

Ana Carolina Puin da Silva

Impacto da utilização do critério de infecção da corrente sanguínea associada a lesão da barreira mucosa em pacientes com tumores sólidos e neoplasias hematológicas

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
Orientador: Prof. Dr. Edson Abdala

SÃO PAULO

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Ana Carolina Puin da
Impacto da utilização do critério de infecção da
corrente sanguínea associada a lesão da barreira
mucosa em pacientes com tumores sólidos e neoplasias
hematológicas / Ana Carolina Puin da Silva. -- São
Paulo, 2020.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.
Orientador: Edson Abdala.

Descritores: 1.Infecção hospitalar 2.Infecções
relacionadas a cateter 3.Oncologia 4.Mucosite
5.Translocação bacteriana 6.Enterobacteriaceae

USP/FM/DBD-007/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico este trabalho ao meu pai José Luiz da Silva, minha maior inspiração.

Agradecimentos

Com esses agradecimentos, desejo trazer para dentro do meu texto aqueles que já o percorrem nas entrelinhas. Não só aos que me ajudaram efetivamente na construção desse trabalho, mas aos amigos e colegas que compartilharam comigo ideias. Àqueles que me ajudaram, de alguma forma, no meu percurso.

Em especial, aos meus pais, irmã e esposo, por todo amor, ajuda, paciência e compreensão, pelo incentivo em viver esse sonho e pelas palavras de carinho nos momentos mais difíceis.

À meu orientador Dr. Edson Abdala, pela oportunidade e pela atenção necessária para a execução do presente trabalho, me auxiliando de maneira didática em todas minhas dúvidas, sempre me oferecendo sugestões pertinentes.

Aos meus colegas de trabalho do ICESP, em especial Dra. Maristela Pinheiro Freire, sempre tão dispostos a compartilhar seus conhecimentos e por estimularem a realização desse trabalho.

E por fim, aos novos colegas de trabalho do HRSJC, por compreenderem as ausências necessárias e apoiarem essa caminhada.

Normalização adotada

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Viena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Sumário

Lista de Siglas

Lista de Abreviaturas

Lista de Símbolos

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Cateter Venoso Central (CVC)	1
1.2	Infecção de Corrente Sanguínea associada a Cateter Venoso Central (ICS-CVC).....	3
1.3	Prevenção de Infecção de Corrente Sanguínea associada a Cateter Venoso Central (ICS-CVC)	9
1.4	Infecções em Oncologia	13
1.5	Infecção de Corrente Sanguínea associada a Lesão de Barreira Mucosa (ICS-LBM)	20
1.5.1	O impacto da utilização do critério de Infecção de Corrente Sanguínea associada a Lesão de Barreira Mucosa (ICS-LBM) nas taxas de Infecção de Corrente Sanguínea associada a Cateter Venoso Central (ICS-CVC)	21
1.5.2	Impacto da utilização do critério de Infecção de Corrente Sanguínea associada a Lesão de Barreira Mucosa (ICS-LBM) nos cuidados	27
1.6	Justificativa	28
2	OBJETIVOS.....	29
2.1	Objetivo primário	29
2.2	Objetivos secundários	29
3	MÉTODO	30
3.1	Tipo de Estudo	30
3.2	Local e Período do Estudo	30

3.3	Casuística.....	31
3.3.1	CrITÉrios de inclusão.....	31
3.3.2	CrITÉrios de exclusão.....	32
3.3.3	Riscos	32
3.4	Definições.....	32
3.4.1	Infecções Relacionadas  Assistência  Saúde (IRAS).....	32
3.4.2	Infecção da Corrente Sanguínea associada a CVC (ICS-CVC)	32
3.4.3	Infecção da Corrente Sanguínea relacionada a Cateter Venoso Central (ICSRC).....	33
3.4.4	Infecção da Corrente Sanguínea associada a Lesão da Barreira Mucosa (ICS-LBM).....	34
3.4.5	Diagnósticos de tumores sólidos e neoplasias hematológicas.....	36
3.4.6	Cateter Venoso Central de curta permanência	37
3.4.7	Cateter Venoso Central de longa permanência	37
3.4.8	Microrganismos multirresistentes.....	38
3.4.9	Neutropenia Febril	39
3.5	Procedimento de Coleta de Dados.....	39
3.6	Tratamento Estatístico.....	40
3.6.1	Desfechos	40
3.6.2	Variáveis	42
3.6.3	Análise Estatística.....	42
3.7	Aspectos ticos	43
4	RESULTADOS.....	44
4.1	Casuística.....	44
4.2	Características das Infecções de Corrente Sanguínea associada a Lesão de Barreira Mucosa (ICS-LBM).....	51
4.3	Características das Infecções de Corrente Sanguínea relacionada a Cateter Venoso Central (ICSRC).....	56
4.4	Taxas.....	57
5	DISCUSSÃO.....	60
6	CONCLUSÕES.....	72

7	ANEXOS.....	73
	ANEXO A – Instrumento de coleta de dados – Total de IRAS, IRAS em Tumores Sólidos e em Neoplasias Hematológicas.....	73
	ANEXO B – Instrumento de coleta de dados – Total de IRAS, IRAS em Tumores Sólidos e em Neoplasias Hematológicas, na UTI e na Unidade de Internação.....	74
	ANEXO C – Instrumento de coleta de dados – Características Clínicas e Epidemiológicas	75
	ANEXO D – Aprovação Plataforma Brasil.....	76
8	REFERÊNCIAS	78

Lista de Siglas

CVC	-	Cateter Venoso Central
PICC	-	Cateter Central de Inserção Periférica
SNVS	-	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
ANVISA	-	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
SUS	-	Sistema Único de Saúde
ICS-CVC	-	Infecção de Corrente Sanguínea associada a Cateter Venoso Central
IRAS	-	Infecção Relacionada à Assistência à Saúde
DI	-	Densidade de Incidência
NHSN	-	National Healthcare Safety Network
CVE-SP	-	Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo
EUA	-	Estados Unidos da América
CDC	-	Centers for Disease Control and Prevention
ICSRC	-	Infecção de Corrente Sanguínea relacionada a Cateter Venoso Central
SCN	-	<i>Staphylococcus</i> coagulase negativo
ICESP	-	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IHI	-	Institute for Healthcare Improvement
PAI	-	Pressão Arterial Invasiva
OMS	-	Organização Mundial de Saúde
DNA	-	Ácido desoxirribonucléico
ESBL	-	Enterobactérias produtoras de β -lactamase
MR	-	Microrganismo multirresistente
UFC	-	Unidades Formadoras de Colônias

BGN	-	Bacilos Gram-negativas
CGP	-	Cocos Gram-positivos
KPC	-	<i>Klebsiella pneumoniae</i> produtora de carbapenemase
ITU	-	Infecção do Trato Urinário
TCTH	-	Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas
TGI	-	Trato Gastrointestinal
ICS-LBM	-	Infecção de Corrente Sanguínea associada a Lesão de Barreira Mucosa
UTI	-	Unidade de Terapia Intensiva
HCFMUSP	-	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
SCIH	-	Serviço de Controle de Infecção Hospitalar
GVHD	-	Doença do Enxerto contra o Hospedeiro
TCLE	-	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
CEP	-	Comitê de Ética e Pesquisa
UI	-	Unidade de Internação

Lista de Abreviaturas

Prof	-	Professor
Dr	-	Doutor
e col	-	E colaboradores
SCN	-	<i>Staphylococcus</i> coagulase negativo
<i>S. aureus</i>	-	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>A. baumannii</i>	-	<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>P. aeruginosa</i>	-	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>K. pneumoniae</i>	-	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>C. albicans</i>	-	<i>Candida albicans</i>
<i>E. coli</i>	-	<i>Escherichia coli</i>
<i>E. faecium</i>	-	<i>Enterococcus faecium</i>
et al	-	E outros
<i>S. mitis</i>	-	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>E. cloacae</i>	-	<i>Enterobacter cloacae</i>
Máx	-	Máximo
Mín	-	Mínimo
<i>S. salivarius</i>	-	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>S. marcescens</i>	-	<i>Serratia marcescens</i>

Lista de Símbolos

>	-	Maior que
<	-	Menor que
° C	-	Escala Grau Celsius
L	-	Litro
mm ³	-	Milímetro cúbico
µg	-	Micrograma
ml	-	Mililitro

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Estudos publicados, com populações oncológicas, sobre o impacto do uso do critério de ICS-LBM.....	25
Tabela 2 - Estudos publicados, com populações oncológicas, com a reclassificação de ICS-CVC e ICS-LBM, utilizando o critério de ICSRC.....	27
Tabela 3 - Distribuição dos 339 casos de ICS-CVC conforme unidade de internação e tipo de neoplasia – ICESP – 2015 a 2017.....	45
Tabela 4 - Variáveis demográficas dos 322 pacientes com ICS-CVC – ICESP – 2015 a 2017	46
Tabela 5 - Distribuição de diagnósticos de doença de base nos 339 casos de ICS-CVC – ICESP – 2015 a 2017.....	47
Tabela 6 - Distribuição de microrganismos isolados em hemoculturas e multirresistência dos 339 casos de ICS-CVC – ICESP – 2015 a 2017	49
Tabela 7 - Comparação dos grupos de microrganismos, multirresistência e infecções polimicrobianas entre pacientes com tumores sólidos e neoplasias hematológicas, dos 450 microrganismos isolados nos casos de ICS-CVC – ICESP – 2015 a 2017.....	50
Tabela 8 - Distribuição dos 51 casos de ICS-LBM conforme unidade de internação e tipo de neoplasia – ICESP – 2015 a 2017.....	51
Tabela 9 - Variáveis demográficas dos 50 pacientes com ICS-LBM identificadas – ICESP – 2015 a 2017.....	52
Tabela 10 - Distribuição de diagnósticos de doença de base nos 51 casos de ICS-LBM	53
Tabela 11 - Distribuição de microrganismos isolados em hemoculturas das 51 ICS-LBM e multirresistência – ICESP – 2015 a 2017	54
Tabela 12 - Comparação dos grupos de microrganismos, multirresistência e infecções polimicrobianas entre pacientes com tumores sólidos e neoplasias hematológicas, dos 51 microrganismos isolados nos casos de ICS-LBM – ICESP – 2015 a 2017.....	55
Tabela 13 - Distribuição de microrganismos isolados em hemoculturas das 10 ICSRC identificadas e multirresistência – ICESP – 2015 a 2017	57
Tabela 14 - Taxas de densidade de incidência de ICS-CVC e de ICS-LBM – ICESP – 2015 a 2017	58
Tabela 15 - Taxas de densidade de incidência de ICS-CVC e de ICS-LBM entre os pacientes da UTI e Unidade de Internação – ICESP – 2015 a 2017	59

Resumo

Silva ACP. *Impacto da utilização do critério de infecção da corrente sanguínea associada a lesão da barreira mucosa em pacientes com tumores sólidos e neoplasias hematológicas* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: Em 2013 o Centers for Disease Control (CDC) definiu critérios de infecção de corrente sanguínea associada a lesão de barreira mucosa (ICS-LBM), excluindo das taxas de infecção da corrente sanguínea associada a cateter venoso central (ICS-CVC) os casos cuja fonte sejam provavelmente a translocação do trato gastrointestinal. O impacto da utilização deste critério, assim como a verificação da consistência de sua aplicação, deve ser analisado. **Objetivos:** Avaliar e comparar a interferência da utilização do critério de ICS-LBM na densidade de incidência (DI) de ICS-CVC em pacientes com tumores sólidos e neoplasias hematológicas, em unidades de internação e de terapia intensiva. Avaliar também, entre os casos classificados como ICS-LBM, a proporção com diagnóstico de infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter venoso central (ICSRC). **Método:** Estudo de coorte retrospectiva. Foram revisadas as ICS-CVC, de 2015 a 2017, do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, e foram reclassificadas como ICS-LBM e ICSRC, segundo os critérios do CDC e da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas, respectivamente. Os desfechos avaliados foram: densidade de incidência de ICS-CVC considerando ou não as ICS-LBM, densidade de incidência de ICS-LBM e proporção de ICSRC entre as classificadas como ICS-LBM. As taxas foram comparadas entre pacientes com tumores sólidos ou neoplasias hematológicas, e entre os pacientes nas diferentes unidades de internação. **Resultados:** Foram detectadas 339 ICS-CVC no período, sendo 51 (15,0%) classificadas como ICS-LBM, e entre as últimas, 10 (19,6%) cumpriram critério para ICSRC. Nos pacientes com tumores sólidos, a densidade de incidência de ICS-CVC caiu de 2,67 para 2,60 após retirada das ICS-LBM, e entre estas, nenhuma era ICSRC; na população com neoplasia hematológica, a densidade de incidência de ICS-CVC caiu de 9,61 para 5,57 após retirada das ICS-LBM, e entre estas, 22,2% eram ICSRC. Na unidade de terapia intensiva, nos pacientes com tumores sólidos, a densidade de incidência de ICS-CVC caiu de 2,47 para 2,35 após retirada das ICS-LBM, e entre estas, nenhuma era ICSRC; na população com neoplasia hematológica, a densidade de incidência de ICS-CVC caiu de 34,21 para 26,37 após retirada das ICS-LBM, e entre estas, 27,2% eram ICSRC. Nas unidades de internação, nos pacientes com tumores sólidos, não houve redução na densidade de incidência de ICS-CVC após retirada das ICS-LBM, e entre estas, nenhuma era ICSRC; na população com neoplasia hematológica, a densidade de incidência de ICS-CVC caiu de 6,07 para 2,57 após retirada das ICS-LBM, e entre estas, 20,5% eram ICSRC. **Discussão e conclusões:** O uso dos critérios de ICS-LBM diminuiu significativamente a densidade de incidência de ICS-CVC nos indivíduos com neoplasia hematológica, porém não naqueles com tumores sólidos, independentemente da unidade de internação. No entanto, uma proporção significativa dos casos classificados como ICS-LBM era, na verdade, para ICSRC. O uso dos critérios combinados pode medir os riscos associados com maior acurácia e, consequentemente, melhor orientar as medidas de prevenção e controle.

Descritores: Infecção hospitalar; Infecções relacionadas a cateter; Oncologia; Mucosite; Translocação bacteriana; Enterobacteriaceae.

Summary

Silva ACP. *Impact of using Mucosal Barrier Injury Laboratory-Confirmed Bloodstream Infection criteria in patients with solid tumors and hematologic malignancies* [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020.

Introduction: In 2013 the Centers for Disease Control (CDC) defined criteria for mucosal barrier injury laboratory-confirmed bloodstream infections (MBI-LCBI), excluding from central line-associated bloodstream infections (CLABSI) rates the cases whose source is probably the translocation of the gastrointestinal tract. The impact of this new criteria and its application consistency should be analyzed.

Objectives: To evaluate and compare the interference of the CDC MBI-LCBI criteria on the CLABSI incidence density (ID) in patients with solid tumors and hematologic malignancies hospitalized in wards and critical care units. Also evaluate, among the cases classified as MBI-LCBI, the proportion diagnosed with catheter-related bloodstream infections (CRBSI).

Method: Retrospective cohort study. During the period of 2015 to 2017, all of São Paulo State Center Institute CLABSI were revised and reclassified as MBI-LCBI and CRBSI, according to the CDC and the American Society for Infectious Diseases criteria, respectively. The outcomes evaluated were: CLABSI incidence density considering or not MBI-LCBI, MBI-LCBI incidence density and proportion of CRBSI among those classified as MBI-LCBI. Rates were compared between patients with solid tumors or hematologic malignancies, and between patients in different inpatient units.

Results: 339 CLABSI were detected in the period, 51 (15.0%) classified as MBI-LCBI, and among these, 10 (19.6%) met the criteria for CRBSI. In patients with solid tumors, the CLABSI incidence density dropped from 2.67 to 2.60 after MBI-LCBI withdrawal, and among them, none was CRBSI; in the population with hematologic malignancy, the CLABSI incidence density fell from 9.61 to 5.57 after removal of the MBI-LCBI, and among these, 22% were CRBSI. In the intensive care units, in patients with solid tumors, the CLABSI incidence density fell from 2.47 to 2.35 after MBI-LCBI removal, and among them, none was CRBSI; in the population with hematological malignancy, the CLABSI incidence density fell from 34.21 to 26.37 after removal of the MBI-LCBI, and among these, 27% were CRBSI. In patient units, in patients with solid tumors, there was no reduction in the CLABSI incidence density after MBI-LCBI removal, and among them, none was CRBSI; in the population with hematologic malignancy, the CLABSI incidence density fell from 6.07 to 2.57 after removal of the MBI-LCBI, and among these, 20% were CRBSI.

Discussion and conclusions: The use of the MBI-LCBI criteria significantly decreased the CLABSI incidence density in individuals with hematologic malignancy, but not in those with solid tumors, regardless of the hospitalization unit. However, a significant proportion of cases classified as MBI-LCBI were actually for CRBSI. The use of the combined criteria can measure the risks associated with greater accuracy and therefore better guide prevention and control measures.

