III	8 (30,%)
IV	3 (11%)
Presença de neutropenia grave	63 (28%)
Neutropenia:	
Número de granulócitos	Média 2300 cels/ mm ³ (0-37600) cels/ mm ³
Tempo de neutropenia	Média 6 dias (1-30) dias

Continua...

Conclusão Tabela 5

Características	Nº (%)
Recuperação imune após transplante:	
Até 30 dias pós TMO	91 (39%)
30 dias a 100 dias de TMO	92 (39%)
Após 30 dias de TMO	52 (22%)
CVC:	
Externo	2 (1%)
Semi-implantando	191 (84%)
Totalmente implantado	9 (4%)
Ausência	25 (11%)
Infecção de CVC	19 (9%)
Retirada CVC	66 (33%)
Uso de antimicrobiano pré cultura	190 (81%)
Em até 30 dias antes da coleta	187 (80%)
No momento da coleta	139 (60%)
Cefepima	113 (58%)
Levofloxacino	52 (27%)
Meropenem	105 (54%)
Teicoplanina	136 (70%)
Agentes isolados:	
Gram-positivos	80 (30%)
Gram-negativos	175 (67%)
Fungo	9 (3%)
Culturas:	
Monomicrobianas	207 (88%)
Polimicrobianas	28 (12%)
Internação 21 dias após cultura	61 (26%)
Causas internação:	
Complicação da infecção	8 (14%)
Sepse /Sepse grave	4 (7%) / 8 (14%)
Choque séptico	18 (31%)
Outras	20
Nova ocorrência de infecção	84 (36%)
Tempo de cultura positiva até internação	Média 1 dia (-1 -21) dias
MASCC	Média 22 (8-26)
Óbito	76 (32%)
Óbito em até 30 dias	22 (10%)
Tempo decorrido entre cultura positiva e óbito	Média 42 dias (0-995) dias
Tempo decorrido entre cultura positiva e óbito em 30 dias	Média 4 dias (0-27) dias

CVC: Catéter Venoso Central; MASCC: Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index, GVHD : Doença do Enxerto versus Hospedeiro.

A internação ocorreu em 61 (26%) episódios, sendo a principal causa a presença de choque séptico, 18 (31%). As outras causas de internação foram: insuficiência respiratória associada à GVHD; insuficiência respiratória associada à mucosite; realização de quimioterapia (preparação para novo transplante); realização de transfusão de plaquetas; realização de novo transplante; hemoptise; hematúria; doença veno-oclusiva; confusão mental; alteração de comportamento; retirada de catéter central; passagem de catéter central; GVHD e hemorragia digestiva.

Os episódios ocorreram com maior frequência antes de 100 dias, após o transplante. Em até 30 dias ocorreram 91 (38,7%) episódios, de 30 dias até 100 dias após o procedimento ocorreram 92 (39,1%) episódios, e após 100 dias ocorreram apenas 52 (22,1%) episódios. Foram isolados 266 agentes, sendo 175 (66,7%) gram-negativos, 80 (30,3%) gram-positivos e 9 (3,4%) fungos. O uso prévio de antimicrobianos antes da coleta de hemocultura ocorreu em 190 (81,5%) episódios, sendo a teicoplanina, 136 (70%), a cefepima, 113 (58%) e o meropenem, 105 (54%) os mais frequentemente utilizados. O uso de vancomicina ocorreu em apenas 4 (2,1%) episódios (vide Tabela 5).

Gráfico1: Distribuição dos 266 agentes de ICS nos pacientes TCHT em atendimento ambulatorial do HC FMUSP de 2005 a 2008

Os principais agentes isolados foram *Stenotrophomonas maltophilia*, em 39 (14,7%); *Stafilococcus* coagulase negativo, em 31 (11,7%) e *Acinetobacter* spp, em 24 (9,1%). Nas culturas monomicrobianas foram *Stenotrophomonas maltophilia* 27 (13%), *Stafilococcus* coagulase negativo, em 26 (12,6%), *Pseudomonas aeruginosa*, em 13 (6,3%), *Burkholderia cepacia*, em 13 (6,3%) e nas culturas polimicrobianas foram *Stenotrophomonas maltophilia* em 12 (20,3%) e *Acinetobacter* spp, em 9 (15,3%) (vide Tabela 3).

Em 25 (11%) episódios, as hemoculturas foram colhidas perifericamente. Os agentes mais frequentes foram: *Streptococcus pneumoniae*, em 4 (16%), *Stafilococcus* coagulase negativo, em 4 (16%), *Pseudomonas aeruginosa*, em 3 (12%) dos casos.

Nova Infecção de Corrente Sanguínea ocorreu em 84 (36%) dos episódios, com a retirada do CVC em 19 (25%). Os agentes mais

frequentemente isolados foram: *Stenotrophomonas maltophilia* em 15 (18%), *Acinetobacter spp* em 9 (11%) e *Stafilococcus* coagulase negativo em 8 (9,5%).

Tabela 6: Agentes isolados (N=266) de ICS de pacientes TCTH acompanhados no ambulatório do TMO do HC-FMUSP no período de Janeiro de 2005 a Dezembro de 2008

Agente	N (%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	39 (15%)
<i>Staphylococcus coagulase negativo</i>	31 (12%)
<i>Acinetobacter spp</i>	24 (9%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15 (6%)
<i>Burkholderia cepacia</i>	13 (5%)
<i>Klebsiella spp</i>	12 (4%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	11 (4%)
<i>Enterococcus faecium</i>	9 (3%)
<i>Serratia marcescens</i>	9 (3%)
<i>Micrococcus spp</i>	9 (3%)
<i>Agrobacterium spp</i>	8 (3%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	7 (3%)
<i>Candida spp</i>	6 (2%)
<i>Bacillus spp</i>	5 (2%)
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	5 (2%)
<i>Chryseobacterium spp</i>	4 (1%)
<i>Escherichia coli</i>	4 (1%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4 (1%)
<i>Aeromonas spp</i>	4 (1%)
<i>Leuconostoc spp</i>	4 (1%)
Outros	40 (19%)
Total	266 (100%)

Em 47 episódios foram isolados agentes de água. Os mais frequentes foram: *Burkholderia cepacia*, em 13 (4,9%), *Agrobacterium spp*, em 8 (3%), *Chryseobacterium spp*, em 4 (1,5%) e *Aeromonas spp*, em 4 (1,5%).