Descriptors: Croos infection; Catheter-related infections; Medical oncology; Mucositis; Bacterial translocation; Enterobacteriaceae.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Cateter Venoso Central (CVC)

O Cateter Venoso Central (CVC) tem sido utilizado na prática clínica há mais de seis décadas.¹ O CVC é frequentemente necessário em pacientes de todas as idades em cuidados intensivos, para alimentação parenteral, uso de quimioterapia, pacientes transplantados de órgãos, para terapia antimicrobiana e para hemodiálise.² O CVC pode também ser necessário para monitorização hemodinâmica.¹

Os CVC podem ser de curta ou longa permanência. Os de curta são utilizados quando necessária administração rápida de drogas, hemoderivados e expansores de volume, e quando o plano infusional prever a necessidade de acesso central por menos de 21 dias.³

Os CVC de longa permanência, que podem ser semi-implantáveis (Hickman e Permcath) ou totalmente implantáveis (Port-a-cath), são recomendados para pacientes que requerem acesso venoso por meses ou até por anos. Devem ser inseridos em ambiente controlado, como centro cirúrgico e sala hemodinâmica.³

O cateter central de inserção periférica (PICC) é idealmente inserido por técnica de microintrodução guiada por ultrassonografia. As veias basilica,

cefálica e braquial são as de escolha. Para pacientes pediátricos e neonatais, sítios adicionais podem ser considerados, como veias axilares, temporal, auricular posterior, safena e poplítea. Esse tipo de dispositivo invasivo não precisa ser passado em ambiente controlado, e é indicado para terapia venosa prolongada.³

A seleção e a punção do cateter devem levar em consideração os objetivos pretendidos, a duração da terapia, a viscosidade de fluídos e seus componentes.³ Utilizando técnica estéril, a inserção do CVC de curta permanência é realizada através da epiderme por profissional capacitado. Uma vez na veia, avança para a cava superior ou átrio, e é fixado na pele por meio de suturas e coberto com curativo oclusivo.⁴

Para garantir segurança no uso, é recomendado que os cateteres sejam radiopacos e de reprocessamento proibido, e por essa razão, em casos de insucesso no procedimento, os mesmos não podem ser usados para uma nova tentativa de punção. Os materiais comumente utilizados na fabricação desses cateteres são poliuretano, silicone, poliamida e poliéster. Os dispositivos flexíveis, como o de poliuretano, estão associados a menores complicações do que os confeccionados com polietileno ou cloreto de polivinil. Os cateteres rígidos podem lesar a camada íntima da veia, contribuindo para a ocorrência de flebites, obstruções e formação de trombos.³

De forma geral, os dispositivos não devem ser cortados, e na ocorrência de eventos adversos ou queixas técnicas envolvendo a utilização do produto, o estabelecimento de saúde deve notificar ao fabricante do produto e ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), órgão coordenado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).³

Estima-se que mais de 5 milhões de punções venosas centrais sejam realizadas por ano nos Estados Unidos da América (EUA).⁵ Uma pesquisa em hospitais de cuidados agudos na Inglaterra, em 2006, mostrou que 7,3% dos pacientes tiveram inserção de CVC em algum momento durante a internação.⁶

Embora os dados do Brasil sejam escassos, em 2015 o Sistema Único de Saúde (SUS) autorizou a colocação de 95.704 cateteres, incluindo CVC de curta e de longa permanência.⁵

1.2 Infecção de Corrente Sanguínea associada a Cateter Venoso Central (ICS-CVC)

Se por um lado o dispositivo proporciona o acesso venoso necessário e benéfico, por outro lado aumenta o risco de infecção da corrente sanguínea, que é denominada associada a cateter venoso central (ICS-CVC).⁷

As ICS-CVC são classificadas como Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), e são um sério problema e um desafio em âmbito mundial, especialmente diante da variedade de procedimentos diagnósticos e terapêuticos atuais.⁸

As ICS-CVC estão associadas a importantes desfechos desfavoráveis em saúde.³ São eventos com alta gravidade e letalidade, com etiopatogenia complexa e multifatorial.⁹ São definidas como bacteremia ou sepse, sem foco primário identificável além do CVC, e que podem evoluir com consequências sistêmicas graves.¹⁰

Estima-se que cerca de 60% das bacteremias nosocomiais sejam associadas a algum dispositivo intravascular.⁹

O acesso dos microrganismos ao CVC pode ocorrer por via cutânea na inserção ou na manipulação do CVC, ou por via hematogênica. A fonte mais comum é a cutânea, durante a inserção do dispositivo, quando o microrganismo invade a corrente sanguínea, através da formação de biofilmes na face externa do cateter.³ Durante o uso do CVC, a contaminação pode ocorrer no momento da infusão de soluções ou quando o CVC não é manipulado corretamente. A disseminação hematogênica pode envolver outros órgãos e sistemas, como pulmões e vias urinárias.²

A incidência de ICS-CVC varia entre 2 e 30 por 1.000 cateteres/dia, dependendo de alguns fatores, como a localização do cateter, os cuidados e o tempo de permanência.¹ Entre 10 países da União Europeia, a Densidade de Incidência (DI) de ICS-CVC não ultrapassa 1,5 por 1.000 cateteres/dia.¹¹

O National Healthcare Safety Network (NHSN), no ano de 2012, determinou percentil 50 de 1,1 de DI de Infecção de Corrente Sanguínea. Em 2016, a ANVISA referenciou o percentil 50 de 3,3. No ano de 2017, 425 Unidades de Terapia Intensiva de hospitais gerais do estado de São Paulo notificaram os dados de ICS para o CVE (Centro de Vigilância Epidemiológica), onde o percentil 50 foi de 2,89.¹²

A ICS é a maior causa de morbidade e mortalidade por infecção hospitalar na Europa e nos EUA, com aproximadamente 1,8 milhões de episódios e 250.000 mil mortes anuais.¹³ O NHSN descreve a taxa de mortalidade de ICS-CVC de 12 a 25%.¹⁴

Um estudo realizado no Brasil, no período de 2003 a 2006, em três hospitais das esferas pública, privada e universitária, evidenciou que a mortalidade atribuída às ICS-CVC foi de 27,8%.¹⁵ Um outro estudo, realizado em 2011, encontrou 40% de taxa de mortalidade.³

As ocorrências das ICS aumentam o custo hospitalar.¹ Nos EUA, o custo adicional por evento pode chegar a 39.000 dólares americanos. No Brasil, dados preliminares sugerem que ele varie entre 7.906 a 89.866 dólares americanos por episódio.³ Além disso, a ICS se associa a prolongado tempo de internação hospitalar, prejudicando ainda mais o cenário nacional de falta de leitos.³ Um estudo publicado em 2008 fez menção a um aumento do tempo de permanência hospitalar em 13 dias.¹⁵

A prevalência das ICS vem crescendo progressivamente. Este aumento está relacionado à maior utilização de cateteres e ao avanço tecnológico, podendo alterar a evolução natural de várias doenças, com prolongamento da vida dos pacientes, porém muitas vezes interferindo na integridade de seu sistema imunológico.¹⁶

O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) considera a bacteremia como associada a CVC se este tiver sido implantado há mais de dois dias.¹⁷

As ICS podem ser caracterizadas e divididas naquelas com hemocultura positiva, e naquelas diagnosticadas somente com critérios clínicos. As ICS com hemocultura positiva têm critério diagnóstico mais objetivo, e permitem comparações mais fidedignas entre hospitais.¹⁰

É necessário que se reconheça que ICS associada a CVC (ICS-CVC) e ICS relacionada a CVC (ICSRC) não se tratam de sinônimos, e podem representar fenômenos diferentes.¹⁸

A ICS-CVC é um diagnóstico epidemiológico, utilizado em vigilância de IRAS, que costuma ser bastante inclusivo, e incorpora todas as bacteremias que ocorrem em pacientes com CVC na data da infecção, sem outro foco detectado. Esse critério é importante para comparabilidade dos dados entre diferentes instituições. A prática de vigilância possibilitou a criação de um *benchmarking* nacional, a ser comparado com dados internacionais, fazendo com que a realidade do Brasil fosse conhecida, e alavancou a criação de medidas nacionais de prevenção. O diagnóstico da ICS-CVC serve, portanto, para orientar ações epidemiológicas e de controle, e não medidas clínicas.¹⁸

Sob o ponto de vista clínico, há necessidade de diagnóstico que tenha melhor acurácia para relacionar o CVC como foco da bacteremia, guiando a conduta terapêutica e a necessidade ou não de retirada do cateter. Estes casos são definidos como ICSRC, e seu diagnóstico depende de técnicas mais avançadas, como hemoculturas de automação ou quantitativas, sendo mais caro e complexo.¹⁸

De acordo com o CDC, em 2011, os quatro agentes mais frequentemente isolados em ICS-CVC foram *Staphylococcus* coagulase negativo (SCN), *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp. e espécies de *Candida*. Os bacilos Gram-negativos (BGN) representam cerca de 19-21% das ICS-CVC notificadas ao CDC.¹⁹

De acordo com o CVE-SP, em 2017, 343 hospitais notificaram 5.067 microrganismos causadores de ICS no Estado de São Paulo. Os dados

evidenciam que 49% dos isolados em hemoculturas em UTI eram bactérias Gram-negativas, 39% Gram-positivas e 8% espécies de *Candida*. Os microrganismos mais frequentemente encontrados foram *Klebsiella pneumoniae* (19%), SCN (17%), *S. aureus* (14%) e *Acinetobacter baumannii* (10%).²⁰

Um trabalho realizado por Bos e col., na Holanda, em 2011, evidenciou um total de 4.918 episódios de ICS, e destes 2.891 foram em pacientes com diagnóstico de câncer. Os Gram-positivos foram os mais comuns em ambos os grupos, 58 e 61% em pacientes com e sem câncer, respectivamente. Os Gram-negativos foram isolados em 31 e 32%, respectivamente. Entre os Gram-positivos, SCN, *S. aureus* e *Enterococcus* spp. foram os mais frequentemente isolados em ambos os grupos. No entanto, nos pacientes oncológicos, as hemoculturas positivas para *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium* foram duas vezes mais frequentes do que no outro grupo, enquanto que, nesse, os *Streptococcus haemoliticus* foram cinco vezes mais frequentes. Entre os Gram-negativos a *E.coli* foi a mais comumente isolada nos dois grupos, e *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* e *Candida* não-albicans foram duas vezes mais comuns em pacientes oncológicos.²¹

Um estudo no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), de junho de 2009 a julho de 2010, por Ibrahim e col., evidenciou uma incidência de 2,6 ICS-CVC por 1.000 CVC/dia em pacientes com neoplasias hematológicas neutropênicos. Os microrganismos de maior prevalência nas ICS-CVC foram os Gram-negativos, sendo *A. baumannii* em 23% dos casos e *E.coli* também em 23%.²²

As ICS-CVC são muitas vezes de difícil tratamento, porque são causadas por microrganismos frequentemente multirresistentes a agentes antimicrobianos,

pela formação de biofilme na superfície do cateter, além da gravidade do paciente, e da frequente e importante repercussão clínica da infecção.²³

Para as definições do tratamento, são importantes a presença ou ausência de hemocultura positiva, sinais sistêmicos de infecção, presença ou ausência de foco primário de origem, presença ou ausência de opções de acesso vascular, tipo do acesso e sinais locais de infecção do cateter.¹⁰ Para pacientes com bacteremia, o tempo de tratamento e a escolha pelo antimicrobiano adequado são decisões fundamentais para o sucesso da terapia.²⁴ Na maioria das vezes, a retirada do dispositivo central é necessária para obtenção de melhor desfecho da ICS-CVC. Um estudo espanhol, em 2014, concluiu que a retirada do CVC pode ser evitada diante da suspeita de ICS-CVC, entretanto a remoção tardia do cateter pode implicar em um pior prognóstico se o foco da infecção for o CVC. A decisão idealmente deve considerar se trata-se de uma ICSRC, se há rede venosa favorável do paciente, e o risco mecânico de complicações em uma nova inserção.²⁵

Nas ICS com o dispositivo invasivo de longa permanência, a terapia antibiótica de bloqueio ou em selo é uma estratégia terapêutica importante para eliminação do biofilme e alternativa para tentar resgatar e manter o cateter. Estudos relatam resolução de 42% de infecções, a depender do perfil de pacientes e microrganismos envolvidos.²⁶

Como a ICS-CVC pode evoluir com progressão rápida, a detecção precoce e o tratamento adequado imediato são cruciais para uma evolução favorável.²⁷

1.3 Prevenção de Infecção de Corrente Sanguínea associada a Cateter Venoso Central (ICS-CVC)

As ICS estão associadas a cuidados de saúde de maior potencial preventivo que existe. De acordo com uma revisão sistemática, 65 a 70% dos casos poderiam ser prevenidos com adoção de medidas adequadas.³

A informação disseminada contribui para o desenvolvimento de programas preventivos de ICS-CVC em instituições. Para melhorar o cuidado com os dispositivos invasivos, o conhecimento aprofundado e atualizado de legislações, recomendações e evidências, são essenciais para os profissionais prestarem assistência com qualidade.²⁸

Em 2011, o CVE – SES/SP implantou um projeto piloto para prevenção de ICS-CVC em UTI Adulto do Estado de São Paulo. A iniciativa do projeto foi devida ao monitoramento de 5 anos da DI de ICS-CVC sem tendência de queda, e à divulgação pela ANVISA da meta nacional de redução de 30% da DI de ICS em três anos. Sessenta e dois hospitais do estado participaram do projeto, incluindo o ICESP, e obtiveram redução importante na DI de ICS após medidas de intervenção, como treinamento às equipes, implantação de álcool gel na higiene de mãos e do kit de inserção de dispositivo invasivo.²⁹

Durante as últimas décadas, inúmeras intervenções foram implementadas para prevenção de ICS-CVC, e entre 2008 e 2013, a DI reduziu em 46% nos EUA, com a adoção dessas medidas. Entre as principais intervenções adotadas, o pacote de medidas (*bundle*), proposto pelo Institute for Healthcare Improvement (IHI), mostrou-se eficiente.³⁰

O *bundle* é um pacote de cuidados com CVC, baseado em evidências que se destinam a ser implementadas em conjunto para maior segurança e qualidade, aplicados na inserção e na manutenção do dispositivo. Muitos estudos relatam reduções significativas na incidência de ICS-CVC, quando utilizados na rotina.³⁰

Os componentes do *bundle* de prevenção de ICS-CVC incluem higienização das mãos, uso de barreira máxima na passagem do dispositivo, uso de gluconato de clorexidina para antissepsia da pele, seleção criteriosa do sítio de inserção do cateter e avaliação diária da necessidade de manutenção do CVC.³

A higienização das mãos antes da passagem do cateter é fundamental, por estas constituírem-se na principal via de transmissão de microrganismos durante a assistência prestada ao paciente.³¹

O uso de gorro, máscara comum, avental, luva estéril e campo estéril são primordiais na passagem do CVC, como barreira máxima de proteção pela equipe e garantindo técnica estéril durante a passagem; e na punção do reservatório do cateter de longa permanência, além das luvas estéreis, a máscara cirúrgica também deve ser utilizada.³

O antisséptico, gluconato de clorexidina, tem em seu mecanismo de ação o impedimento da proliferação de microrganismos, devendo ser utilizado no preparo da pele do paciente para a passagem do dispositivo invasivo e na manutenção desse, durante as trocas de curativos e previamente à punção do reservatório do CVC de longa permanência.³

Em relação ao sítio de inserção do CVC, deve ser dada a preferência para a punção da veia subclávia, evitando a veia femoral. Cateteres inseridos na femoral resultam em maior risco de infecção, pelo fato de haver nessa região

maior densidade de microbiota bacteriana na pele. Em relação à veia jugular, comparativamente à subclávia, o risco de infecção é maior, devido à proximidade com a cavidade oral e também maior densidade de microbiota bacteriana, pela maior temperatura local e dificuldade de se manter o curativo oclusivo.³² Para inserção dos dispositivos de longa permanência, a veia subclávia, jugular ou cefálica devem ser escolhidas.³

Outra medida de prevenção é a avaliação rigorosa do tipo de CVC antes da inserção. Os dispositivos intravasculares podem conter um ou mais lúmens, e o risco de ICS-CVC naqueles com triplo-lúmen, quando comparados ao mono-lúmen, é maior.³³ O lúmen adicional nos cateteres favorece uma manipulação de 15 a 20 vezes a mais por dia para administração de fluídos, eletrólitos e hemoderivados, favorecendo maior risco de infecção. Em um estudo brasileiro, de 2007, a pesquisadora concluiu que o uso de CVC de múltiplos lúmens implicou em um risco 2,5 vezes maior para ICS-CVC, comparando ao uso de cateter com um único lúmen.²³

O tempo de uso do dispositivo é outro fator de risco de infecção significativo, sugerindo a verificação diária da necessidade do mesmo pela equipe multiprofissional. Segundo alguns estudos, se o tempo de utilização do cateter for menor do que três dias, o risco de ICS-CVC é zero. Caso o tempo de utilização seja de três a sete dias, o risco aumenta para 3 a 5%, e se for usado por mais de sete dias, eleva-se para 5 a 10%. Para prevenção de infecção, é importante a avaliação diária da necessidade de uso do cateter.²³

A adesão às melhores práticas para o cuidado com o CVC, após a inserção, é um método bem estabelecido para prevenção de ICS-CVC. Essas práticas incluem o uso de clorexidina alcóolica para a antisepsia da pele, desinfecção das

conexões, troca de dispositivos invasivos em tempo adequado, uso de curativos estéreis no local de inserção do CVC de curta e quando o reservatório do CVC de longa permanência estiver puncionado, troca de coberturas transparentes a cada 5-7 dias ou sempre que sujo, solto ou úmido; e educação continuada dos profissionais da saúde responsáveis pela manutenção do cateter.³⁴

Realizar desinfecção das conexões com solução alcóolica por meio de fricção vigorosa por no mínimo 5 a 15 segundos, utilizando sachê ou gaze embebida de álcool ou conectores impregnados com antisséptico, antes de acessar o dispositivo, é fundamental para evitar a entrada de microrganismos no sistema.³

A troca dos dispositivos invasivos deve respeitar o tempo de infusão e estabilidade da solução ou do fármaco reconstruído. Recomenda-se que os conectores e os equipos de infusão contínua, os de monitorização hemodinâmica e de pressão arterial invasiva (PAI) não sejam trocados em intervalos inferiores a 96 horas. Equipos de infusão intermitente devem ser desprezados em 24 horas, e os de infusões lipídicas a cada 12 horas. Equipos para administração de sangue e hemocomponentes e de nutrição parenteral, a troca deve ocorrer a cada bolsa. O sistema de infusão deve ser trocado na suspeita ou confirmação de ICS-CVC. Para o controle adequado do tempo de validade dos dispositivos, é recomendado que eles sejam datados.³

É importante, também, que o curativo do CVC seja realizado com técnica adequada, e que o profissional seja crítico na escolha deste curativo. O curativo tradicional realizado com gaze e fita adesiva estéril é preferível em pacientes com discrasias sanguíneas, sangramento local e para aqueles com sudorese excessiva. A vantagem do curativo estéril semipermeável transparente é permitir a inspeção visual do local de inserção, e possibilitar a redução na frequência de

trocas e de manipulações. Além de a cobertura limpa proteger o CVC, a fixação reduz o risco de complicações relacionadas à terapia intravenosa, como flebite, infiltração e deslocamento do cateter.^{3,33}

O manual da ANVISA, de Medidas de Prevenção de IRAS, de 2017, também recomenda que os curativos sejam cobertos com plástico durante o banho, como medida extra para prevenção de infecção.³

Grande parte das ICS-CVC pode ser prevenida por meio de programas que enfoquem educação continuada, capacitação dos profissionais de saúde, adesão às recomendações durante a inserção e manuseio dos cateteres, vigilância epidemiológica de IRAS e avaliação dos resultados. Fornecer contínuo retorno dos dados de IRAS, promovendo cultura de segurança, com um time de redução de ICS-CVC, também pode trazer grande impacto dentro das instituições de saúde. Um programa educacional bem implantado, baseado nos problemas locais e de fácil aplicação, é uma estratégia importante que reforça a necessidade de mudança comportamental da equipe e com chance de resultado mais duradouro.⁹

1.4 Infecções em Oncologia

As doenças oncológicas representam um importante problema de saúde pública mundial. Uma em cada seis mortes no mundo é causada por câncer, superando óbitos por HIV/AIDS, Tuberculose e Malária.³⁵ Segundo levantamento de dados de 2015 da Organização Mundial da Saúde (OMS), 8,8 milhões de pessoas no mundo morreram em decorrência do câncer. Sessenta e cinco por cento dos óbitos ocorreram em países em desenvolvimento.³⁶

A OMS estima que, até 2020, haverá 15 milhões de novos casos de câncer no mundo, enquanto no Brasil 420 mil novos casos foram estimados para 2016-2017.³⁵

O crescimento descontrolado de células malignas, devido a uma alteração no ácido desoxirribonucléico (*DNA*), pode resultar no surgimento de uma neoplasia ou tumor, e esse pode atingir diversos tecidos e órgãos do corpo, através da circulação sanguínea e sistema linfático.³⁷

Os diferentes tipos de câncer correspondem aos variados tipos de células, como por exemplo, a leucemia, um câncer hematológico, que atinge os leucócitos, devido infiltração de células malignas em medula óssea ou por disfunção dessa, gerando deficiência no sistema imunológico; e um câncer de origem em células epiteliais, agredindo pele e mucosas.^{37,38} Os tipos de câncer hematológico mais prevalentes no mundo são as leucemias, linfomas e mieloma múltiplo, e em órgãos sólidos são os de pele, pulmão, colo-retal, próstata e mama.³⁹

A doença está associada a exposição e acúmulo de alguns fatores de risco específicos, incluindo: exposição acumulativa ao sol, radiação ionizante e à poluição, contato com álcool e tabaco; maus hábitos alimentares e exposição a infecções.³⁵

No surgimento e desenvolvimento da doença oncológica, os pacientes estão em maior risco de complicações infecciosas.⁴⁰ A incidência estimada de IRAS em pacientes oncológicos varia de 11 a 21 por 1.000 pacientes-dia, com tempo de permanência atribuível de 7 a 11 dias, representando uma taxa de mortalidade de 4 a 26%.⁴¹

Os fatores que predis põem às infecções incluem redução do número de linfócitos ou granulócitos e deficiências nutricionais frequentes nos pacientes

com neoplasias hematológicas, causados pela agressividade dos esquemas quimioterápicos e radioterápicos; exposição a procedimentos cirúrgicos para tratamento da doença; comorbidades pré-existentes ou recém-adquiridas e a presença de dispositivos invasivos. Em muitos casos, os pacientes apresentam muitos ou todos esses fatores ao mesmo tempo.⁴⁰ Em certos casos, a própria malignidade da doença pode predispor os pacientes a infecções graves ou recorrentes.³⁸

Nos últimos anos, ocorreram mudanças no manejo de pacientes com câncer, com introdução de novos tipos de quimioterapias mieloablativas, transplantes, agentes imunossupressores e alterações nas profilaxias anti-infecciosas. Essas inovações podem ter influenciado na frequência e nas características das infecções.⁴²

Essa determinada população requer frequentemente acesso venoso central para viabilizar o tratamento. Entretanto, esses dispositivos possuem taxas de complicações relatadas de 11 a 25%, e entre as mais comuns estão pneumotórax, trombose e ICS-CVC.⁴³

Nos pacientes oncológicos, as ICS-CVC são as IRAS mais frequentes, e representam importante causa de morbidade e mortalidade.²¹

Em relação aos microrganismos envolvidos nestas infecções, há atualmente um equilíbrio entre BGN e cocos Gram-positivos (CGP). Na Grécia, um estudo realizado em 2011 com crianças com neoplasias hematológicas, em 50% das ICS-CVC foram isolados BGN, em 48% Gram-positivos e em 2% fungos.⁴⁴

Estudo publicado em 2017 ressalta que nas ICS as Enterobactérias produtoras de β -lactamase (ESBL) estão cada vez mais frequentes em pacientes neutropênicos com neoplasias hematológicas.⁴⁵

No México, um estudo realizado entre 2016 e 2017, obteve que a *Escherichia coli* foi o microrganismo mais comum entre as ICS em pacientes oncológicos, sendo que metade dessas eram produtoras de ESBL. O estudo também observou que a taxa de mortalidade em 30 dias foi de 22%, contudo essa taxa se elevou quando as ICS foram relacionadas aos Gram-negativos resistentes: 30% para Enterobactérias produtoras de ESBL, e para *P. aeruginosa* e *A. baumannii* resistentes atingiu 67%.⁴⁶

Em pacientes oncológicos, as infecções por microrganismos multirresistentes (MR), em especial os BGN, estão associadas a alta frequência de terapia antimicrobiana inadequada e a persistência de sepse. O manejo ineficaz da infecção aumenta a mortalidade, mais do que alguns fatores associados, como neutropenia.⁴⁷

O *A. baumannii* é um dos mais comuns BGN identificados em IRAS em pacientes oncológicos, devido à idade avançada dos pacientes, à terapia com aminoglicosídeos e ao uso de CVC. Estudo realizado em São Paulo e publicado em 2015 observou que 23,9% das ICS-CVC ocorreram durante a neutropenia, e 63% dos pacientes foram a óbito antes de receber a terapia adequada. A taxa de mortalidade em 30 dias foi de 83,7%.⁴⁷

Estudo em nosso meio, realizado em São Paulo e publicado em 2014, observou 83 IRAS, em quatro anos, ocasionadas por *K. pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC), sendo a Infecção do Trato Urinário (ITU) e a ICS as mais encontradas. A taxa de mortalidade em 30 dias foi de 72,7% em bacteremias, e 12% das infecções ocorreram durante a neutropenia.⁴⁸

Estudo realizado no México, entre 2016 e 2017, que avaliou características clínicas, epidemiológicas e fatores de risco para ICS em pacientes oncológicos,

concluiu que as infecções ocasionadas por microrganismos multirresistentes apresentam maior risco de mortalidade nessa população.⁴⁶

Na população com neoplasias hematológicas submetida a transplante de células tronco hematopoiética (TCTH), o *Enterococcus* resistente a Vancomicina e os BGN têm sido descritos como os principais agentes etiológicos das ICS.⁴⁹

Espécies de *Candida* também têm sido descritas nas ICS em indivíduos com câncer. A *Candida albicans* é o principal patógeno da candidemia em todo o mundo, mas a mudança para outras espécies já vem ocorrendo nos últimos anos. Esses agentes podem desencadear infecções em condições imunológicas comprometidas, como doenças malignas, imunodeficiência e exposição a quimioterápicos e antibióticos.⁵⁰

Um estudo realizado em um Centro Oncológico na China, publicado em 2017, encontrou a *C. albicans* como responsável por 55% das candidemias, seguido pela *Candida parapsilosis* (21,3%), *Candida tropicalis* (8,8%), *Candida glabrata complex* (7,5%), *Candida lusitanae* (3,8%) e *Candida famata* (3,8%). A taxa de mortalidade em 30 dias foi de 30%.⁵⁰

A população oncológica é vulnerável a infecção, devido à imunodepressão secundária à quimioterapia e à radiação, e à ampla necessidade de uso de CVC.⁵¹

A supressão do estado imunológico, no paciente oncológico, ocorre desde a indução na quimioterapia, que pode levar à neutropenia febril, definida como febre maior ou igual a 38°C por via oral, sustentada por 1 hora, com contagem de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/L$ ou expectativa de queda para estes níveis em 48 horas. Os neutrófilos são um dos principais mediadores do sistema imunológico, e a primeira linha de defesa contra agentes infecciosos. A neutropenia febril é uma das complicações mais frequentes e graves na população oncológica em tratamento quimioterápico.³⁸

A duração e a intensidade da neutropenia são fatores críticos correlacionados com a gravidade da infecção. Pacientes oncológicos que recebem quimioterapia e têm duração prevista de neutropenia menor do que 7 dias, são geralmente considerados de baixo risco para complicações infecciosas, de 7 a 10 de neutropenia têm risco intermediário, e neutropenia maior do que 10 dias são considerados de alto risco. A maioria dos pacientes com tumores sólidos tem neutropenia com duração inferior a 7 dias.³⁸

A neutropenia febril é uma emergência oncológica que requer avaliação imediata e tratamento com antibióticos. Em pacientes com tumores sólidos submetidos a quimioterapia a taxa de mortalidade é de 50%, e o uso de antibióticos adequados reduz a taxa para 10%.⁵²

Os principais Gram-positivos relacionados à neutropenia são *SCN*, *S. aureus*, *Streptococcus grupo viridans* e *Enterococcus* spp.; os principais Gram-negativos são *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. e *P. aeruginosa*. Herpes vírus, Vírus Sincicial Respiratório, Parainfluenza, Influenza A e B são os vírus mais comumente associados. Espécies de *Candida* spp., *Aspergillus* e outros fungos filamentosos estão relacionados a alta mortalidade e morbidade em pacientes com neutropenia grave e prolongada.³⁸

O padrão de agentes isolados em IRAS com neutropenia mudou nas últimas décadas. Nos anos 70 eram mais frequentes os Gram-negativos, e nos anos 80 os CGP. Entretanto, nas duas últimas décadas, aumentou a prevalência de Gram-negativos em pacientes adultos neutropênicos.⁵²

Um estudo realizado no Irã, publicado em 2019, concluiu que os BGN foram os agentes mais frequentes nas infecções em pacientes neutropênicos (84,9%), sendo *E. coli* (38,68%), *Klebsiella* spp. (14,15%) e *Acinetobacter* spp. (11,32%) os microrganismos mais isolados.⁵²

O uso de radioterapia e quimioterapia citotóxica também podem induzir os pacientes a desenvolverem mucosite, uma condição inflamatória da mucosa do trato gastrointestinal (TGI) muito frequente na população com neoplasias hematológicas.^{38,53}

Para avaliar a gravidade da mucosite, a OMS, em 1979, a classificou em 4 níveis. Grau 0 – ausência de mucosite; Grau I – reação inflamatória com eritema e edema, ausência de dor; Grau II – lesões ulcerativas profundas de aparecimento em 4-5 dias após o início do tratamento, com dor leve a deglutição de sólidos; Grau III – úlceras extensas, gengivas marcadamente edematosa, saliva espessa, de aparecimento em 12-14 dias do tratamento, dor moderada, deglutição apenas de líquidos; e Grau IV – úlcera extensas, gengivorragia, saliva ausente, algia intensa e deglutição impedida em líquidos e sólidos.⁵⁴

A mucosite leva a uma quebra da barreira epitelial mucosa, e representa um fator de risco para complicações infecciosas sistêmicas, particularmente em pacientes neutropênicos e imunocomprometidos.⁵³

A presença da neutropenia ou da mucosite, e a concomitância delas, propicia a ocorrência de translocação bacteriana. Em várias situações, a alteração na função da barreira do epitélio intestinal pode predispor a um aumento da permeabilidade intestinal, o que permite passagem de substâncias, antígenos e bactérias luminais. Grande parte dos quadros infecciosos nestes pacientes é causada por microrganismos frequentes no TGI, a maioria bactérias Gram-negativas provenientes da microbiota intestinal habitual, sugerindo que o intestino possa ser um reservatório para as bactérias que causam infecções sistêmicas, por translocação.⁵⁵ Os principais microrganismos entéricos que podem translocar são *Bacteroides* spp., *Candida* spp., *Clostridium* spp.,

Enterococcus spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Veillonella* spp., e o grupo Enterobacteriaceae: *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella* e *Yersinia*.¹⁷ Entre esses, as Enterobacteriaceae têm grande importância patogênica e são responsáveis por uma alta taxa de mortalidade, de 26 a 44%. Além disso, as taxas de colonização por estes agentes em pacientes de UTI tem crescido a cada ano, relacionadas às comorbidades dos pacientes, uso de carbapenêmicos e β -lactâmicos e tempo de internação prévia em UTI.⁵⁶

1.5 Infecção de Corrente Sanguínea associada a Lesão de Barreira Mucosa (ICS-LBM)

Embora as diretrizes de intervenções baseadas em evidências levaram a DI de ICS-CVC a reduções significativas nos últimos anos, muitas instituições continuam a manter altas taxas em pacientes oncológicos e naqueles submetidos a TCTH.⁵⁷

Os cuidados na inserção e na manutenção dos dispositivos invasivos se mostraram efetivos para redução de ICS-CVC, porém passou-se a considerar que algumas ICS que ocorrem em pacientes com CVC podem não surgir desse foco, mas em vez disso serem derivadas de outras fontes, como a translocação bacteriana através de mucosa não intacta.⁵⁸

Muitas infecções que resultam da translocação microbiana associada a Lesão da Barreira Mucosa (LBM) são suscetíveis a serem interpretadas como ICS-CVC. Essas infecções podem, na verdade, não ter relação direta com o

CVC, e afetar negativamente as avaliações e intervenções, aumentando as taxas relatadas de ICS-CVC e motivando ações de controle pouco eficazes.⁵⁹

O CDC, em janeiro de 2013, desenvolveu uma nova definição denominada Infecção da Corrente Sanguínea associada a Lesão da Barreira Mucosa (ICS-LBM), que se aplica a pacientes com bacteremia e CVC (suspeita de ICS-CVC), mas que tenham fonte gastrointestinal provável para a bacteremia, ou seja, associação de quebra da barreira mucosa e isolamento de microrganismo entérico.^{14,17}

O critério foi criado a fim de evitar classificação errônea de ICS-CVC causadas por microbiota intestinal, melhorar a comparabilidade das taxas entre instituições oncológicas e não oncológicas, e orientar medidas de prevenção e controle mais eficientes. Esta nova definição fornece uma oportunidade para entender melhor os eventos de ICS em um grupo específico e vulnerável de indivíduos.⁶⁰

1.5.1 O impacto da utilização do critério de Infecção de Corrente Sanguínea associada a Lesão de Barreira Mucosa (ICS-LBM) nas taxas de Infecção de Corrente Sanguínea associada a Cateter Venoso Central (ICS-CVC)

Embora esse desfecho ainda possa ser incluído na DI de ICS, recomenda-se, atualmente, que as instituições também realizem a vigilância separadamente, para avaliação interna da fração das ICS que possam estar relacionadas a LBM.¹⁸ O impacto da adoção da classificação de ICS-LBM na taxa global da DI de ICS-CVC tem sido avaliado em ainda poucos estudos.