Tabela 7: Agentes provenientes do meio ambiente isolados nas ICS de pacientes TCTH acompanhados no ambulatório do TMO do HC-FMUSP de Janeiro de 2005 a Dezembro de 2008

Agente	N (%)
<i>Burkholderia cepacia</i>	13 (4,9%)
<i>Agrobacterium spp</i>	8 (3%)
<i>Chryseobacterium spp</i>	4 (1,5%)
<i>Aeromonas spp</i>	4 (1,5%)
<i>Comamonas spp</i>	3 (1,12%)
<i>Ochrobacterium anthropi</i>	3 (1,12%)
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	3 (1,12%)
<i>Alcaligenes spp</i>	2 (0,75%)
<i>Flavobacterium spp</i>	2 (0,75%)
<i>Pantoea agglomerans</i>	2 (0,75%)
<i>Biovar sóbria</i>	1 (0,37%)
<i>Ralstonia pickettii</i>	1 (0,37%)
<i>Rhizobium radiobacter</i>	1 (0,37%)
Total	47 (17,7%)

As ICS por *P. aeruginosa* tiveram uma tendência de queda durante o período do estudo, entretanto sem significância estatística ($p=0.07$) e as causadas por *Burkholderia spp* aumentaram significativamente ($p=0,00024$), juntamente com as infecções causadas por MRSA ($p=0,032$). As outras infecções ficaram estáveis: SCN ($p=0.88$); *Acinetobacter spp*. ($p=0.31$); *Enterococcus spp* ($p=0,91$); *S. maltophilia* ($p=0,11$); e *Enterobacter spp*. ($p=0,61$).

Gráfico 2: Distribuição por ano dos principais agentes de ICS isolados de pacientes TCTH acompanhados no ambulatório do HC-FMUSP no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2008

No ano de 2008 foi verificado um surto de *Burkholderia cepacia*. Esse surto ocorreu no Ambulatório de Hematologia, Ambulatório e Enfermaria de Transplante de Medula Óssea. No período de 22/01/2008 a 04/03/2008 foram isoladas 31 culturas com esse agente, sendo uma de cultura de urina e 30 culturas de corrente sanguínea. Dessas hemoculturas, apenas três foram obtidas no Ambulatório de Medula Óssea.

A distribuição de *S. maltophilia* durante o período estudado deu-se de forma irregular, conforme demonstrado no Gráfico 3.

Gráfico 3: Distribuição mensal de hemoculturas positivas para *S. maltophilia* de pacientes TCTH acompanhados no ambulatório do TMO do HC-FMUSP no período de 2005 a 2008

A resistência de *Pseudomonas aeruginosa* para ceftazidima foi identificada em apenas dois (13%) dos isolados, para imipenem em dois (14%), e para meropenem em três (27%). Nos isolados de *Enterobacter cloacae* a resistência a ceftazidima foi de três (27%) e para imipenem e meropenem não foi identificada resistência. Entre os isolados de *Acinetobacter spp*, a resistência a ceftazidima ocorreu em três (14%) dos isolados, para imipenem dois (8%) e para meropenem dois (10%). Em *S. maltophilia*, a resistência a levofloxacina ocorreu em um (3%) e para sulfametoxazol/trimetoprim em três (8%) casos.

Nos isolados de *Enterococcus faecium* a resistência à vancomicina ocorreu em sete (78%) dos isolados. *Staphylococcus coagulase negativo* resistentes a oxacilina ocorreu em 28 (90%) e *Staphylococcus aureus* resistentes a oxacilina foi seis (86%) dos isolados. Não foi verificada resistência desses dois agentes a vancomicina.

O cálculo de χ^2 para tendência não foi realizado devido ao pequeno número de isolados resistentes.

O tempo de realização do transplante até a presença de hemocultura positiva foi maior nos gram-negativos, média de 49 dias, o que se repetiu em tempo de uso de CVC até presença de hemocultura positiva, numa média de 61 dias. A média de neutrófilos, no momento da cultura positiva, foi menor em gram-positivos, média 650 células do que nos gram-negativos, com média de 2400 células. O óbito em 30 dias foi mais frequente nos gram-positivos ocorrendo numa média de 27 dias após a positividade da cultura. A média do MASCC foi semelhante (vide Tabela 8).

Tabela 8: Características demográficas e clínicas dos pacientes TCTH acompanhados no ambulatório do TMO do HC-FMUSP com Infecção de Corrente Sanguínea por gram-negativos e gram-positivos

Variável	Gram negativo N (%) 175 (67%)	Gram positivo N (%) 80 (30%)
Idade	Média 33 anos (2- 68) anos	Média 27 anos (2-65) anos
Tipo de transplante:		
Autólogo	60 (39%)	18 (26%)
Alogênico	94 (61%)	52 (74%)
Tempo de TMO até hemocultura positiva	Média 49 dias (4 – 5735) dias	Média 35 dias (2 – 964) dias
GVHD	56 (37%)	21 (30%)
Mucosite	35 (23%)	24 (34%)
Tempo de uso de CVC	Média 61 dias (5-441) dias	Média 44 dias (7 – 384) dias
Retirada de CVC	52 (40%)	8 (13%)
Granulócitos	Média 2400 céls (0- 37600)	Média 650 céls/ mm3 (0- 22000) céls/ mm3
Tempo de neutropenia	Média 0 dias (0 -30 dias)	Média 4 dias (0-30) dias
Internação	37 (24%)	24 (34%)
Tempo da hemocultura positiva até internação	Média 1 dia (-1 – 21) dias	Média 2 dias (-1 - 21) dias
Sepse	3 (8%)	1 (5%)
Sepse grave	4 (11%)	4 (18%)
Choque séptico	13 (35%)	6 (27%)
MASCC	Média 21 (8-26)	Média 21 (12-26)
MASCC maior que 21	80 (52%)	35 (50%)
Óbito em 30 dias	10 (7%)	12 (18%)
Tempo da hemocultura positiva até óbito	Média 56 dias (0 – 995) dias	Média 27 dias (0-247) dias

CVC: Catéter Venoso Central; MASCC: Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index, GVHD : Doença do Enxerto versus Hospedeiro

Em relação à internação hospitalar, a análise bivariada de fatores de risco mostrou a realização de transplante autólogo como fator protetor, juntamente com o uso prévio de levofloxacino e a presença de MASCC maior que escore 21. Mostrou-se como fator de risco para internação a presença de neutropenia grave. Não tiveram significância o uso de antimicrobianos na coleta, presença de GVHD, mucosite e a retirada do CVC.