Um artigo americano publicado em 2013, realizado em instituições oncológicas e de cuidados gerais, revisou 282 ICS-CVC, aplicando o critério de ICS-LBM. Descreveu que 91% dos pacientes apresentavam neutropenia e 9% eram submetidos a TCTH. Concluiu que 36,5% eram ICS-LBM. Os microrganismos intestinais mais frequentemente isolados entre as ICS-LBM nessa pesquisa foram *E. faecium* (16,0%), *E. coli* (14,9%), *K. pneumoniae* (7,4%) e *Streptococcus* grupo viridans (7,4%) (Tabela 1).⁶¹

Em 2015, um artigo americano realizado com pacientes oncológicos, tanto com tumores sólidos quanto neoplasias hematológicas, e pacientes submetidos a TCTH, com o objetivo de avaliar o impacto na DI de ICS-CVC, utilizando os critérios de ICS-LBM e o denominador CVC-dia, reviu 66 ICS-CVC e descreveu que 71% eram ICS-LBM; houve redução na DI de ICS-CVC de 3,37 para 1,29. Os microrganismos intestinais mais frequentemente isolados entre as ICS-LBM nessa pesquisa foram *E. coli*, *E. faecium* e *Streptococcus* grupo viridans (Tabela 1).⁵⁷

Em Ohio, um grupo de pesquisadores publicou em 2016 uma revisão de 170 casos de ICS-CVC, em pacientes submetidos a TCTH, e identificou que 80 (47%) eram ICS-LBM (Tabela 1).⁵⁸

Um estudo americano analisou 19.130 notificações de ICS-CVC encaminhadas ao CDC, de hospitais gerais de alta complexidade, do ano de 2014, e obteve que 2.017 (10,5%) eram ICS-LBM. Esse estudo, obteve redução na DI de ICS-CVC de 49% entre os pacientes oncológicos pediátricos, 46% entre os oncológicos adultos e 30% entre os oncológicos adultos sob cuidados intensivos. Foi utilizado CVC-dia como denominador da taxa (Tabela 1).⁶²

Em 2016, foi publicado outro estudo americano que analisou 17.217 notificações de ICS-CVC enviadas ao CDC por 3.421 hospitais gerais e

oncológicos, descreveu as taxas de ICS-LBM por CVC-dia pelos critérios do NHSN, e avaliou o impacto da remoção das ICS-LBM na DI de ICS-CVC. Concluiu que 1.415 (44,8%) se encaixavam no critério de ICS-LBM, e 38% das instituições oncológicas tiveram redução na DI de ICS-CVC, enquanto que nos hospitais gerais a redução variou de 1,2 a 4,2%. Os principais agentes isolados nessas IRAS foram *E. coli*, *E. faecium* e *K. pneumoniae* (Tabela 1).⁶³

Torres et al, 2016, em um estudo retrospectivo realizado em oncopediatria, no México, concluíram que em um período de 4 anos, das 55 ICS-CVC diagnosticadas, 24 (44%) eram ICS-LBM, usando CVC-dia como denominador. Com isso, a DI de ICS-CVC de 5,72 reduziu para 3,22. Esse estudo concluiu ainda que os microrganismos mais isolados nas ICS-LBM foram *K. pneumoniae*, *E. coli* e *E. faecium* (Tabela 1).⁶⁴

Também em 2016, o estudo mexicano de Alatorre-Fernández et al encontrou que 42 (72%) das ICS-CVC poderiam ser classificadas como ICS-LBM. Esse estudo só revisou as ICS por *E. faecium* (Tabela 1).⁶⁵

No Japão, foram revisadas 44 ICS-CVC em pacientes com neoplasias hematológicas em 4 anos (2012-2016), e conclui-se que 20 eram ICS-LBM, representando 45,5% das infecções anteriormente classificadas como ICS-CVC. Os agentes mais encontrados entre as ICS-LBM foram *E. coli*, *K. pneumoniae* e *Streptococcus mitis* (Tabela 1).⁶⁶

Um estudo americano realizado com crianças com neoplasias hematológicas, publicado em junho de 2017, revisou 1.110 notificações de ICS-CVC e concluiu que 353 (51%) se tratavam de ICS-LBM. Os pesquisadores ainda discutiram sobre a importância de aplicação desse critério com cautela, a fim de não tirar o cuidado com o CVC do centro das atenções (Tabela 1).⁶⁷

Cento e quatorze casos de ICS-CVC, em pacientes onco-pediátricos e pacientes submetidos a TCTH, foram revisados em uma pesquisa americana de 2017. Concluíram que 60% dessas infecções eram ICS-LBM, sendo *E. coli*, *S. mitis*, *E. cloacae* e *K. pneumoniae* os agentes mais isolados nessas IRAS (Tabela 1).⁶⁸

Em um estudo retrospectivo de 2018, realizado nos Estados Unidos, aplicou-se o critério de ICS-LBM em 31 ICS-CVC diagnosticadas em pacientes oncológicos pediátricos que foram submetidos a TCTH alogênico nos últimos três anos. Onze (36%) eram ICS-LBM, e os principais agentes isolados foram SCN, *Enterococcus* spp. e *E. coli*. Discutiram a necessidade de avaliação rigorosa e constante pelas equipes multiprofissionais das as mucosas e barreiras de proteção (Tabela 1).⁶⁹

Outro estudo americano, que revisou 108 episódios de ICS-CVC em pacientes pediátricos submetidos a TCTH no período de 5 anos, identificou que 44% eram ICS-LBM, com *E. faecium*, *Candida* spp. e *K. pneumoniae* sendo os microrganismos mais isolados (Tabela 1).⁷⁰

No mesmo ano, um estudo coreano que objetivava compreender as ICS-CVC e estabelecer medidas para reduzi-las, revisou 199 infecções em pacientes de cuidados gerais e oncológicos, e observaram que 45 (22,6%) eram ICS-LBM (Tabela 1).⁷¹

Tabela 1 - Estudos publicados, com populações oncológicas, sobre o impacto do uso do critério de ICS-LBM

Referência	Local e período do estudo	População estudada	Episódios de ICS-CVC analisados	Classificação de ICS-LBM	Impacto na DI de ICS-CVC	Agentes isolados nas ICS-LBM
See I et al 2013 ⁶¹	EUA, 2012	Geral e oncológicos	282 ICS-CVC enviados ao CDC de 38 hospitais	103 (36,5%) ICS-LBM	Não descrito	<i>Enterococcus faecium</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i> grupo viridans
Metzger KE et al 2015 ⁵⁷	EUA, de 2012 a 2013	Tumores sólidos, neoplasias hematológicas e TCTH	66 ICS-CVC	47 (71,0%) ICS-LBM	Redução da tade de ICS-CVC de 3,37 para 1,29	<i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus</i> grupo viridans
Dandoy CE et al 2016 ⁵⁸	EUA, de 2011 a 2015	TCTH	170 ICS-CVC	80 (47,0%) ICS-LBM	Não descrito	Não descrito
See I et al 2016 ⁶²	EUA, 2014	Geral e Oncológicos	19.130 ICS-CVC enviados ao CDC de 3.293 hospitais	2.017 (10,5%) ICS-LBM	Redução de 49% na DI de ICS-CVC em oncológicos pediátricos, 46% oncológicos adultos e 30% oncológicos adultos em cuidados intensivos	Não descrito
Epstein L et al 2016 ⁶³	EUA, 2013	Geral e oncológicos	17.217 ICS-CVC enviados ao CDC de 3.421 hospitais	1.415 (44,8%) ICS-LBM	Redução de 38% de ICS-CVC em oncológicos	<i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Torres D et al 2016 ⁶⁴	México, de 2011 a 2014	Oncológicos pediátricos	55 ICS-CVC	24 (44,0%) ICS-LBM	Redução da tade de ICS-CVC de 5,72 para 3,22	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecium</i>
Alatorre-Fernández P et al 2016 ⁶⁵	México, de 2008 a 2012	Neoplasias hematológicas	58 ICS-CVC	42 (72,0%) ICS-LBM	Não descrito	<i>Enterococcus faecium</i>
Kato Y et al 2017 ⁶⁶	Japão, de 2012 a 2016	Neoplasias hematológicas	44 ICS-CVC	20 (45,5%) ICS-LBM	Não descrito	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i>
Gaur AH et al 2017 ⁶⁷	EUA, de 2013 a 2015	Neoplasias hematológicas pediátricos	1.110 ICS-CVC	353 (51,0%) ICS-LBM	Não descrito	Não descrito
Vaughan AM et al 2017 ⁶⁸	EUA, de 2013 a 2016	Onco-pediátricos e TCTH	114 ICS-CVC	68 (60,0%) ICS-LBM	Não descrito	<i>Escherichia coli</i> <i>Streptococcus mitis</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Balian C et al 2018 ⁶⁹	EUA, de 2012 a 2014	TCTH pediátricos	31 ICS-CVC	11 (36,0%) ICS-LBM	Não descrito	<i>Staphylococcus</i> coagulase negativo <i>Enterococcus</i> spp. <i>Escherichia coli</i>
Grossmann L et al 2018 ⁷⁰	EUA, de 2011 a 2016	TCTH pediátricos	108 ICS-CVC	48 (44,0%) ICS-LBM	Não descrito	<i>Enterococcus faecium</i> <i>Candida</i> spp. <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Seo HK et al 2018 ⁷¹	Coréia, de 2014 a 2015	Geral e oncológicos	199 ICS-CVC	45 (22,6%) ICS-LBM	Não descrito	Não descrito

EUA: Estados Unidos da América, TCTH: Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas, ICS-CVC: Infecção de Corrente Sanguínea associada a Cateter Venoso Central, CDC: Centers for Disease Control and Prevention, ICS-LBM: Infecção de Corrente Sanguínea associada a Lesão de Barreira Mucosa

Apesar da evidente importância da utilização do critério de ICS-LBM para as definições de medidas preventivas mais específicas, é importante considerar que esta definição utiliza critérios epidemiológicos. Uma parcela destes casos pode, na verdade, tratar-se de infecção cuja fonte seja o CVC.^{72,68}

Para avaliar esta possibilidade, Kamboj et al, em 2014, descreveram em seu estudo a possibilidade das ICS-LBM terem o foco da infecção no cateter. Para isso, fizeram uso de metodologias tecnológicas laboratoriais com o resultado de diferenciação de tempo entre hemoculturas coletadas simultaneamente do CVC e de uma via periférica. Com base em estudos anteriores, usaram a definição de foco de infecção do dispositivo se este positivasse pelo menos 120 minutos antes da amostra periférica, e concluiu que 18% eram ICSRC (Tabela 2).⁵⁹

Shelburne et al, em 2014, revisaram 82 casos de ICS-CVC por *Streptococcus viridans*, e concluíram que 87% cumpriam critérios para ICS-LBM. Porém, também utilizando critérios clínico-laboratoriais para avaliar a fonte da infecção, observaram que 33% destas eram ICSRC (Tabela 2).⁷³

Em 2016, Chaftari et al revisaram 149 casos de ICS-CVC, e concluíram que 47% dos casos eram ICSRC, e desses 42% preenchiam critério para ICS-LBM. O artigo concluiu que o critério precisa ser mais específico, e sugere que pacientes com ICS-LBM não sejam excluídos da vigilância de ICS-CVC (Tabela 2).⁷⁴

Fares et al revisaram 300 pacientes com diagnóstico de tumores sólidos e com neoplasias hematológicas, em 2019, que tiveram ICS-CVC. Essas foram reclassificaram, sendo 100 (33,3%) ICSRC e 100 (33,3%) ICS-LBM (Tabela 2).⁷⁵

Além disso, em resposta a um artigo de 2013 que avaliou os desafios para aplicação do critério de ICS-LBM, Semel JD discorre sobre o diagnóstico ser realizado com apenas uma hemocultura positiva. Em um estudo que realizou em sua instituição em 2007, concluiu que as amostras de sangue de cateter tiveram

5,6 vezes maior probabilidade de serem contaminadas com bactérias Gram-negativas e fungos do que as obtidas em vias periféricas. Sugere ainda que, para o diagnóstico de ICS-LBM, sejam obtidas duas hemoculturas e o não uso de amostras de sangue de cateter isoladas.⁷⁶

Tabela 2 - Estudos publicados, com populações oncológicas, com a reclassificação de ICS-CVC e ICS-LBM, utilizando o critério de ICSRC

Referência	Local e período do estudo	População estudada	Episódios de ICS-CVC analisados	Classificação de ICS-LBM	Classificação de ICSRC
Kamboj M et al 2014 ⁵⁹	EUA, 2011 e 2013	TCTH	32 ICS-CVC	16 (50,0%) ICS-LBM	2 (18,1%) ICSRC
Shelburne SA et al 2014 ⁷³	EUA, 2000 e 2010	Oncológicos	82 ICS-CVC	71 (87,0%) ICS-LBM	27 (32,9%) ICSRC
Chaftari AM et al 2016 ⁷⁴	EUA, de 2013 a 2014	Oncológicos	149 ICS-CVC	63 (42,0%) ICS-LBM	70 (47,0%) ICSRC
Fares J et al 2019 ⁷⁵	EUA, de 2017 a 2018	Tumores sólidos e neoplasias hematológicas	300 ICS-CVC	100 (33,33%) ICS-LBM	100 (33,33%) ICSRC

EUA: Estados Unidos da América, TCTH: Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas, ICS-CVC: Infecção de Corrente Sanguínea associada a Cateter Venoso Central, CDC: Centers for Disease Control and Prevention, ICS-LBM: Infecção de Corrente Sanguínea associada a Lesão de Barreira Mucosa

1.5.2 Impacto da utilização do critério de Infecção de Corrente Sanguínea associada a Lesão de Barreira Mucosa (ICS-LBM) nos cuidados

Presumivelmente, o cuidado aprimorado de um cateter vascular não altera o risco de bacteremia devido à translocação de microrganismos em um epitélio intestinal danificado.⁶⁰

Portanto, apresentar a DI de ICS-CVC e ICS-LBM pode auxiliar na construção da credibilidade das ações das equipes e confirmar a eficácia de seus esforços.⁶⁴

Embora a ICS-LBM possa não ser acessível a intervenções de cuidados de cateter, essas infecções muitas vezes ainda conduzem a morbidade e mortalidade significativas do paciente. A prevalência da LBM em pacientes oncológicos é alta, e algumas intervenções que parecem mostrar benefícios na prevenção de mucosite, os medicamentos profiláticos, os probióticos e os regimes básicos de cuidados bucais e intestinais também podem ser promissores na prevenção da ICS-LBM.⁵⁷

1.6 Justificativa

As complicações infecciosas nos pacientes oncológicos geralmente são graves e potencialmente fatais, justificando assim medidas de controle e prevenção.⁷⁷

Diante disso e da recomendação do CDC de 2013, e em razão de a ICS-CVC ser o principal sítio de infecção nos pacientes oncológicos, inclusive no ICESP, tornou-se necessário reavaliar a DI de ICS-CVC, utilizando os critérios de ICS-LBM. E diante das evidências sugerindo que entre as ICS-LBM há a possibilidade de uma porcentagem ser decorrente do CVC, é importante rever estas ICS-LBM, utilizando o critério de ICSRC.

Esta reavaliação pode auxiliar no planejamento estratégico para controle e prevenção destas infecções, direcionando de maneira mais adequada, e provavelmente mais eficiente, as medidas a serem adotadas.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar a interferência da utilização do critério de ICS-LBM na DI de ICS-CVC em pacientes com tumores sólidos e neoplasias hematológicas.

2.2 Objetivos secundários

- Comparar a interferência da utilização do critério de ICS-LBM na DI de ICS-CVC entre os pacientes com tumores sólidos e neoplasias hematológicas.
- Avaliar a interferência da utilização do critério de ICS-LBM na DI de ICS-CVC nos pacientes internados em unidade de internação e em unidade de terapia intensiva.
- Descrever as características clínicas e epidemiológicas das ICS-LBM.
- Avaliar a proporção de casos de ICSRC entre as classificadas como LBM.

3 MÉTODO

3.1 Tipo de Estudo

Estudo de coorte retrospectiva.