Tabela 9: Análise bivariada de fatores de risco para internação de pacientes TCTH com ICS acompanhados no ambulatório do TMO do HC-FMUSP no período de Janeiro de 2005 a Dezembro de 2008

Variável	Internação		RR (IC 95%)	p
	N (%):			
	Não	Sim		
Antimicrobiano na coleta	98 (70%)	41 (30%)	1,13 (0,97-,1,31)	0,068
Uso prévio de levofloxacino	44 (85%)	8 (16%)	0,82 (0,70-0,97)	0,030
Transplante autólogo	74 (88%)	10 (12%)	0,75 (0,65-0,86)	0,0001
ICS gram-positivo*	46 (66%)	24 (34%)	1,17 (0,97-1,41)	0,050
Presença de GVHD	58 (72%)	23 (28%)	1,04 (0,89-1,23)	0,33
Presença de mucosite	43 (68%)	20 (32%)	1,11 (0,91-1,33)	0,16
Neutropenia grave	38 (60%)	25 (40%)	1,28 (1,02-1,60)	0,007
Retirada de CVC	52 (79%)	14 (21%)	0,91 (0,77-1,07)	0,19
Tempo de transplante até hemocultura positiva	174	61	Média: 60 dias (6 – 746) dias	0,21
Numero de granulócitos	164	61	Média:220 céls/ mm3 (0–23400) céls/ mm3	0,12
MASCC	174	59	Média: 18 (8 – 26)	<0,0001
MASCC maior que 21	101 (82%)	23 (18%)	0,82 (0,70-0,96)	0,008

CVC: Catéter Venoso Central; MASCC: Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index, GVHD : Doença do Enxerto versus Hospedeiro

* MRSA: 3; ERV: 5; SCN: 7

Na análise multivariada para internação hospitalar, a realização de transplante autólogo permaneceu como fator protetor. A presença do MASCC maior que escore 21 e o uso prévio de levofloxacino deixaram de ser fatores protetores, assim como a neutropenia grave deixou de ser um fator de risco para internação (vide Tabela 10).

Tabela 10: Análise multivariada de fatores de risco para internação dos pacientes TCTH com ICS acompanhados no ambulatório do TMO do HC-FMUSP, no período de Janeiro de 2005 a Dezembro de 2008

Variável	Odds Ratio	P
Antimicrobiano na coleta	2,28 (0,91-5,73)	0,08
Transplante autólogo	0,28 (0,11-0,68)	0,005
Isolamento de gram-positivo	1,16 (0,51-2,65)	0,71
MASCC maior que 21	0,55 (0,27- 1,13)	0,10
Neutropenia grave	1,67 (0,71-3,92)	0,24
Uso prévio de levofloxacino	0,56 (0,23-1,40)	0,22

MASCC: Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index,

Em relação ao óbito em 30 dias, a análise bivariada, mostrou como fator protetor o uso prévio de levofloxacino, ocorrência de nova Infecção de Corrente Sanguínea, a retirada de CVC e a presença de MASCC maior que escore 21 e o uso do MASCC. Como fator de risco foi encontrado isolamento de gram-positivo e presença de neutropenia grave. Não foi verificada significância estatística na presença de GVHD e mucosite.

Tabela 11: Análise bivariada de fatores de risco para óbito em 30 dias de pacientes TCTH com ICS acompanhados no ambulatório do TMO do HC-FMUSP no período de Janeiro de 2005 a Dezembro de 2008

Variável	Óbito N (%):		RR (IC 95%)	P
	Não	Sim		
Uso prévio de Levofloxacino	50 (96%)	2 (4%)	0,91 (0,84-0,99)	0,08
Transplante autólogo	79 (94%)	5 (6%)	0,93 (0,86-1,01)	0,11
ICS gram- positivo*	56 (82%)	12 (18%)	1,13 (1,01-1,3)	0,01
ICS gram-negativo	140 (93%)	10 (7%)	0,90 (0,81-1,0)	0,03
Presença de mucosite	56 (89%)	7 (11%)	1,02 (0,92-1,12)	0,41
Presença de GVHD	68 (87%)	10(13%)	1,05 (0,95-1,16)	0,17
Ocorrência de nova infecção	78 (98%)	2 (2%)	0,88 (0,82-0,95)	0,004
Neutropenia grave	48 (80%)	12 (20%)	1,17 (1,02-1,33)	0,004
Retirada de CVC	64 (97%)	2 (3%)	0,92 (0,85-0,99)	0,05
Tempo de transplante até hemocultura positiva	208	22	Média: 83 dias (7 – 746) dias	0,07
Numero de granulócitos	198	22	Média: 365 cels/mm ³ (0 – 37600) cels/mm ³	0,16
MASCC	207	21	Média: 16 (9- 24)	0,0001
MASCC maior que 21	115 (95%)	6 (5%)	0,90 (0,83-0,99)	0,01

CVC: Catéter Venoso Central; MASCC: Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index, GVHD : Doença do Enxerto versus Hospedeiro

*MRSA:1; EVS: 2; SCN:6

Na análise multivariada de fatores de risco para óbito em 30 dias, o uso do MASCC permaneceu como fator protetor. Não foi evidenciado fator de risco para óbito em 30 dias. (vide Tabela 12)

Tabela 12: Análise multivariada de fatores de risco para óbito dos pacientes TCTH com ICS acompanhados no ambulatório do TMO do HC-FMUSP, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2008

Variável	Odds Ratio	p
Transplante autólogo	0,92 (0,22-3,74)	0,91
Isolamento de gram positivo*	3,73 (0,90-15,28)	0,06
Neutropenia grave	1,10 (0,28-4,40)	0,88
Ocorrência de nova infecção	0,24 (0,04-1,25)	0,90
Uso prévio de levofloxacino	0,34 (0,05 – 2,20)	0,26
Retirada de CVC	0,40 (0,07 - 2,38)	0,32
MASCC **	0,78 (0,68 - 0,90)	0,001

CVC: Catéter Venoso Central; MASCC: Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index

*MRSA: 1; EVS: 2; SCN:6.

**A análise de MASCC maior que escore 21 não apresenta significância estatística.

.