3.2 Local e Período do Estudo

O estudo foi realizado nas Unidades de Internação de Oncologia Clínica, Oncologia Cirúrgica, Hematologia e Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do ICESP, incluindo casos de janeiro de 2015 a dezembro de 2017.

O ICESP é um centro de promoção de ensino, pesquisa e assistência médico-hospitalar à população do Sistema Único de Saúde (SUS) na área da oncologia, e é um dos institutos do Complexo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Conta com 27 pavimentos, 500 leitos de internação, sendo 456 operacionais, distribuídos entre 191 de Oncologia Clínica, 150 de Oncologia Cirúrgica, 45 de Hematologia e 70 de UTI. Possui 103 consultórios médicos, 18 salas cirúrgicas, sendo 1 de robótica, e 105 equipamentos médicos de alta tecnologia para exames de imagem. Possui ainda serviço de Pronto-Socorro, Ambulatórios, Hospital-Dia,

Centro Cirúrgico, Quimioterapia e Radioterapia, e não dispõe de serviço de TCTH. Em 2017, foram realizadas 16.074 internações, 8.336 cirurgias, 48.558 sessões de quimioterapia, 54.994 sessões de radioterapia e uma média de 18.991 consultas médicas/mês e de 10.475 consultas multiprofissionais/mês.

O Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH)/ Infectologia do ICESP foi constituído em 2008, e é composto por médicos infectologistas, enfermeiros especialistas em prevenção e controle de infecção hospitalar e assistente administrativo. O serviço mantém vigilância ativa das IRAS, com componentes específicos para ICS-CVC, e vigilância de processos de dispositivos invasivos, onde o cuidado com o CVC é avaliado semanalmente e por amostragem, fornecendo *feedback* imediato à equipe. Além disso, o SCIH é responsável pela análise dos componentes de passagem de cateter e avaliação diária do *bundle* de CVC, preenchidos pelas equipes de enfermagem e médica, com devolução dos dados à área em forma de relatórios trimestrais, com inclusão de plano de ação específico.

3.3 Casuística

3.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos na pesquisa os pacientes com diagnóstico de ICS-CVC, de ambos os sexos, acima de 17 anos, internados nas Unidades de Internação da Oncologia Clínica, Oncologia Cirúrgica, Hematologia e UTI do ICESP, no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2017.

3.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes menores de 18 anos.

3.3.3 Riscos

Não houve riscos, pois tratou-se de um estudo retrospectivo.

3.4 Definições

3.4.1 Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS)

Foram definidas como IRAS as infecções que ocorreram após três dias da data da internação, ou que puderam ser relacionadas a procedimentos assistenciais em hospital-dia, unidade de infusão ou ambulatório.^{78,79}

3.4.2 Infecção da Corrente Sanguínea associada a CVC (ICS-CVC)

Foram utilizados, para diagnóstico de ICS-CVC, os critérios do National Healthcare Safety Network dos Centers for Disease Control and Prevention (NHSN-CDC) de 2016. Pela definição, o CVC já devia estar implantado há mais de dois dias corridos, e deveria preencher um dos seguintes critérios adaptados pelo serviço:¹⁷

- ✓ Critério 1: isolamento de um agente reconhecidamente patogênico identificado a partir de uma ou mais amostras de hemoculturas ou outro método de teste microbiológico, e o microrganismo isolado não estar relacionado com infecção concomitante em outro local anatômico.¹⁷
- ✓ Critério 2: presença de pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas - febre >38°C, calafrios ou hipotensão, e os sinais, sintomas e o resultado da hemocultura não estão relacionados com infecção em outro sítio, e isolamento em duas ou mais hemoculturas, colhidas em ocasiões distintas (punções diferentes), de contaminantes habituais da pele, como difteróides (*Corynebacterium* spp.), *Bacillus* spp., *Propionibacterium* spp., *Staphylococcus* coagulase negativo (incluindo *Staphylococcus epidermidis*), *Streptococcus viridians*, *Aerococcus* spp. e *Micrococcus* spp.¹⁷

3.4.3 Infecção da Corrente Sanguínea relacionada a Cateter Venoso Central (ICSRC)

O diagnóstico de ICSRC, adaptado pelo serviço, foi determinado através de um dos seguintes critérios:

- ✓ Critério 1: isolamento em ponta de cateter acima do ponto de corte para o método empregado (>15 Unidades Formadoras de Colônias – UFC/placa), e o crescimento de microrganismo em uma ou mais hemoculturas coletadas por venopunção periférica distintas de mesma espécie e perfil de antibiograma do isolado em ponta de cateter.⁸⁰

- ✓ Critério 2: crescimento de microrganismo em pelo menos uma hemocultura coletada por venopunção periférica, e crescimento do mesmo microrganismo em sangue coletado através de lúmen de acesso venoso central com crescimento ocorrendo no mínimo 120 minutos mais rapidamente na amostra central do que na periférica.⁸⁰

3.4.4 Infecção da Corrente Sanguínea associada a Lesão da Barreira Mucosa (ICS-LBM)

O diagnóstico das infecções por LBM foi baseado em critérios estipulados pelo CDC, de janeiro de 2016, adaptados pelo serviço.⁵¹ Foram definidos como ICS-LBM os casos que tiveram o diagnóstico de ICS-CVC, e adicionalmente preencheram o seguinte critério:¹⁷

- ✓ Pelo menos uma amostra de hemocultura positiva para os seguintes microrganismos intestinais, sem outros microrganismos isolados:
 - *Bacteroides* spp.
 - *Candida* spp.
 - *Clostridium* spp.
 - *Enterococcus* spp.
 - *Fusobacterium* spp.
 - *Peptostreptococcus* spp.
 - *Prevotella* spp.
 - *Veillonella* spp.
 - Grupo *Streptococcus viridans* (amostra com apenas esse agente isolado)

- Enterobacteriaceae: *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Yersinia*.¹⁷

E o paciente deveria apresentar pelo menos uma das duas seguintes condições:¹⁷

- ✓ Condição 1: Receptor de TCTH alogênico, há menos de um ano, apresentando durante a mesma internação Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (GVHD) do trato gastrointestinal Grau III ou IV, ou diarreia presente por mais de 24 horas com início em até sete dias da coleta da hemocultura;¹⁷
- ✓ Condição 2: Paciente neutropênico, definido pela contagem de neutrófilos ou glóbulos brancos $<500/\text{mm}^3$, em pelo menos dois dias separados em um prazo de sete dias, que inclui a data da coleta da hemocultura, três dias antes da coleta e três dias após.¹⁷

Foram excluídos do critério ICS-LBM os casos que tiveram, em um período de três dias da data do diagnóstico de ICS, outro microrganismo isolado em sangue diferente dos listados como intestinais. Foram considerados outros agentes de ICS os microrganismos comensais de pele, quando isolados em mais de uma amostra colhidas de locais diferentes ou em diferentes ocasiões.¹⁷

Quando uma hemocultura era positiva para microrganismo identificado até espécie, e outra hemocultura colhida no período de três dias era positiva para o mesmo gênero de microrganismo sem, no entanto, ser identificada a espécie, este último microrganismo foi considerado como sendo da mesma espécie do primeiro isolado.¹⁷

Hemoculturas coletadas apenas de CVC não foram consideradas.¹⁷

3.4.5 Diagnósticos de tumores sólidos e neoplasias hematológicas

Os tipos de tumores foram classificados em:

- Tumores Sólidos:

Neoplasia Maligna Ano-Retal;

Neoplasia Maligna da Bexiga;

Neoplasia Maligna da Faringe;

Neoplasia Maligna da Laringe;

Neoplasia Maligna da Mama;

Neoplasia Maligna de Cabeça, Face e Pescoço;

Neoplasia Maligna de Pele e Partes Moles;

Neoplasia Maligna de Sítio Primário Desconhecido;

Neoplasia Maligna do Aparelho Reprodutor Feminino;

Neoplasia Maligna do Aparelho Reprodutor Masculino;

Neoplasia Maligna do Esôfago;

Neoplasia Maligna do Estômago;

Neoplasia Maligna do Fígado e Vias Biliares;

Neoplasia Maligna do Intestino;

Neoplasia Maligna do Mediastino;

Neoplasia Maligna do Pâncreas;

Neoplasia Maligna do Pulmão;

Neoplasia Maligna do Rim;

Neoplasia Maligna do Sistema Nervoso Central;

Neoplasia Maligna Neuroendócrina;

Neoplasia Maligna Ossos/Cartilagem, Articulações e Membros; e

- Neoplasias hematológicas:

Leucemia;

Linfoma;

Mieloma Múltiplo.

3.4.6 Cateter Venoso Central de curta permanência

O CVC de curta permanência é indicado, na instituição, para pacientes sem reais condições de acesso venoso por venóclise periférica, necessidade de monitorização hemodinâmica, administração rápida de drogas, expansores de volume e hemoderivados, acesso imediato para terapia dialítica, administração de soluções/medicamentos que não podem ser administrados por via periférica, administração concomitante de drogas incompatíveis entre si, quando o plano infusional prever a necessidade de acesso central por menos de 21 dias: CVC Mono-Lúmen, Dúplo-Lúmen, Triplo-Lúmen e Shilley.³

3.4.7 Cateter Venoso Central de longa permanência

O acesso venoso de longa permanência é recomendado principalmente para pacientes com neoplasias hematológicas, em portadores de insuficiência renal com diálise programada para mais de 21 dias e em pacientes com nutrição parenteral prolongada. Esses dispositivos permitem a coleta de amostras de sangue e administração de drogas, hemocomponentes, nutrição parenteral total, antimicrobianos e contraste. Podem permanecer por meses ou anos. Podem ser semi-implantáveis, como o Hickman e o Permicath, ou totalmente implantáveis, como o Port-a-cath.³

3.4.8 Microrganismos multirresistentes

Foram definidos como microrganismos multirresistentes, quando apresentaram resistência a duas classes ou mais de antimicrobianos de classes diferentes, conforme classificação a seguir.⁸¹

Bactérias Gram-positivas:

- *Enterococcus* spp., *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium* – resistente a Vancomicina (exceto *Enterococcus gallinarium*);
- *Staphylococcus aureus* – resistente a Oxacilina;
- *Staphylococcus* coagulase negativo – resistente a Linezolida.

Bactérias Gram-negativas não-fermentadores de glicose:

- *Acinetobacter* spp. – resistente ou intermediário a Carbapenêmicos (Imipenem ou Meropenem);
- *Pseudomonas aeruginosa* – resistente ou intermediário a Carbapenêmicos (Imipenem ou Meropenem).

Bactérias Gram-negativas fermentadores de glicose:

- Enterobactéria (*Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp. e *Serratia* spp) – produtoras de ESBL, ou resistente ou intermediário a Carbapenêmicos (Imipenem, Ertapenem ou Meropenem);
- Enterobactéria (*Escherichia coli*, *Enterobacter* spp. e *Klebsiella* spp.) – concentração inibitória mínima > 2µg/ml para Colistina.

3.4.9 Neutropenia Febril

Foram definidos os casos que preencheram o seguinte critério adaptado pelo Serviço:

✓ Neutrófilos $\leq 500/\text{mm}^3$ ou $\leq 1.000/\text{mm}^3$ com expectativa de queda para ≤ 500 nos próximos dois dias, e medida de temperatura axilar $\geq 37,8^\circ\text{C}$, com dois consecutivos episódios em duas horas.³⁸

3.5 Procedimento de Coleta de Dados

Os dados demográficos, epidemiológicos e clínicos foram obtidos das planilhas de vigilância do SCIH, do prontuário eletrônico e do sistema informatizado da instituição (Tasy®). Os dados sobre os diagnósticos infecciosos e microrganismos isolados foram obtidos das planilhas do SCIH/ Infectologia e do sistema informatizado do Laboratório Central do HCFMSUP. Os denominadores utilizados foram obtidos de planilhas da equipe de enfermagem assistencial distribuídos por unidade de internação e UTI. Além disso, na UTI, através de censo retroativo, foram separados os pacientes com tumores sólidos das neoplasias hematológicas para obtenção do denominador.

Os pacientes já diagnosticados pelo SCIH do ICESP com ICS-CVC, das unidades de internação e UTI, de janeiro de 2015 a dezembro de 2017, foram selecionados das planilhas, com os dados sobre o sexo, idade, diagnóstico oncológico, microrganismo isolado e perfil de resistência. Foi procurado em evolução médica, no prontuário eletrônico, o relato de TCTH alogênico há menos

de um ano com apresentação de GVHD grau III ou IV na mesma internação da realização do transplante, ou o TCTH alogênico há menos de um ano com o aparecimento de diarreia por mais de 24 horas com início até sete dias da coleta da hemocultura, em internação atual. Pelo sistema informatizado do Laboratório Central, foi obtida a informação da neutropenia, através da redução de neutrófilos ($<500/\text{mm}^3$) em pelo menos dois dias separados em um prazo de sete dias. Em seguida, as ICS-CVC foram reclassificadas, considerando os critérios para ICS-LBM.

Os casos reclassificados como ICS-LBM foram novamente analisados, através do sistema informatizado do Laboratório Central. Buscou-se o isolamento de microrganismo em ponta de cateter >15 UFC/placa e o crescimento em uma ou mais hemoculturas coletadas por venopunção periférica de microrganismos de mesma espécie e perfil de antibiograma. Buscou-se também hemoculturas com crescimento de no mínimo 120 minutos mais rápido do mesmo microrganismo de cultura central em relação à periférica. Foram, então, classificadas como ICSRC todas as ICS-LBM que se encaixavam nesse critério.

3.6 Tratamento Estatístico

3.6.1 Desfechos

Os seguintes desfechos foram analisados (Anexos A e B):

- Densidade de incidência (DI) de ICS-CVC, sem considerar LBM (isto é, sem excluir as classificadas como LBM), calculada pela fórmula:

$$\frac{\text{Número de ICS associada a CVC} \times 1.000}{\text{CVC-dia}}$$

- Densidade de incidência de ICS-CVC, considerando LBM (isto é, excluindo as classificadas como LBM):

$$\frac{\text{Número de ICS associada a CVC em indivíduos sem LBM} \times 1.000}{\text{CVC-dia}}$$

- Densidade de incidência de ICS-LBM:

$$\frac{\text{Número de ICS associada a LBM} \times 1.000}{\text{CVC-dia}}$$

- Proporção de ICSRC entre as classificadas como ICS-LBM:

$$\frac{\text{Número de ICSRC}}{\text{Número de ICS-LBM}}$$

Cada desfecho foi avaliado para toda a população, e separadamente para os portadores de tumores sólidos e os com neoplasia hematológica, e para pacientes em unidade de internação ou UTI.

3.6.2 Variáveis

As seguintes variáveis foram obtidas, utilizando o instrumento de coleta apresentado no Anexo C, e analisadas:

- Sexo;
- Idade;
- Diagnóstico oncológico;
- Microrganismo isolado em hemoculturas;
- Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), há menos de 1 ano;
- Doença do enxerto contra o hospedeiro do trato gastrointestinal (GVHD) Grau III ou IV;
- Diarreia maior ou igual a 1 litro em 24 horas;
- Neutropenia.

3.6.3 Análise Estatística

Os dados obtidos foram armazenados em planilhas Excel, e a análise estatística foi efetuada utilizando o software SPSS 17.0.

Os resultados foram apresentados na forma de tabelas e gráficos. As variáveis categóricas foram apresentadas como valores absolutos e proporção. As variáveis ordenadas foram apresentadas como média, mediana e intervalo.

Para a comparação entre indivíduos com tumores sólidos e neoplasia hematológica, as variáveis categóricas foram comparadas pelo teste de Qui-

quadrado ou Teste Exato de Fisher quando indicado. Para a comparação das variáveis ordenadas foi utilizado o teste de Mann-Whitney ou o teste T.

Foram considerados significantes os níveis de p menores do que 0,05.

3.7 Aspectos Éticos

Como o estudo era retrospectivo, e de cunho epidemiológico, solicitou-se dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

O protocolo foi submetido a análise e aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) – Anexo D.

Os resultados e conclusões obtidos com essa pesquisa serão devidamente divulgados no meio científico.

4 RESULTADOS

4.1 Casuística

No período avaliado, houve 98.067 CVC-dia, sendo 86.938 em pacientes com tumores sólidos e 11.129 em pacientes com neoplasias hematológicas. No ano de 2015, houve 31.287 CVC-dia, sendo 27.701 em pacientes com tumores sólidos e 3.586 em pacientes com neoplasias hematológicas. No ano de 2016, houve 31.923 CVC-dia, sendo 28.388 em pacientes com tumores sólidos e 3.535 em pacientes com neoplasias hematológicas. Em 2017, houve 34.857 CVC-dia, sendo 30.849 em pacientes com tumores sólidos e 4.008 em pacientes com neoplasias hematológicas.

No período estudado, de janeiro de 2015 a dezembro de 2017, foram identificados 339 casos de ICS-CVC, em 322 pacientes. Duzentos e trinta e dois casos (68,4%) foram em pacientes com tumores sólidos, e 107 (31,5%) em pacientes com neoplasias hematológicas. Dezesete pacientes tiveram episódios de ICS-CVC repetidos; 9 (52,9%) eram com tumores sólidos, e tiveram 21 episódios; 8 (47,1%) eram com neoplasias hematológicas, e esses tiveram 18 episódios.

Entre os episódios de ICS-CVC, 294 (86,7%) foram com CVC de curta permanência, desses 201 (68,4%) eram em pacientes com tumores sólidos e 93

(31,6%) com neoplasias hematológicas. Com CVC de longa foram 45 (13,3%) casos, sendo 31 (68,9%) em pacientes com tumores sólidos e 14 (31,1%) com neoplasias hematológicas.

Das 339 ICS-CVC, 180 (53,1%) aconteceram na UTI, sendo 132 (73,3%) em pacientes com tumores sólidos e 48 (26,7%) com neoplasias hematológicas; 59 ICS-CVC (17,4%) na unidade de internação da Hematologia, sendo 59 (100%) em pacientes com neoplasias hematológicas; 55 (16,2%) na Oncologia Clínica, sendo 55 (100%) em pacientes com tumores sólidos; e 45 (13,3%) ICS-CVC na Oncologia Cirúrgica, sendo 45 (100%) em pacientes com tumores sólidos (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição dos 339 casos de ICS-CVC conforme unidade de internação e tipo de neoplasia – ICESP – 2015 a 2017

Variável	Total N = 339		Tumores Sólidos N = 232		Neoplasias Hematológicas N = 107	
	N	%	N	%	N	%
UTI	180	53,1	132	73,3	48	26,7
UI Hematologia	59	17,4	0	0,0	59	100
UI Oncologia Clínica	55	16,2	55	100	0	0,0
UI Oncologia Cirúrgica	45	13,3	45	100	0	0,0

UTI: Unidade de Terapia Intensiva, UI: Unidade de Internação

Cento e sessenta e três pacientes (50,6%) eram do sexo masculino (p 0.53). Entre os pacientes com tumores sólidos 110 (49,5%) eram do sexo masculino, e entre aqueles com neoplasias hematológicas 53 (53,0%) (Tabela 4).

A média de idade entre todos os pacientes foi de 57,6 anos, mediana 60 anos, com variação de 20 a 98 anos. Entre os pacientes com tumores sólidos a média de idade foi de 60,2 anos, mediana 57 e variação entre 25 e 87 anos. Entre os pacientes com neoplasias hematológicas a média de idade foi de 51,7 (p <0.001), mediana 51 e variação entre 20 e 98 anos (Tabela 4).

Tabela 4 - Variáveis demográficas dos 322 pacientes com ICS-CVC – ICESP – 2015 a 2017

Variável	Total N = 322	Tumores Sólidos N = 222	Neoplasias Hematológicas N = 100	p
Sexo (M)	163 (50,6%)	110 (49,5%)	53 (53,0%)	0.53*
Idade (média)	57,6	60,2	51,7	<0.001
Idade (mediana)	60	57	51	
Idade (máx.-mín.)	98-20	87-25	98-20	

M: Masculino, * IC95% 0,85-1,37, RR 1,08

A distribuição dos casos segundo o diagnóstico oncológico encontra-se na tabela 5.

Tabela 5 - Distribuição de diagnósticos de doença de base nos 339 casos de ICS-CVC
– ICESP – 2015 a 2017

Diagnóstico de Doença de Base	Total N = 339	%
Leucemia	56	16,5
Neoplasia ano-retal	34	10,0
Neoplasia de intestino	33	9,7
Linfoma	33	9,7
Neoplasia de aparelho reprodutora feminino	21	6,2
Neoplasia sítio primário desconhecido	19	5,6
Neoplasia de aparelho reprodutor masculino	18	5,3
Mieloma Múltiplo	18	5,3
Neoplasia do pulmão	16	4,7
Neoplasia da bexiga	13	3,8
Neoplasia da mama	11	3,2
Neoplasia do fígado e vias biliares	10	2,9
Neoplasia do pâncreas	8	2,4
Neoplasia do esôfago	8	2,4
Neoplasia de cabeça, face e pescoço	7	2,1
Neoplasia do estômago	6	1,8
Neoplasia neuroendócrina	6	1,8
Neoplasia de pele e partes moles	5	1,5
Neoplasia do SNC	4	1,2
Neoplasia do rim	4	1,2
Neoplasia ossos/cartilagem, articulações e membros	3	0,9
Neoplasia de laringe	3	0,9
Neoplasia da faringe	2	0,6
Neoplasia do mediastino	1	0,3

SNC: Sistema Nervoso Central

Foram isolados em hemoculturas 450 microrganismos, sendo 305 (67,8%) nos pacientes com tumores sólidos e 145 (32,2%) nos pacientes com neoplasias hematológicas. No total, 223 (49,2%) eram BGN, 138 (30,5%) CGP e 92 (20,3%) fungos.

Os microrganismos mais isolados foram *K. pneumoniae*, *Candida* spp. e *Enterococcus* spp., tanto nos pacientes com tumores sólidos quanto nas neoplasias hematológicas (Tabela 6).

Duzentos e dois (44,8%) dos microrganismos isolados eram multirresistentes, sendo 138 (45,2%) em pacientes com tumores sólidos e 64 (44,1%) com neoplasias hematológicas (Tabela 6).

Os microrganismos mais frequentemente multirresistentes foram *A. baumannii* (97,1%), *K. pneumoniae* (79,8%) e *Enterococcus* spp. (75,0%).

Entre os pacientes com tumores sólidos, os microrganismos mais frequentemente multirresistentes foram *A. baumannii* (95,6%), *K. pneumoniae* (85,0%) e *Enterococcus* spp. (74,3%). Entre os pacientes com neoplasias hematológicas, os microrganismos mais frequentemente multirresistentes foram *A. baumannii* (100%), *Serratia marcescens* (100%) e *Enterococcus* spp. (76,5%) (Tabela 6).

Das 339 ICS-CVC, 98 (28,9%) eram polimicrobianas, com dois ou mais microrganismos, sendo 67 (68,4%) em pacientes com tumores sólidos e 31 (31,6%) em pacientes com neoplasias hematológicas.

Tabela 6 - Distribuição de microrganismos isolados em hemoculturas e multirresistência dos 339 casos de ICS-CVC – ICESP – 2015 a 2017

Microrganismos isolados	Total N = 450				Tumores Sólidos N = 305				Neoplasias Hematológicas N = 145				p
	N	%	MR	%	N	%	MR	%	N	%	MR	%	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	104	23,1	83	79,8	60,0	19,7	51,0	85,0	44,0	30,4	32,0	72,7	
<i>Candida</i> spp.	81	18,0	-/-	-/-	64	21,0	-/-	-/-	17	11,7	-/-	-/-	
<i>Enterococcus</i> spp.	56	12,5	42	75,0	39	12,8	29	74,3	17	11,7	13	76,5	
<i>Staphylococcus aureus</i>	44	9,8	20	45,5	37	12,2	18	48,6	7	4,8	2	28,6	0,02
<i>Acinetobacter baumannii</i>	34	7,6	33	97,1	23	7,6	22	95,6	11	7,6	11	100	
<i>Escherichia coli</i>	26	5,8	9	34,6	16	5,3	8	50,0	10	6,9	1	10,0	
<i>Pseudomonas</i> spp.	24	5,3	10	41,7	16	5,3	6	37,5	8	5,6	4	50,0	
SCN	20	4,4	0	0,0	15	5,0	0	0,0	5	3,4	0	0,0	
<i>Enterobacter</i> spp.	6	1,4	2	33,3	4	1,4	2	50,0	2	1,3	0	0,0	
<i>Fusarium</i> sp	7	1,6	-/-	-/-	2	0,7	-/-	-/-	5	3,4	-/-	-/-	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	7	1,6	0	0,0	6	2,0	0	0,0	1	0,6	0	0,0	
<i>Serratia marcescens</i>	6	1,4	2	33,3	5	1,6	1	20,0	1	0,6	1	100	
<i>Streptococcus grupo viridans</i>	6	1,4	0	0,0	3	0,9	0	0,0	3	2,0	0	0,0	
<i>Corynebacterium</i> spp.	4	0,9	0	0,0	3	0,9	0	0,0	1	0,6	0	0,0	
<i>Proteus mirabilis</i>	4	0,9	1	25,0	3	0,9	1	33,3	1	0,6	0	0,0	
<i>Morganella morganii</i>	3	0,7	0	0,0	3	0,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
<i>Streptococcus salivarius</i>	2	0,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	2,0	0	0,0	
<i>Trichosporom asahii</i>	2	0,4	-/-	-/-	0	0,0	-/-	-/-	2	2,0	-/-	-/-	
<i>Citrobacter</i> spp.	2	0,4	0	0,0	1	0,3	0	0,0	1	0,6	0	0,0	
<i>Ochrobactrum anthropi</i>	1	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,6	0	0,0	
<i>Aeromonas</i> spp.	1	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,6	0	0,0	
<i>Paenibacillus amyloiticus</i>	1	0,2	0	0,0	1	0,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
<i>Pichia ohmeri</i>	1	0,2	-/-	-/-	1	0,3	-/-	-/-	0	0,0	-/-	-/-	
<i>Providencia stuartii</i>	1	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,6	0	0,0	
<i>Achromobacter</i> sp	1	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,6	0	0,0	
<i>Rhodococcus</i> sp	1	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,6	0	0,0	
<i>Rothia mucilaginosa</i>	1	0,2	0	0,0	1	0,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
<i>Saprohaete capitata</i>	1	0,2	-/-	-/-	0	0,0	-/-	-/-	1	0,6	-/-	-/-	
<i>Lactobacillus casei</i>	1	0,2	0	0,0	1	0,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
<i>Leuconostoc</i> sp	1	0,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,6	0	0,0	
<i>Clostridium</i> spp.	1	0,2	0	0,0	1	0,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	

SCN: *Staphylococcus coagulase negativo*, MR: Multirresistente

Foi realizada análise estatística comparativa entre as duas populações, pacientes com tumores sólidos e neoplasias hematológicas, em relação a: proporção de grupos de microrganismos – fungos, BGN não fermentadores e BGN Enterobactérias, proporção de microrganismos multirresistentes e proporção de infecções polimicrobianas (Tabela 7).

Tabela 7 - Comparação dos grupos de microrganismos, multirresistência e infecções polimicrobianas entre pacientes com tumores sólidos e neoplasias hematológicas, dos 450 microrganismos isolados nos casos de ICS-CVC – ICESP – 2015 a 2017

Variável	Tumores Sólidos N = 305	Neoplasias Hematológicas N = 145	RR (IC 95%)	p
Fungos	67 (21,9%)	25 (17,2%)	0.94 (0.83-1.06)	0,34
BGN não fermentadores	45 (14,7%)	22 (15,1%)	1.00 (0.90.-1.12)	0,97
BGN Enterobactérias	92 (30,1%)	60 (41,3%)	1.36 (1.09-1.69)	0,003
Bactérias multirresistentes	138 (45,2%)	64 (44,1%)	1.01 (0.79-1.28)	0,97
Infecções polimicrobianas	67 (21,9%)	31 (21,3%)	0.98 (0.85-1.13)	0,8

Entre os casos, não havia pacientes submetidos a TCTH há menos de um ano.

Em relação à neutropenia, 82 (24,2%) pacientes apresentaram no diagnóstico da infecção, sendo 12 (5,2%) em pacientes com tumores sólidos e 70 (65,4%) em neoplasias hematológicas.

4.2 Características das Infecções de Corrente Sanguínea associada a Lesão de Barreira Mucosa (ICS-LBM)

Das 339 ICS-CVC que haviam sido notificadas, aplicando o critério de ICS-LBM, foram diagnosticados 51 episódios (15,0%) de ICS-LBM, em 50 pacientes. Seis casos (11,8%) ocorreram em pacientes com tumores sólidos, e 45 (88,2%) em pacientes com neoplasias hematológicas. Um paciente com neoplasia hematológica teve 3 episódios de ICS-LBM.

Quarenta e cinco (88,2%) das ICS-LBM ocorreram em pacientes com CVC de curta permanência, desses 6 (13,3%) eram em pacientes com tumores sólidos e 39 (86,7%) com neoplasias hematológicas. Com CVC de longa foram 6 (11,8%) casos, todos em pacientes com neoplasias hematológicas.

Das 51 ICS-LBM, 17 (33,3%) aconteceram na UTI, sendo 6 (35,3%) em pacientes com tumores sólidos e 11 (64,7%) com neoplasias hematológicas; e 34 ICS-LBM (66,7%) na unidade de internação da Hematologia, sendo 34 (100%) em pacientes com neoplasias hematológicas (Tabela 8).

Tabela 8 - Distribuição dos 51 casos de ICS-LBM conforme unidade de internação e tipo de neoplasia – ICESP – 2015 a 2017

Variável	Total N = 51		Tumores Sólidos N = 6		Neoplasias Hematológicas N = 45	
	N	%	N	%	N	%
UTI	17	33,3	6	35,3	11	64,7
UI Hematologia	34	66,7	0	0,0	34	100

UTI: Unidade de Terapia Intensiva, UI: Unidade de Internação

Entre os pacientes com ICS-LBM, 25 (50,0%) eram do sexo masculino (p 0.19). Entre os pacientes com tumores sólidos 5 (83,3%) eram do sexo masculino, e entre os pacientes com neoplasias hematológicas 20 (45,4%) (Tabela 9).

A média de idade foi de 46,5 anos, com variação de 22 a 69 anos, e a mediana de 58,5 anos. Na população com tumores sólidos a média foi de 59,6, mediana de 61 e variação entre 47-69. Nos pacientes com neoplasias hematológicas, a média de idade foi de 44,7, mediana de 58,5 e variação entre 22-66 anos (p 0.007) (Tabela 9).

Tabela 9 - Variáveis demográficas dos 50 pacientes com ICS-LBM identificadas – ICESP – 2015 a 2017

Variável	Total N = 50	Tumores Sólidos N = 6	Neoplasias Hematológicas N = 44	p
Sexo (M)	25 (50,0%)	5 (83,3%)	20 (45,4%)	0.19*
Idade (média)	46,5	59,6	44,7	0.007
Idade (mediana)	58,5	61	58,5	
Idade (máx.-mín.)	69-22	69-47	66-22	

M: Masculino, IC95% 0,05-1,91, RR 0,31

A distribuição dos diagnósticos oncológicos nos casos de ICS-LBM encontra-se na tabela 10.

Tabela 10 - Distribuição de diagnósticos de doença de base nos 51 casos de ICS-LBM identificados – ICESP – 2015 a 2017

Diagnóstico de Doença de Base	Total N = 51	%
Leucemia	35	68,5
Linfoma	9	17,6
Neoplasia ano-retal	2	3,9
Neoplasia do intestino	1	2,0
Neoplasia sítio primário desconhecido	1	2,0
Neoplasia de aparelho reprodutor masculino	1	2,0
Neoplasia do pulmão	1	2,0
Mieloma Múltiplo	1	2,0

Nas 51 ICS-LBM, foram isolados em hemoculturas 62 microrganismos, sendo 7 (11,3%) nos pacientes com tumores sólidos e 55 (88,7%) nos pacientes com neoplasias hematológicas. No total, 40 (64,5%) eram BGN, 15 (24,2%) CGP e 7 (11,3%) fungos.

Os microrganismos mais isolados foram *K. pneumoniae* (46,9%), *Enterococcus* spp. (16,1%), *E. coli* (12,9%) e *Candida* spp (11,3%). Na população com tumores sólidos os microrganismos mais isolados foram *Candida* spp. (42,9%), *K. pneumoniae* (28,6%) e *Enterococcus* spp. (28,6%), na população com neoplasias hematológicas os mais isolados foram *K. pneumoniae* (49,2%), *Enterococcus* spp. (14,5%) e *E. coli* (14,5%) (Tabela 11).

Trinta e um (50,0%) microrganismos isolados eram multirresistentes, sendo 4 (12,9%) em pacientes com tumores sólidos e 27 (87,1%) em pacientes com neoplasias hematológicas (Tabela 11).

Os microrganismos mais frequentemente multirresistentes foram *Enterococcus* spp. (80,0%), *K. pneumoniae* (75,9%) e *E. coli* (12,5%). Entre os pacientes com tumores sólidos, os microrganismos com mais multirresistência foram *Enterococcus* spp. (100%) e *K. pneumoniae* (100%). Entre os pacientes com neoplasias hematológicas, os microrganismos mais frequentemente multirresistentes foram *Enterococcus* spp. (75,0%), *K. pneumoniae* (74,1%) e *E. coli* (12,5%) (Tabela 11).

Entre as 51 ICS-LBM, 10 (19,6%) eram polimicrobianas, com dois ou mais microrganismos, sendo 1 (10,0%) em pacientes com tumores sólidos e 9 (90,0%) em pacientes com neoplasias hematológicas.