6 DISCUSSÃO

Em pacientes transplantados de medula óssea, a Infecção de Corrente Sanguínea é uma das principais causas de morbi-mortalidade e leva a uma maior permanência destes pacientes em internação hospitalar. Diferente do que existente na literatura, esse estudo avaliou o perfil bacteriano de pacientes transplantados de medula óssea com Infecção de Corrente Sanguínea que realizaram acompanhamento ambulatorial em fases precoces do pós-transplante.

Contrastando com o descrito na literatura mundial, foi encontrada uma maior prevalência de gram-negativos, especialmente *Stenotrophomonas maltophilia*. A prevalência de gram-negativos também foi verificada em um estudo brasileiro realizado por Velasco *et al* em 2006, entretanto, esse estudo avaliou pacientes onco-hematológicos e neutropênicos (Velasco *et al*, 2006). Outro estudo brasileiro conduzido por Oliveira *et al*, 2007, encontrou taxa semelhante de ICS por gram-negativos e gram-positivos (Oliveira *et al*, 2007).

Em nosso estudo, *Stenotrophomonas maltophilia* foi o agente mais freqüente e ocorreu tanto em hemoculturas monomicrobianas como em polimicrobianas. Geralmente este agente ocorre em surtos e raramente em

infecções endêmicas. Tal afirmação não pode ser feita neste estudo, apesar da distribuição de isolamento ocorrer de forma irregular durante o período em acompanhamento. Uma possível explicação do frequente isolamento de *Stenotrophomonas maltophilia*, é a forma como é realizada a coleta da hemocultura, principalmente, em catéteres de longa permanência. Em pacientes que obtiveram a hemocultura colhida em acesso periférico, os principais agentes isolados foram pneumococos, SCN e pseudomonas, diferentemente do perfil em pacientes com hemocultura colhidas pelo catéter.

Durante o período estudado não foi encontrada uma tendência ao aumento dos agentes, permanecendo quase todos os agentes isolados, sem aumento significativo, excluído *S. aureus* e *Burkholderia cepacia*. Este último foi causa de um surto, o que explica sua maior incidência.

No presente estudo não foi verificado diferença entre a presença de mucosite e GVHD em gram-positivos e gram-negativos, entretanto, os pacientes com ICS por gram-positivos apresentavam uma média de granulócitos menor e um maior tempo de neutropenia que gram-negativos. Essa diferença poderia ser explicada pelo uso de cefepima como profilaxia bacteriana até a pega medular, o que possibilita a ocorrência de bacteremia por gram-positivos mais precocemente. A retirada de CVC foi maior em gram-negativos (40%) que em gram-positivos (13%), seguindo a recomendação da literatura mundial de retirada de CVC em infecção por agentes gram-negativos. O guia atual da IDSA (2009), entretanto, recomenda a retirada ou tentativa de recuperação do catéter de longa permanência com o uso de antimicrobianos endovenosos e terapia do selo em caso de gram-negativos, e

gram-positivos, exceto *S. aureus* e *Candida spp.* onde a recomendação é remoção do dispositivo e gram-negativos MR que é sugerida também a remoção. (Mermel *et al*, 2009).

Outro dado incomum encontrado foi a frequência de isolamento de bactérias de meio ambiente, como água e solo. Aproximadamente 18% dos isolados foram agentes de meio ambiente, sendo 5% *Burkholderia cepacia*. No caso deste agente, foi identificado um surto no período de estudo, o que justifica sua presença elevada. Em relação aos outros agentes de meio ambiente identificados, o cuidado inadequado do catéter é uma possível explicação, visto que o curativo do catéter era realizado, não apenas pela enfermagem especializada, mas também pelo próprio paciente, em sua residência, não permitindo ser verificado o cuidado específico deste dispositivo e desde que não era seguida a recomendação da proteção do lúmen do catéter durante o banho. A ocorrência de infecção por esses agentes é algo raro mesmo em pacientes neutropênicos, na literatura há apenas a descrição de relatos de casos de bacteremia. (Chalandon *et al*, 2000, Moses *et al*, 1995)

No presente estudo, a ocorrência de Infecção de Corrente Sanguínea deu-se especialmente até 100 dias após o transplante, semelhante a outros estudos na literatura médica mundial. Em Castagnola *et al*, 2008, a presença de infecção ocorreu especialmente no primeiro ano após o transplante, principalmente após a enxertia medular (Castagnola *et al*, 2008). Williamson *et al*, encontraram a presença de 68% de Gram-positivos que ocorreram nos primeiros 100 dias após o transplante (Williamson *et al*, 1999).

Os pacientes avaliados neste estudo utilizaram antimicrobianos profiláticos anteriores à presença de infecção e em caso de febre foram empregados antimicrobianos de largo espectro. O uso de antimicrobiano no momento da coleta ocorreu em 81% dos episódios, entretanto, não foi verificada frequência elevada de agentes MDR. Mesmo o uso elevado de cefepima (58%) aparentemente não levou ao aumento da resistência a este antibiótico. A resistência a cefepima encontrada foi menor que 30% em alguns agentes isolados. O uso de antimicrobianos, nesta população de pacientes, já foi relacionado ao aparecimento de agentes multidroga resistente (MDR). Em *Oliveira et al*, foi encontrado na análise multivariada, no qual o uso de cefalosporinas de terceira geração foi associado com a infecção por gram-negativo MDR (*Oliveira et al*, 2007).

Apesar do pequeno uso da vancomicina, a presença de *E. faecium* resistente foi elevada chegando a 78%. O uso de teicoplanina, diferente da vancomicina, foi amplo e alcançou 70%, devido à facilidade posológica e menor possibilidade de eventos adversos deste antimicrobiano. O elevado isolamento de EVR pode ser explicado pelo alto uso do glicopeptídeo. *Lai et al*, 2011, evidenciaram que o aumento do uso de teicoplanina e de outros antimicrobianos está relacionado ao aumento da prevalência de EVR (*Lai et al*, 2011). Outro estudo publicado por *Altöparlak et al* 2011, encontrou na análise multivariada que o uso de glicopeptídeo foi um fator independente para a aquisição de EVR (*Altöparlak et al*, 2011).

A internação hospitalar foi um dos desfechos analisados neste estudo, e ocorreu em apenas 26% dos episódios analisados. O tratamento

das Infecções de Corrente Sanguínea neste serviço é realizado preferencialmente em regime ambulatorial, com o uso de medicações com posologia que possibilitam este tipo de tratamento, reservando à internação hospitalar para casos graves, fato comprovado com a presença de choque séptico em 31% dessas internações. A internação hospitalar, foi considerada como fator de risco à presença de neutropenia grave (neutrófilos <500 células mm^3), enquanto fatores protetores foram encontrados em transplante autólogo, no uso de levofloxacino e na presença de MASCC acima do escore 21. Após a análise multivariada, apenas a realização de transplante autólogo permaneceu como fator protetor para internação hospitalar.

O transplante autólogo leva a uma menor imunossupressão que o transplante alogênico, e, portanto, a um menor número de complicações. Vários estudos mostram que o transplante alogênico é fator de risco para Infecções de Corrente Sanguínea, como evidenciado por *Ninin et al*, em 2001, que encontrou maior número de infecções nos pacientes após o período de pega medular, não havendo diferença, porém, entre o transplante autólogo e alogênico no período de neutropenia (*Ninin et al*, 2001). Em *Engels et al*, foi encontrada uma maior chance de complicações infecciosas em pacientes transplantados alogênicos que em autólogos (*Engels et al*, 1999).

A presença de neutropenia grave é frequentemente relacionada ao aumento do risco de infecções graves, com aumento de morbidade e mortalidade, exigindo tratamento adequado, muitas vezes com uso de medicações intravenosas e internação hospitalar dos pacientes para monitoramento e tratamento adequados. *Engels et al*, 1999, encontraram o

aumento de infecções em pacientes que apresentavam a contagem de neutrófilos abaixo de 500 células mm³ (Engels *et al*, 1999). Um estudo brasileiro publicado por Velasco *et al*, em 2004, evidenciou a presença de infecção mais frequente em pacientes neutropênicos (Velasco *et al*, 2004).

A mortalidade encontrada no estudo citado ocorreu em 32% dos episódios, sendo que apenas 10% em até 30 dias de hemocultura positiva. As causas dos óbitos encontrados no estudo são desconhecidas e não podem ser diretamente relacionadas à bacteremia. Na literatura a presença de infecção é uma das principais causas de óbito. Em Gratwohi *et al* foi considerada a terceira causa de óbito (10%), sendo as infecções bacterianas as causas mais frequentes encontradas (36%) nesses pacientes (Gratwohl *et al*, 2005). Em Ortega *et al*, a taxa de mortalidade ocorrida em episódios de bacteremia foi de 10%. Portanto, a mortalidade, no presente estudo, foi similar à descrita em pacientes TCTH com bacteremia que receberam tratamento hospitalizados. (Ortega *et al*, 2005).

Em relação aos fatores de risco para o óbito em até 30 dias, o isolamento de gram-positivo e a presença de neutropenia grave mostraram-se como fator de risco na análise bivariada e não se mantiveram na análise multivariada. Entre os isolados gram-positivos que foram a óbito em até 30 dias, ocorreu a presença de dois EVS, diferente da literatura, que evidencia uma mortalidade menor por este agente. O aumento da mortalidade em pacientes com EVR é controverso na literatura médica mundial, uma metanálise realizada por Diazgranados *et al* em 2005, demonstrou que a mortalidade por bacteremia por EVR é duas vezes maior

que a bacteremia causada por EVS (Diazgranados *et al*, 2005). Em Dubberke *et al*, foi encontrado uma mortalidade de 52% em pacientes com Infecção de Corrente Sanguínea por EVR (Dubberke *et al*, 2006). Outro estudo publicado em 2007 encontrou uma mortalidade de 35% em pacientes com ICS por EVR (Weinstock *et al*, 2007).

Como fator protetor para o óbito em até 30 dias, foi encontrado na análise bivariada o uso prévio de levofloxacino, além da ocorrência de nova Infecção de Corrente Sanguínea, a retirada de CVC, o uso do score MASCC e a presença de MASCC maior que 21, permanecendo na análise multivariada apenas o uso do score MASCC como fator protetor. Quando analisado o corte o MASCC para maior ou menor que 21, este deixou de ser fator protetor para óbito.

O uso de medicações profiláticas para infecções bacterianas neste tipo de pacientes é recomendado. Recentemente um estudo publicado em 2005, evidenciou que o uso de levofloxacino leva a uma menor morbidade com proteção para bacteremias, sem, que haja redução da mortalidade (Bucaneve, *et al*, 2005), fato encontrado neste estudo onde o uso prévio de levofloxacino, não como profilático, mas como tratamento, levou a uma menor internação hospitalar e mortalidade, o que não se manteve após a análise multivariada.

O uso de MASCC é reconhecido para pacientes oncológicos e neutropênicos febris, mas não há estudo com a utilização desse “escore” para pacientes transplantados. Neste estudo tentou-se, de uma maneira

indireta, uma vez que foram obtidos dados retrospectivos desses pacientes, encontrar uma relação entre o escore e a gravidade dos episódios estudados. O MASCC mostrou ser uma ferramenta útil para uma observação maior de um grupo de pacientes, uma vez que foi considerado na análise bivariada como fator protetor quando acima de um escore de 21 pontos tanto para internação quanto para óbito em 30 dias. A utilização do MASCC em pacientes transplantados pode facilitar a decisão sobre a melhor forma de tratamento dos pacientes na prática clínica.

A Infecção por gram-positivo foi um fator de risco para óbito em 30 dias na análise bivariada, o que contradiz a literatura uma vez que ICS por gram-negativo geralmente esta associada ao óbito, especialmente em infecções por *P. aeruginosa* multirresistentes, cuja mortalidade pode atingir 60% dos casos. *Johnson et al*, em 2009, encontraram uma mortalidade de 42% em pacientes transplantados devido a *P. aeruginosa* MDR (*Johnson et al*, 2009). Uma explicação possível para esta descoberta neste estudo é a baixa presença de agentes MDR e o uso precoce de antimicrobianos de amplo espectro. Apesar da maioria dos isolados serem gram-negativos, apresentavam alta de sensibilidade aos antibióticos usados empiricamente como cefepima e carbapenêmicos, e mesmo os intrinsicamente resistentes a *S. maltophilia* que apresentaram uma baixa resistência tanto ao sulfametoxazol-trimetropim quanto ao levofloxacinó possibilitando assim o tratamento deste agente. Na análise multivariada esse dado não se manteve.