Tabela 11 - Distribuição de microrganismos isolados em hemoculturas das 51 ICS-LBM e multirresistência – ICESP – 2015 a 2017

Microrganismos isolados	Total N = 62				Tumores Sólidos N = 7				Neoplasias Hematológicas N = 55			
	N	%	MR	%	N	%	MR	%	N	%	MR	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	29	46,9	22	75,9	2	28,6	2	100	27	49,2	20	74,1
<i>Enterococcus</i> spp.	10	16,1	8	80,0	2	28,6	2	100	8	14,5	6	75,0
<i>Escherichia coli</i>	8	12,9	1	12,5	0	0,0	0	0,0	8	14,5	1	12,5
<i>Candida</i> spp.	7	11,3	- / -	- / -	3	42,8	- / -	- / -	4	7,3	- / -	- / -
<i>Streptococcus grupo viridans</i>	3	4,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	5,5	0	0,0
<i>Streptococcus salivarius</i>	2	3,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	3,6	0	0,0
<i>Citrobacter</i> spp.	1	1,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,8	0	0,0
<i>Enterobacter</i> spp.	1	1,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,8	0	0,0
<i>Providencia stuartii</i>	1	1,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,8	0	0,0

MR: Multirresistente

Foi realizada análise estatística comparativa entre as duas populações, pacientes com tumores sólidos e neoplasias hematológicas, em relação a: proporção de grupos de microrganismos – BGN Enterobactérias, proporção de microrganismos multirresistentes e proporção de infecções polimicrobianas (Tabela 12).

Tabela 12 - Comparação dos grupos de microrganismos, multirresistência e infecções polimicrobianas entre pacientes com tumores sólidos e neoplasias hematológicas, dos 51 microrganismos isolados nos casos de ICS-LBM – ICESP – 2015 a 2017

Variável	Tumores Sólidos N = 7	Neoplasias Hematológicas N = 55	RR (IC 95%)	p
BGN Enterobactérias	2 (28,5%)	38 (69,0%)	3.00 (1.37-6.59)	0,04
Bactérias multirresistentes	4 (57,1%)	27 (49,0%)	0.75 (0.23-2.44)	0,69
Infecções polimicrobianas	1 (14,2%)	9 (16,3%)	1.04 (0.71-1.53)	1,0

Entre os casos, não havia pacientes submetidos a TCTH há menos de um ano. Cinquenta e um (100%) dos casos tiveram neutropenia.

4.3 Características das Infecções de Corrente Sanguínea relacionada a Cateter Venoso Central (ICSRC)

Das 51 ICS-LBM, 10 (19,6%) puderam ser classificadas como ICSRC quando o critério específico foi aplicado. Todos os casos foram em pacientes com neoplasias hematológicas, e nenhum paciente teve mais de um episódio de ICSRC.

Entre os 10 episódios de ICSRC, 9 (90,0%) foram com CVC de curta permanência, e 1 (10,0%) com CVC de longa. Três (30,0%) dos 10 casos aconteceram na UTI, e 7 (70,0%) na unidade de internação da Hematologia.

Entre os pacientes com ICSRC, 5 (50,0%) eram homens. A média de idade foi de 48,4 anos, com variação de 26 a 65 anos, e a mediana de 59.

Os diagnósticos dos pacientes que tiveram ICSRC foram 9 (90,0%) Leucemias e 1 (10,0%) Linfoma.

Foram isolados em hemoculturas 11 microrganismos. No total, 9 (81,9%) eram BGN, 2 (18,1%) CGP e nenhum fungo.

Os microrganismos isolados foram *K. pneumoniae* (54,5%), *E. coli* (27,3%), *Enterococcus* spp. (9,1%) e *Streptococcus salivarius* (9,1%) (Tabela 13).

Cinco (45,5%) microrganismos isolados eram multirresistentes. Os microrganismos multirresistentes eram *Enterococcus* spp. (100%) e *K. pneumoniae* (66,7%) (Tabela 13).

Das 10 ICSRC, 1 (10,0%) era polimicrobiana com dois microrganismos isolados, *K. pneumoniae* e *S. salivarius*, ambos sensíveis.

Tabela 13 - Distribuição de microrganismos isolados em hemoculturas das 10 ICSRC identificadas e multirresistência – ICESP – 2015 a 2017

Microrganismos isolados	Neoplasias Hematológicas N = 11			
	Total	%	MR	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	54,5	4	66,7
<i>Escherichia coli</i>	3	27,3	0	0,0
<i>Enterococcus</i> spp.	1	9,1	1	100
<i>Streptococcus salivarius</i>	1	9,1	0	0,0

MR: Multirresistente

Entre os casos, não havia pacientes submetidos a TCTH há menos de um ano. Dez (100%) dos casos tiveram neutropenia.

Em relação aos critérios diagnósticos para ICSRC, 2 (20,0%) tiveram isolamento do microrganismo em ponta de cateter maior do que 15 UFC e o mesmo em punção periférica (critério 1 do diagnóstico), e 8 (80,0%) tiveram tempo de crescimento do microrganismo com variação de 6 a 15 horas mais rápido na amostra central do que na periférica (critério 2 do diagnóstico).

4.4 Taxas

As DI calculadas foram as seguintes: DI ICS-CVC sem considerar as ICS-LBM – 3,46; DI ICS-CVC considerando as ICS-LBM – 2,94; DI ICS-LBM – 0,52 e Proporção de ICSRC entre ICS-LBM – 19,6%. Entre os pacientes com

tumores sólidos: DI ICS-CVC sem considerar as ICS-LBM – 2,67; DI ICS-CVC considerando as ICS-LBM – 2,60; DI ICS-LBM – 0,07 e Proporção de ICSRC entre ICS-LBM – 0%. Nos pacientes com neoplasias hematológicas: eram DI ICS-CVC sem considerar as ICS-LBM – 9,61; DI ICS-CVC considerando as ICS-LBM – 5,57; DI ICS-LBM – 4,04 e Proporção de ICSRC entre ICS-LBM – 22,2% (Tabela 14).

Tabela 14 - Taxas de densidade de incidência de ICS-CVC e de ICS-LBM – ICESP – 2015 a 2017

DI	Total N = 339	Tumores Sólidos N = 232	Neoplasias Hematológicas N = 107
DI ICS-CVC sem considerar critério ICS-LBM	3,46	2,67	9,61
DI ICS-CVC considerando critério ICS-LBM	2,94	2,60	5,57
DI ICS-LBM	0,52	0,07	4,04
Proporção ICSRC entre as ICS-LBM	19,6%	0,0	22,2%

DI: Densidade de Incidência

As DI calculadas exclusivamente nos pacientes em UTI foram: DI ICS-CVC sem considerar as ICS-LBM – 3,28; DI ICS-CVC considerando as ICS-LBM – 2,97; DI ICS-LBM – 0,31 e Proporção de ICSRC entre ICS-LBM – 17,6%. Entre os pacientes com tumores sólidos: DI ICS-CVC sem considerar as ICS-LBM – 2,47; DI ICS-CVC considerando as ICS-LBM – 2,35; DI ICS-LBM – 0,11 e Proporção de ICSRC entre ICS-LBM – 0%. Nos pacientes com neoplasias hematológicas: eram DI ICS-CVC sem considerar as ICS-LBM – 34,31; DI ICS-

CVC considerando as ICS-LBM – 26,37; DI ICS-LBM – 7,84 e Proporção de ICSRC entre ICS-LBM – 27,2% (Tabela 15).

As DI foram também calculadas exclusivamente nos pacientes das unidades de internação, sendo: DI ICS-CVC sem considerar as ICS-LBM – 3,69; DI ICS-CVC considerando as ICS-LBM – 2,90; DI ICS-LBM – 0,79 e Proporção de ICSRC entre ICS-LBM – 20,5%. Entre os pacientes com tumores sólidos: DI ICS-CVC sem considerar as ICS-LBM – 2,99; DI ICS-CVC considerando as ICS-LBM – 2,99; DI ICS-LBM – 0,0 e Proporção de ICSRC entre ICS-LBM – 0%. Nos pacientes com neoplasias hematológicas: eram DI ICS-CVC sem considerar as ICS-LBM – 6,07; DI ICS-CVC considerando as ICS-LBM – 2,57; DI ICS-LBM – 3,50 e Proporção de ICSRC entre ICS-LBM – 20,5% (Tabela 15).

Tabela 15 - Taxas de densidade de incidência de ICS-CVC e de ICS-LBM entre os pacientes da UTI e Unidade de Internação – ICESP – 2015 a 2017

DI	Total		Tumores Sólidos		Neoplasias Hematológicas	
	UTI N = 180	UI N = 159	UTI N = 132	UI N = 100	UTI N = 48	UI N = 59
DI ICS-CVC sem considerar critério ICS-LBM	3,28	3,69	2,47	2,99	34,21	6,07
DI ICS-CVC considerando critério ICS-LBM	2,97	2,90	2,35	2,99	26,37	2,57
DI ICS-LBM	0,31	0,79	0,11	0,00	7,84	3,50
Proporção ICSRC entre as ICS-LBM	17,6%	20,5%	0,0%	0,0%	27,2%	20,5%

DI: Densidade de Incidência, UTI: Unidade de Terapia Intensiva, UI: Unidade de Internação

5 DISCUSSÃO

Nesse estudo, foi avaliada a interferência da utilização do critério de ICS-LBM na DI de ICS-CVC em pacientes com tumores sólidos e com neoplasias hematológicas, em unidades de internação e em UTI, e a proporção de casos de ICSRC entre as classificadas como ICS-LBM, em um hospital público do Estado de São Paulo.

O número de CVC-dia encontrado no período avaliado foi maior em pacientes com tumores sólidos do que em pacientes com neoplasias hematológicas, o que ocorreu devido ao maior número de leitos destinados à essa população na instituição. Além disso, o uso de CVC para terapêutica nas unidades de internação é prática frequente no instituto, aumentando o número de invasões neste grupo de pacientes.

Essa prática não tem sido encontrada apenas no instituto onde a pesquisa foi realizada. Um estudo australiano, publicado em 2019, também demonstrou que o CVC está sendo cada vez mais utilizado fora da UTI, e que seu uso em unidades de internação tem sido uma constante preocupação.⁸²

Além de rotina diferenciada da UTI, nas unidades de internação pode haver escassez de conhecimento pelos profissionais no cuidado diário com o dispositivo invasivo, aumentando o risco para ICS-CVC. Nos EUA, é estimado que 250.000 ICS-CVC ocorram nos hospitais, porém apenas 80.000 ocorrem em UTI.⁸²

Entretanto, em nosso estudo, a maioria das ICS-CVC ocorreu realmente na UTI, seguido pelas unidades de internação da Hematologia, Oncologia Clínica e Oncologia Cirúrgica. Além da UTI ter número menor de leitos, quando comparada à Oncologia Clínica e Cirúrgica, a complexidade dos pacientes ali atendidos é dessemelhante. Geralmente estão em maior uso de antibióticos, são mais frequentemente colonizados por bactéria MR, em pós-operatórios de cirurgias complexas e são mais invadidos. É comum um paciente apresentar mais de um CVC, um para Hemodiálise e outro para suporte intensivo.

Na UTI do ICESP, está implantado o *bundle* de passagem e de cuidados diários com o CVC, no entanto, de acordo com alguns estudos americanos o *bundle* só é efetivo na prevenção de ICS-CVC se a adesão for de no mínimo 95% às medidas estabelecidas.^{30,83}

A segunda unidade a ter mais casos foi a unidade de internação da Hematologia, a menor unidade, se comparada à Oncologia Clínica e Cirúrgica. Sabe-se que o perfil de pacientes atendidos na Hematologia é completamente diferente do restante do instituto. São pacientes expostos a medidas terapêuticas mais agressivas, resultando em neutropenia prolongada e maior tempo de internação para resolução de complicações e terapia.^{38,84} Pouco mais de 60,0% das ICS-CVC foram em pacientes com tumores sólidos, uma vez que são os mais atendidos na instituição.

Dezessete pacientes tiveram episódios repetidos de ICS-CVC, correspondendo a um total de 39 episódios. O tempo de internação, no ICESP, ao qual esses indivíduos ficam submetidos ao tratamento da doença de base é prolongado, e quando complicações e questões sociais surgem, o período é ainda mais extenso, aumentando o risco de infecção. Um estudo brasileiro de

2007 ressaltou que o risco de IRAS é diretamente proporcional ao tempo de internação.⁸⁵ Uma pesquisa relatou que pacientes que tiveram ICS haviam recebido quimioterapia com mais frequência durante a mesma internação ou nas duas semanas anteriores, e o tempo de permanência pode ter contribuído para o maior risco.⁶⁶

Oitenta e seis por cento das ICS-CVC foram em CVC de curta permanência. Esse dispositivo é mais utilizado na prática clínica durante o período de internação. Na alta hospitalar, diante da necessidade de quimioterapia, o CVC de longa permanência é inserido. Ao retornar para uma nova internação, o CVC de longa é preservado e, se necessária terapêutica em via central, é tentado um dispositivo de curta permanência. Na literatura, entre 10 e 20% dos CVC de longa permanência infectam em pacientes que recebem quimioterapia.⁸⁶

A média de idade foi menor nos pacientes com neoplasias hematológicas, em comparação aos pacientes com tumores sólidos. Em geral, as neoplasias hematológicas ocorrem em indivíduos em idade menos avançada em relação a tumores sólidos.

Em nossa pesquisa identificamos que os diagnósticos de doenças de base mais comuns entre os casos de ICS-CVC foram Leucemia, Neoplasia ano-retal, Neoplasia de intestino e Linfoma. Os ciclos contínuos de quimioterapia e neutropenia prolongada profunda são frequentes nos pacientes com Leucemia, um fator de risco para ICS-CVC.⁸⁷ Os diagnósticos menos comuns foram Neoplasia de faringe e de mediastino.

A maioria das ICS era monomicrobiana. Os BGN foram encontrados em 49,2% das ICS-CVC, e 64,2% dos microrganismos eram intestinais. Os CGP corresponderam a 30,5% dos agentes isolados, e o restante foi infecção fúngica.

Os agentes mais isolados nessa pesquisa foram *K. pneumoniae*, *Candida* spp. e *Enterococcus* spp., tanto na população com tumores sólidos quanto nos pacientes com neoplasias hematológicas.

Um estudo publicado em 2017, realizado na Costa Rica com pacientes oncológicos, concluiu que os agentes BGN foram os mais isolados em 78% dos episódios de ICS, com os principais agentes *K. pneumoniae*, *E. coli* e *P. aeruginosa*.⁸⁸

Entretanto, diferentemente do encontrado nessa pesquisa, um estudo que analisou os dados de ICS-CVC em pacientes oncológicos dos EUA, reportados ao NHSN entre 2009 e 2012, publicado em 2017, concluiu que 90,1% das infecções também eram monomicrobianas, porém 57,5% foram causadas por Gram-positivo. O agente mais comum isolado foi o SCN.⁸⁹

Os estudos atuais diferem entre si devido à epidemiologia local.⁴⁶ Chaftari et al, em 2018, revisaram as ICS-CVC em pacientes oncológicos dos anos de 2013 e 2014 e perceberam uma grande mudança epidemiológica e etiológica dos últimos 20 anos em pacientes oncológicos, demonstrando uma equivalência entre ambas, porém predominando os BGN.⁹⁰

A proporção de Enterobactérias foi significativamente maior entre os pacientes com neoplasias hematológicas. Um estudo americano de 2016 ressalta que os pacientes com neoplasias hematológicas e os submetidos a TCTH estão mais propensos a terem infecções por Enterobactérias, devido ao tempo de internação prolongado.⁹¹

Quase a metade das ICS-CVC foi causada por microrganismos multirresistentes, e esse dado foi semelhante entre as duas populações, pacientes com tumores sólidos e com neoplasias hematológicas. De acordo com

See et al, em 2016, nos últimos 10 a 15 anos, o cenário de resistência antimicrobiana mudou substancialmente. O *S. aureus* resistente à meticilina emergiu como patógeno significativo na comunidade, e os BGN resistentes aos carbapenêmicos e produtores de ESBL são cada vez mais identificados.⁸⁹

Os microrganismos mais frequentemente multirresistentes foram *A. baumannii* (97,1%), *K. pneumoniae* (79,8%) e *Enterococcus* spp. (75,0%). Além desses, na população com neoplasias hematológicas, a *S. marcescens*.

Os BGN multiresistentes têm sido um problema em nosso país, inclusive em pacientes oncológicos e na instituição onde essa pesquisa foi realizada. Freire et al, em 2015, concluíram que no ICESP, em 4 anos de pesquisa, a KPC foi responsável por 31,3% das ITU e 28,9% das ICS, e representou importante fator de risco para mortalidade nos pacientes oncológicos.⁴⁸ Em 2016, no mesmo instituto, Freire et al, relataram a incidência de *A. baumannii* multiresistente, sendo 71,7% dos episódios em ICS-CVC, com 38% dos casos em pacientes com neoplasias hematológicas e 23,9% durante a neutropenia.⁴⁷

Diferentemente desses estudos, See et al obtiveram que entre os anos de 2009 e 2012 entre as ICS-CVC na população oncológica, houve uma incidência importante de *E. coli* multiresistente, porém *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa* tiveram menores taxas de resistência.⁸⁹

Entre nossos casos, não havia pacientes submetidos a TCTH há menos de um ano, pois a instituição não oferece esse serviço e não é referenciada no atendimento.