Outro dado peculiar do estudo é a ocorrência de uma nova infecção como um fator protetor para óbito na análise bivariada, não se mantendo na análise multivariada. Uma explicação possível é que a ocorrência de uma nova infecção leva a um início precoce de terapia antimicrobiana de amplo espectro nessa população, impedindo uma resposta infecciosa mais grave o que poderia levar ao óbito. Associada à essa terapia precoce, encontra-se também o fato do perfil de sensibilidade dos isolados, como exposto anteriormente.

A retirada do CVC foi evidenciada como fator protetor na análise bivariada, o que não se repetiu na análise multivariada. A recomendação de retirada do CVC, quando este se encontra com infecção, é bem documentada na literatura. Nos pacientes deste estudo, a retirada do dispositivo não é realizada rotineiramente, devido à dificuldade desses pacientes em obter acesso venoso, dando preferência ao máximo de tempo de permanência desse dispositivo. A possibilidade de ser um fator protetor para óbito em 30 dias deve-se ao fato da diminuição de resposta inflamatória dos pacientes e da retirada de foco infeccioso.

Na literatura não existem estudos com análise de pacientes transplantados com ICS em atendimento ambulatorial. A identificação de quais complicações infecciosas e seus principais agentes pode ser uma ferramenta de ajuda no manejo clínico desses pacientes e, com isso, melhorar sua qualidade de vida e tornar seu tratamento mais rápido e eficaz.

O presente estudo apresenta algumas limitações pelo fato de ser um estudo retrospectivo, prevendo que possa haver a possibilidade de perdas de dados devido a preenchimento incompleto de prontuários e a subjetividade do preenchimento de alguns dados, como o MASCC. O preenchimento do MASCC deve ser dado preferencialmente na presença dos pacientes para melhor adequação do escore, entretanto com esse escore não é utilizado em pacientes transplantados, foi realizada uma tentativa de estimativa de escore baseado em dados de prontuário. Outra limitação diz respeito à amostra de pacientes, especialmente quando analisados pequenos grupos, o que possibilita uma diminuição do poder do estudo.

Uma vez que estes pacientes apresentam dificuldades para uma boa qualidade de vida após o transplante, principalmente no período imediato após transplante, a alta precoce para acompanhamento ambulatorial, pode trazer benefícios para sua qualidade de vida, assim como também para diminuição de aquisição de agentes hospitalares. Esse estudo visou demonstrar a possibilidade deste acompanhamento durante o tratamento de bacteremia, entretanto, mais estudos são necessários para estabelecer critérios que possibilitem a qualidade do atendimento e segurança dos pacientes.

7 CONCLUSÕES

- Os agentes mais frequentemente isolados foram gram-negativos, destacando-se *Stenotrophomonas maltophilia*.
- A proporção de hospitalização não foi elevada.
- A realização de transplante autólogo foi um fator protetor para hospitalização.
- O óbito encontrado foi semelhante à literatura vigente.
- O uso do escore MASCC mostrou-se como fator protetor para óbito em 30 dias.
- Não foram encontrados fatores de risco para mortalidade em 30 dias.

8 REFERÊNCIAS

Akpek G. Advances in the Pathogenesis and Treatment of Acute Graft-Versus-Host Disease. Abstr Hematol Oncol, 2004; 7 (4) www.medscape.com/viewarticle/495243.

Altoparlak U, Koca O, Ozkurt Z, Akcay MN. Incidence and risk factors of vancomycin-resistant enterococcus colonization in burn unit patients. *Burns*, 2011; 37(1):49-53.

Apisarnthanarak A, Mayfield JL, Garison T, McLendon PM, DiPersio JF, Fraser VJ, Polish LB. Risk factors for *Stenotrophomonas Maltophilia* bacteremia in oncology patients: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2003; 24:269-274.

Azeka E, Auler Jr JOC, Fernandes PMP, Nahas WC, Fiorelli AI, Tannuri U, Cristofani LM, Caiero MT, Dulley FL, Paggiaro AO, Bacchella T. Registry of Hospital das Clínicas of the University of São Paulo Medical School: first official solid organ and tissue transplantation report – 2008. *Clinics*, 2009; 64:127-34.

Ball LM, Egeler RM. Acute GvHD: pathogenesis and classification. *Bone Marrow Transplant*, 2008; 41: S58–S64.

Bellesso M, Costa SF, Chamone DF, Llacer PED. Triagem para o tratamento ambulatorial da neutropenia febril. Ver. *Bras Hematol. Hemoter*, 2010; 32 (5): xxx-xxx.

Bonan PRF, Lopes MA, Alves FA, Almeida OP. Aspectos clínicos, biológicos, histopatológicos e tratamentos propostos para a mucosite oral induzida por radioterapia: revisão da literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2005; 51(3): 235-242.

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 1992; 101: 1644-1655

Bouzas LFS, Silva MM, Tavares RCBS, Moreira MCR, Correa MEP, Funke VAM, Valdetaro J, Souza MP, Colturato VAR, Vigorito AC, Mauad MA, Mauad LMQ. Diretrizes para o diagnóstico, classificação, profilaxia e tratamento da doença enxerto contra hospedeiro crônica. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*, 2010; 32 (Supl. 1):22-39.

Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med*. 2005; 353:977-98.

Castagnola E., Bagnasco F, Faraci M.,Caviglia I., Caruso S., Cappelli B., Moroni C, Morreale G, Timitilli A, Tripodi G, Lanino E., Haupt R.. Incidence of bacteremias and invasive mycoses in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single center Experience. *Bone Marrow Transplant*, 2008; 41, 339–347.

Chaberny IF, Ruseva E, Sohr D, Buchholz S, Ganser A, Mattner F, Gastmeier P. Surveillance with successful reduction of central line-associated bloodstream infections among neutropenic patients with hematologic or oncologic malignancies. *Ann Hematol*, 2009; 88(9):907-12.

Chalandon Y, Roscoe DL, Nantel SH. Agrobacterium yellow group: bacteremia and possible septic arthritis following peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2000; 26 (1):101-4.

Craddock C. Haemopoietic stem-cell transplantation: recent progress and future promise. *Lancet Oncol* 2000; 1: 227–34.

Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med*, 2006; 354:1813-26.

Deeg H. J, Storb R.. Graft-versus-host: Pathophysiological and Clinical Aspects. *Ann Rev Med*. 1984; 35: 11-24.

DiazGranados CA, Zimmer SM, Klein M, JerniganJA. Comparison of Mortality Associated with Vancomycin-Resistant and Vancomycin-Susceptible Enterococcal Bloodstream Infections: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2005; 1:327–33.

Engels EA, Ellis CA, Supran SE, Schmid CH, Barza M, Schenkein DP, Koc Y, Miller KB, Wong JB. Early Infection in Bone Marrow Transplantation: Quantitative Study of Clinical Factors That Affect Risk. *Clin Infect Dis* 1999; 28:256–66.

Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR, Infectious Diseases Society of America. 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–e93

Garnica M, Maiolino A, Nucci M. Factors associated with bacteremia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Braz J Med Biol Res*, 2009; 42(3):289-93

George B, Mathews V, Srivastava A, Chandy M. Infections among allogeneic bone marrow transplant recipients in India. *Bone Marrow Transplant*, 2004; 33, 311–315

Gratwohl A, Brand R, Frassoni F, Rocha V, Niederwieser , Reusser P, Einsele H, Cordonnier C, for the Acute and Chronic Leukemia Working Parties and the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant*, 2005; 36, 757–769.

Hakki M, Limaye AP, Kim HW, Kirby KA, Corey L, Boeckh M. Invasive *Pseudomonas aeruginosa* infections: high rate of recurrence and mortality after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2007; 39, 687–693.

Johnson LE, D'Agata EM, Paterson DL, Clarke L, Qureshi ZA, Potoski BA, Peleg AY. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia over a 10-year period: multidrug resistance and outcomes in transplant recipients. *Transpl Infect Dis*, 2009; 11(3):227-34.

Kim DH, Bae NY, Sung WJ, Kim JG, Kim SW, Sohn SK, Lee KB. Hickman Catheter Site Infections After Allogeneic Stem Cell Transplantation: Single-Center Experience. *Transplantation Proceedings*, 2004; 36, 3203–3207.

Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, Gallagher J, Herrstedt J, Rapoport B, Rolston K, Talcott J. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *J Clin Oncol*, 2000; 18:3038-3051.

Kuehnert MJ, Jernigan JA, Pullen AL, Rimland D, Jarvis WR, Association between mucositis severity and vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection in hospitalized cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1999; 20: 660-663.

Labarca JA, Leber AL, Kern V L, Territo MC, Brankovic LE, Bruckner D A, Pegues DA. Outbreak of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in allogeneic bone marrow transplant patients: role of severe neutropenia and mucositis. *Clin Infect Dis*, 2000; 30: 195-197.

Lai CC, Wang CY, Chu CC, Tan CK, Lu CL, Lee YL, Huang YT, Lee PI, Hsueh PR. Correlation between antimicrobial consumption and resistance among *Staphylococcus aureus* and enterococci causing healthcare-associated infections at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2009. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2011; 30(2):265-71.

Lark RL, McNeil SA, VanderHyde K, Noorani Z, Uberti J, Chenoweth C. Risk Factors for Anaerobic Bloodstream Infections in Bone Marrow Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33:338–43.

Lee SJ, Vogelsang G, Flowers MED. Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2003; 9,215–233.

Levin AS, Costa SF, Mussi NS, Basso M, Sinto SI, Machado C, Geiger DC, Villares MC, Schreiber AZ, Barone AA, Branchini ML. *Candida parapsilosis*

fungemia associated with implantable and semi-implantable central venous catheters and the hands of healthcare workers. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1998; 30(4):243-9.

Lyman GH. Risks and Consequences of Chemotherapy-Induced Neutropenia. *Clinical Cornerstone*, 2006; 8[Suppl 5]; S12-S18.

Marena C, Zecca M, Carenini ML, Bruschi A, Bassi ML, Olivieri P, Azzaretti S, Locatelli F. Incidence of, and risk factors for, nosocomial infections among hematopoietic stem cell transplantation recipients, with impact on procedure-related mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2001; 22:510-517.

McCann S, Byrne JL, Rovira M, Shaw P, Ribaud P, Sica S, Volin L, Olavarria E, Mackinnon S, Trabasso P, VanLint MT, Ljungman P, Ward K, Browne P, Gratwohl A, Widmer AF, Cordonnier C. Outbreaks of infectious diseases in stem cell transplant units: a silent cause of death for patients and transplant programmes. *Bone Marrow Transplant*, 2004; 33, 519–529.

Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, Raad II, Rijnders BJ, Sherertz RJ, Warren DK. 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):1-45.

Mitchell AE, Derrington P, Turner P, Hunt LP, Oakhill A, Marks DI. Gram-negative bacteraemia (GNB) after 428 unrelated donor bone marrow transplants (UD-BMT): risk factors, prophylaxis, therapy and outcome. *Bone Marrow Transplant*, 2004; 33, 303–310.

Moses AE, Leibergal M, Rahav G, Perouansky M, Or R, Shapiro M. *Aeromonas hydrophila* myonecrosis accompanying mucormycosis five years after bone marrow transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1995; 14(3):237-40.

Murray, PR. *Manual os Clinical Microbiology*, 2003, 8º edição, volume 1, capítulo 13.

Ninin E, Milpied N, Moreau P, André-Richet B, Morineau N, Mahé B, Vigier M, Imbert BM, Morin O, Harousseau JL, Richet H. Longitudinal Study of Bacterial, Viral, and Fungal Infections in Adult Recipients of Bone Marrow Transplants. *Clin Infect Dis*, 2001; 33:41–7.

Nucci M, Marr KA, Queiroz-Telles F, Martins CA, Trabasso P, Costa S, Voltarelli JC, Colombo AL, Imhof A, Pasquini R, Maiolino A, Souza CA, Anaissie E. *Fusarium* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*, 2004; 38(9):1237-42

Nusair A., Jourdan D., Medcalf S., Marion N., Iwen P. C., Fey P.D., Reed E. Langnas A., Rupp M. E., Infection Control Experience in a Cooperative Care Center for Transplant Patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29:424-429.

O'Grady NP , Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL , Heard SO, Maki DG, Masur H, McCormick RD, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph A, Weinstein R. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter–Related Infections *Clin Infect Dis* 2002; 35:1281–307.

Oliveira AL, Souza M, Carvalho-Dias VMH, Ruiz MA, Silla L, Yurie Tanaka P, Simões BP, Trabasso P, Seber A, Lotfi CJ, Zanichelli MA, Araujo VR, Godoy C, Maiolino A, Urakawa P, Cunha CA, Souza CA, Pasquini R, Nucci M. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram- negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*, 2007; 39: 775-781.

Ortega M, Rovira M, Almela M, Marco F, Bellacasa JP, Martinez JA, Carreras E, Mensa J. Bacterial and fungal bloodstream isolates from 796 hematopoietic stem cell transplant recipients between 1991 and 2000. *Ann Hematol*, 2005; 84: 40–47.

Paez J, Levin AS, Fu L, Basso M, Fonseca GH, Dulley FL, Rossi F, Guimarães T, Costa SF. Clusters of infection due to metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in stem cell transplant and haematology units. *J Hosp Infect*. 2011; 77(1):76-7.

Park SH, Choi S, Lee D, Choi J, Yoo J, Lee J, Min W, Shin W, Kim C. Current Trends of Infectious Complications following Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Single Center. *J Korean Med Sci*, 2006; 21: 199-207.

Poutsiaka DD, Price LL, Ucuzian A, Chan GW, Miller KB, Snyderman DR. Blood stream infection after hematopoietic stem cell transplantation is associated with increased mortality. *Bone Marrow Transplant*, 2007; 40, 63–70.

Raaf JH. Administration of chemotherapeutic agents Techniques and controversies. *Support Care Cancer*, 1994; 2:335-346.

Sauer-Heilborn A, Kadidlo D, McCullough J. Patient care during infusion of hematopoietic progenitor cells. *Transfusion*, 2004;44:907-916.

Schwarz RE, Coit DG, Groeger JS. Transcutaneously Tunneled Central Venous Lines in Cancer Patients: An Analysis of Device-Related Morbidity Factors Based on Prospective Data Collection. *Annals of Surgical Oncology*, 2000; 7(6):441–449.

Seropian S, Nadkarni R, Jillella AP, Salloum E, Burtness B, Hu GL, Zelterman D, Cooper DL. Neutropenic infections in 100 patients with non-Hodgkin's lymphoma or Hodgkin's disease treated with high-dose BEAM chemotherapy and peripheral blood progenitor cell transplant: out-patient treatment is a viable option. *Bone Marrow Transplantation*, 1999; 23, 599–605.

Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. *J Postgrad Med* 2005, Vol 51: Suppl 1, S42-S48.

Shaw BE, Boswell T, Byrne JL, Yates C, Russell NH. Clinical impact of MRSA in a stem cell transplant unit: analysis before, during and after an MRSA outbreak. *Bone Marrow Transplant*, 2007; 39, 623–629.

Sparrelid E, Hägglund H, Remberger M, Ringdén O, Lönnqvist B, Ljungman P, Andersson J. Bacteraemia during the aplastic phase after allogeneic bone marrow transplantation is associated with early death from invasive fungal infection. *Bone Marrow Transplant*, 1998; 22: 795–800

Svahn BM, Bjurman B, Myrbäck KE, Aschan J, Ringdén O. Is it safe to treat allogeneic stem cell transplant recipients at home during the pancytopenic phase? A pilot trial. *Bone Marrow Transplant*, 2000; 26, 1057–1060.

Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young JH, Boeckh MA. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009; 15: 1143-1238.

Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH e colaboradores. Posaconazole or Fluconazole for Prophylaxis in Severe Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*, 2007; 356:335-47.

Velasco E, Byington R, Martins CA, Schirmer M, Dias LM, Gonçalves VM. Comparative study of clinical characteristics of neutropenic and non-neutropenic adult cancer patients with bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006; 25(1):1-7.

Velasco E, Byington R, Martins CSA, Schirmer M, Dias LCM, Gonçalves VMSC. Bloodstream infection surveillance in a cancer centre: a prospective look at clinical microbiology aspects. *Clin Microbiol Infect*, 2004; 10:542–549.

Vincent AL, Price R, Field T, Greene JN, Sandin RL. Addition of Fluoroquinolone Prophylaxis to a Blood and Marrow Transplant Unit to Reduce Gram-Negative Infections. *Cancer Control*, 2005, Vol. 12, 203-206.

Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. *Clin Infect Dis*, 2005; 40:S240–5.

Williamson ECM, Millar MR, Steward CG, Cornish JM, Foot ABM, Oakhill A, Pamphilon DH, Reeves B, Caul EO, Warnock DW, Marks D. Infections in adults undergoing unrelated donor bone marrow transplantation. *British Journal of Haematology*, 1999; 104, 560–568

Yamasaki S, Heike Y, Mori S, Fukuda T, Maruyama D, Kato R, Usui E, Kido K., Kim S, Tanosaki R, Tobinai K, Teshima T, Takaue Y. Infectious complications in chronic graft-versus-host disease: a retrospective study of 145 recipients of allogeneic hematopoietic stemcell transplantation with reduced- and conventional-intensity conditioning regimens. *Transpl Infect Dis*, 2008; 10: 252-259.

Yeshurun M, Gafer-Gvili A, Thaler M, Keller N, Nagler A, Shimoni A. Clinical characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* infection in hematopoietic stem cell transplantation recipients: a single center experience. *Infection*, 2010; 38:211–215.

Yuen KY, Woo PCY, Hui CH, Luk WK, Chen FE, Lie AKW, Liang R. Unique risk factors for bacteraemia in allogeneic bone marrow transplant recipients before and after engraftment. *Bone Marrow Transplant*, 1998, 21, 1137–1143.

APÊNDICES

APÊNDICE A: Sistema de pontuação da Associação Multinacional de Cuidado e Suporte ao Câncer (MASCC). (Bellesso *et al*, 2010)

Critérios de pontuação	Pontuação
1. Intensidade da doença: ausentes ou leves ¹	5
2. Ausência de hipotensão (PAS = 90 mmHg) ²	5
3. Ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica ³	4
4. Neoplasia hematológica ou ausência de infecção fúngica prévia	4
5. Ausência de desidratação ⁴	3
6. Intensidade da doença: sintomas moderados ¹	3
7. Febre de origem ambulatorial	3
8. Idade < 60 anos	2

Total de pontos : 26 pontos. Baixo risco $\geq$ 21 pontos; alto risco < 21 pontos

1. Intensidade da doença: avaliação subjetiva sobre estado geral do paciente: não é possível somar o item 1 com o item 6, se o estado clínico for grave não se pontua esse critério.
2. PAS: pressão arterial sistólica
3. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica caracterizada pela presença de asma brônquica aguda ou enfisema, ou necessidade de terapia de oxigênio, ou uso de corticoesteroides e/ou broncodilatadores.
4. Desidratação: necessidade de hidratação endovenosa