A neutropenia esteve presente em 24,2% das ICS-CVC, e a maior parte foi nos pacientes com neoplasias hematológicas. Madabhavi et al, em 2018, relataram em seu estudo que a neutropenia é um fator de risco independente

para ICS-CVC, e diante da gravidade do quadro os pacientes com neoplasias hematológicas têm maior risco de desenvolvimento de ICS-CVC do que pacientes com tumores sólidos.⁹²

Quando utilizado o critério de ICS-LBM nas ICS-CVC, obtivemos que 15% foram classificadas como ICS-LBM, teoricamente retirando a relação da passagem ou da manipulação do CVC com a infecção, e sugerindo a necessidade de ação local para prevenção de ICS-LBM.

São poucos estudos na literatura revisando os casos de ICS-CVC para aplicar o critério de ICS-LBM, porém, um estudo japonês que reviu 44 ICS-CVC em pacientes oncológicos, obteve que 20 (45,5%) eram ICS-LBM.⁶³ Outros estudos evidenciaram que 36%, 51% e até 71%, em uma amostra pequena, das ICS-CVC foram classificadas como ICS-LBM.^{69,67,57}

A maior parte dos casos foi diagnosticada na unidade de internação da Hematologia, unidade que abriga os pacientes com neoplasias hematológicas, seguido pela UTI. Oitenta e oito por cento das ICS-LBM foram nos pacientes com neoplasias hematológicas. Este dado é semelhante a um estudo mexicano publicado em 2018, que objetivava avaliar as características clínicas e fatores de risco associados à mortalidade em pacientes oncológicos que tiveram ICS. Em seus resultados, perceberam que as ICS-CVC foram mais frequentes em pacientes com tumores sólidos, enquanto que os pacientes com neoplasias hematológicas tiveram mais ICS-LBM (38,6%), sendo que 47% tiveram neutropenia grave.⁴⁶

Em nossa pesquisa não havia pacientes submetidos a TCTH, e todos os episódios de ICS-LBM foram determinados pelos agentes intestinais e por todos terem tido neutropenia.

Um estudo identificou que a neutropenia foi uma importante condição para o diagnóstico de ICS-LBM, presente em 94,0% das infecções. Apenas seis por cento dos pacientes tinham histórico de TCTH havia menos de um ano.⁵⁷

A mucosite, ocasionada pelo uso de radioterapia e quimioterapia, e a ocorrência de neutropenia, propiciam a translocação bacteriana, devido a quebra da barreira epitelial. Isso predispõe a um aumento da permeabilidade intestinal, o que permite passagem de substâncias, antígenos e bactérias luminiais.^{53,55}

A população com neoplasia hematológica está mais suscetível a esses eventos, uma vez que utiliza mais esquemas terapêuticos agressivos e sofre prolongados períodos de neutropenia.³⁸

Os diagnósticos de base mais comuns entre os pacientes com ICS-LBM foram Leucemia e Linfoma e, entre os pacientes com tumores sólidos, Neoplasia ano-retal. Esse último diagnóstico foi um dos mais encontrados, uma vez que a translocação bacteriana é decorrente de grandes distúrbios gastrointestinais, como lesões isquêmicas e doenças inflamatórias intestinais.⁵⁵

Dos microrganismos isolados nas ICS-LBM, 64,5% eram BGN. O dado é semelhante a um estudo americano que revisou 17.217 episódios de ICS-CVC para aplicar a definição de ICS-LBM, e concluiu que 70,0% dos isolados destas eram BGN.⁶³ A maioria das bactérias translocadas são BGN.⁵⁵

Os microrganismos mais isolados foram *K. pneumoniae*, *Enterococcus* spp., *E. coli* e *Candida* spp. tanto na população com tumores sólidos quanto nos pacientes com neoplasias hematológicas.

O resultado desse estudo foi parecido a outro publicado em 2013, onde os principais agentes intestinais isolados nas ICS-LBM foram *E. faecium* (16,0%), *E. coli* (14,9%) e espécies de *Klebsiella* e *Streptococcus* grupo viridans (7,4% cada).⁶¹

Candida spp. também foi um agente frequente das ICS-LBM. Um estudo americano de revisão de ICS-LBM, discorre a incidência da *Candida* spp. ser decorrente de recomendações recentes de profilaxias anti-fúngicas.⁶¹ Os mecanismos que permitem a translocação da *Candida* spp. ainda não são completamente claros, mas também podem ocorrer de forma gradual, com formação de hifas, invasão, dano epitelial e perda de integridade epitelial, como mencionado no estudo de Allert et al, de 2018.⁹³

Metade dos microrganismos nas ICS-LBM eram multirresistentes. Os microrganismos mais frequentemente multirresistentes, nas duas populações avaliadas, foram *Enterococcus* spp., *K. pneumoniae* e *E. coli*. Entre os recentes estudos de ICS-LBM não há relatos de agentes multirresistentes para comparação.

Quase 20,0% das ICS-LBM eram polimicrobianas, com dois ou mais microrganismos, com maior predomínio nos pacientes com neoplasias hematológicas. Esse dado foi acima ao de Epstein et al, de 2016, que realizaram a classificação das ICS-LBM e foram isolados 1.415 agentes, sendo 8,2% das infecções polimicrobianas.⁶³

A DI de ICS-CVC reduziu em 15,02% quando retiradas as ICS-LBM, pouco abaixo dos dados de literatura, que relatam redução de 38% e 46% em pacientes oncológicos adultos.^{63,62} Entretanto, quando estratificamos a população atendida na instituição temos redução de 2,62% na população com tumores sólidos e 42,03% nas neoplasias hematológicas, deixando teoricamente a DI de ICS-CVC livre do que realmente não seria decorrente de cuidados com o CVC. See et al, no ano de 2014, encontraram redução entre os oncológicos pediátricos em 48,2%, e oncológicos adultos em 45,8%.⁶²

Portanto, o uso do critério de ICS-LBM impactou significativamente a DI de ICS-CVC nos pacientes com neoplasias hematológicas, porém não naqueles com tumores sólidos. Diante dos resultados dessa pesquisa, os esforços para aplicação do critério de ICS-LBM devem ser voltados para a população com neoplasias hematológicas, onde efetivamente podem impactar no planejamento de medidas de prevenção e controle.

Na UTI, a DI de ICS-CVC reduziu em 9,45% quando retiradas as ICS-LBM. A redução foi de 4,45% na população com tumores sólidos, e 22,9% nas neoplasias hematológicas. Um estudo encontrou redução de 30% na DI de ICS-CVC entre os pacientes oncológicos adultos atendidos na UTI.⁶² Entre os pacientes da UTI, houve redução ao retirar as ICS-LBM da DI de ICS-CVC, porém em menor porcentagem quando comparado ao total da instituição. Este achado está provavelmente relacionado ao maior risco de complicações relacionadas ao CVC nos pacientes em UTI, pela maior manipulação do dispositivo. Entretanto, mesmo com um impacto de redução menor, ainda vale a pena aplicar o critério nos pacientes com neoplasias hematológicas presentes nessa unidade.

Nas unidades de internação, a DI de ICS-CVC reduziu em 21,40% quando retiradas as ICS-LBM, com nenhuma redução na população com tumores sólidos e 57,6% nas neoplasias hematológicas. Nos pacientes com neoplasias hematológicas a redução da DI ICS-CVC foi ainda maior, e reforça a potencial utilidade de utilizar o critério de ICS-LBM.

O impacto do uso de critério de ICS-LBM nos pacientes com neoplasias hematológicas, portanto, se manteve, independentemente da unidade de internação ou terapia intensiva.

Apesar do interesse em se aplicar os critérios de LBM, com a finalidade de melhor dirigir as medidas de prevenção e controle das infecções, e de nossos achados reforçarem a importância em pacientes com neoplasias hematológicas, deve-se ter cautela para não retirar totalmente o CVC do foco de atenção.⁶⁹

Ao utilizar o critério de ICS-LBM, nos questionamos se realmente o CVC não era o foco da infecção, uma vez que o critério utilizado é basicamente epidemiológico. Kamboj et al, em 2014, revisaram 32 episódios de ICS-CVC, em pacientes oncológicos e com histórico de TCTH, e encontraram que 50% eram ICS-LBM. Dos casos analisados, obtiveram que 82% das infecções foram causadas por translocação bacteriana, mas 18% destas eram realmente ICSRC, ou seja, o CVC era o foco da infecção.⁵⁹

Analisando casos de ICS-CVC em pacientes oncológicos, Chaftari et al, em 2016, concluíram que 47,0% eram ICSRC e 42,0% eram ICS-LBM. De acordo com esse estudo, o critério de ICS-CVC pode subestimar que o CVC seja o foco de infecção se a definição de ICSRC não for aplicada, e que se fossem excluídas as ICS-LBM, teriam sido perdidos 16% das ICSRC.⁷⁴

Em 2014, Shelburne et al, após concluírem que 33% das ICS-LBM são ICSRC, em seus pacientes oncológicos, discutem que a definição de ICS-CVC é excessivamente ampla, classificando como ICS-LBM muitos pacientes que na verdade têm ICSRC.⁷³

Diante disso, optamos por rever as ICS-LBM, aplicando nessas o critério de ICSRC.

Em nossa pesquisa, obtivemos que entre as ICS-LBM 19,6% preenchem critérios para ICSRC. A grande maioria dessas infecções foi definida pelo crescimento do microrganismo ser mais rápido na amostra central do que

periférica, e apenas 20,0% tiveram isolado o agente em ponta de CVC maior do que 15 UFC. Dado semelhante foi encontrado em um estudo que comparou as definições de ICS-CVC e ICSRC em pacientes oncológicos e também avaliou o desempenho da definição de ICS-LBM. Identificaram que uma pequena parte das ICSRC tinham o agente isolado em ponta de CVC com mais de 15 UFC.⁷¹

Identificamos na população total do nosso estudo, que a proporção de casos de ICSRC entre as ICS-LBM foi de 19,61%, sendo de 17,65% entre os pacientes da UTI e 20,59% entre os pacientes das unidades de internação, demonstrando a chance de erro ao utilizar o critério de ICS-LBM, por serem infecções de real foco do CVC.

O ideal, portanto, seria que, ao ser instituída a DI ICS-LBM, fosse também aplicado o critério de ICSRC. Infelizmente, para sua aplicação na prática clínica em nosso meio, ainda há necessidade de disseminação dos testes microbiológicos automatizados.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, seu caráter retrospectivo, com possibilidade de vies de observação. Adicionalmente, a instituição tem uma proporção de leitos destinado a pacientes com tumores sólidos muito maior do que a maioria dos hospitais oncológicos, podendo limitar a extrapolação dos dados encontrados. Devido às características do hospital, não foram incluídos pacientes submetidos a TCTH, restringindo os casos definidos como ICS-LBM ao critério de neutropenia.

Por outro lado, até onde temos conhecimento, este é o primeiro estudo brasileiro a pesquisar ICS-LBM, comparando pacientes com tumores sólidos e com neoplasias hematológicas, além de utilizar o critério de ICSRC para confirmar a relação da infecção com o dispositivo invasivo. Nossos resultados

trazem significativa contribuição científica e para a atividade assistencial aos pacientes oncológicos. A metodologia utilizada e os dados encontrados, e a ação propositiva de realização de DI de ICS-CVC, ICS-LBM e ICSRC, ainda que aumentam a complexidade da vigilância, definem mais especificamente os fatores associados às infecções e podem ajudar a aumentar a credibilidade da equipe e confirmar a eficácia de seus esforços.⁶⁴

6 CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo demonstram que, em pacientes com neoplasias hematológicas, a utilização do critério de ICS-LBM reduz significativamente a DI de ICS-CVC, tanto naqueles internados nas unidades de internação quanto na UTI. Não houve impacto do uso do critério nos indivíduos com tumores sólidos. A quantificação do impacto da remoção de ICS-LBM dos dados do ICS-CVC é necessária para permitir uma interpretação precisa das tendências e direcionar com mais precisão as medidas preventivas, além do cuidado com o CVC.

Por outro lado, significativa proporção dos casos classificados como ICS-LBM eram, na verdade, ICSRC. O uso dos critérios combinados pode medir os riscos associados com maior acurácia e, conseqüentemente, melhor orientar as medidas de prevenção e controle.

7 ANEXOS

ANEXO A – Instrumento de coleta de dados – Total de IRAS, IRAS em Tumores Sólidos e em Neoplasias Hematológicas

TOTAL IRAS ENTRE PACIENTES	2015	2016	2017	Total
Nº ICS-CVC sem ICS-LBM				
Nº ICS-CVC com ICS-LBM				
Nº ICS-LBM				
Nº ICSRC				
Nº CVC-dia				
Nº ICS-CVC sem ICS-LBM/1.000 CVC-dia				
Nº ICS-CVC com ICS-LBM/1.000 CVC-dia				
Nº ICS-LBM/1.000 CVC-dia				
Nº ICSRC/Nº ICS-LBM				
IRAS EM TUMORES SÓLIDOS	2015	2016	2017	Total
Nº ICS-CVC sem ICS-LBM				
Nº ICS-CVC com ICS-LBM				
Nº ICS-LBM				
Nº ICSRC				
Nº CVC-dia				
Nº ICS-CVC sem ICS-LBM/1.000 CVC-dia				
Nº ICS-CVC com ICS-LBM/1.000 CVC-dia				
Nº ICS-LBM/1.000 CVC-dia				
Nº ICSRC/Nº ICS-LBM				
IRAS EM NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS	2015	2016	2017	Total
Nº ICS-CVC sem ICS-LBM				
Nº ICS-CVC com ICS-LBM				
Nº ICS-LBM				
Nº ICSRC				
Nº CVC-dia				
Nº ICS-CVC sem ICS-LBM/1.000 CVC-dia				
Nº ICS-CVC com ICS-LBM/1.000 CVC-dia				
Nº ICS-LBM/1.000 CVC-dia				
Nº ICSRC/Nº ICS-LBM				

ANEXO D – Aprovação Plataforma Brasil

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Impacto das Infecções da Corrente Sanguínea Associadas a Lesão da Barreira Mucosa em Pacientes Oncológicos e Onco-hematológicos

Pesquisador: Edson Abdala

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 61400616.9.0000.0065

Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.818.282

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo retrospectivo onde serão avaliados os prontuários dos pacientes onco hematológicos entre 2014-2015 do ICESP serão analisados para a presença de infecção da corrente sanguínea e presença de lesões de barreira da mucosa.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a interferência das lesões de barreira mucosa nos resultados de medidas de prevenção e controle de Infecção da Corrente Sanguínea associada a Cateter venoso central em pacientes oncológicos e onco-hematológicos

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

risco mínimo. apenas coleta de dados de prontuário.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

pesquisa será usada em tese de mestrado

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

o pesquisador solicita dispensa do TCLE por coleta de dados retrospectivo.
solicitação aceita

Recomendações:

nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

nenhuma pendencia

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_778704.pdf	26/10/2016 16:30:05		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	26/10/2016 16:28:03	Edson Abdala	Aceito
Outros	Aprovacao_do_nucleo_de_pesquisa.pdf	26/10/2016 15:59:26	Edson Abdala	Aceito
Outros	Cadastro_online.pdf	26/10/2016 15:55:17	Edson Abdala	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_11082016.doc	26/10/2016 15:52:38	Edson Abdala	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_da_Plataforma.pdf	26/10/2016 15:51:27	Edson Abdala	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 08 de Novembro de 2016

Assinado por:

**Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
(Coordenador)**

8 REFERÊNCIAS

1. Tarpatzi A, Avlami A, Papaparaskevas J, Daikos GL, Stefanou I, Katsandri A, et al. Incidence and risk factors for Central Vascular Catheter-related Bloodstream Infections in a tertiary care hospital. *New Microbiol.* 2012; 35: 429-437.
2. Safdar N, O'Horo JC, Ghufran A, Bearden A, Didier ME, Chateau D, et al. Chlorhexidine-impregnated dressing for prevention of Catheter-related bloodstream Infection: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2014; 42 (7): 1703-1713.
3. ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasil. Ministério da Saúde. Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Medidas de Prevenção de Infecção de Corrente Sanguínea. 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3507912/Caderno+4+-+Medidas+de+Preven%C3%A7%C3%A3o+de+Infec%C3%A7%C3%A3o+Relacionada+%C3%A0+Assist%C3%Aancia+%C3%A0+Sa%C3%BAde/a3f23dfb-2c54-4e64-881c-fccf9220c373>
4. Broadhurst D, Moureau N, Ullman AJ. Management of Central Venous Access device-associated skin impairment: An Evidence-Based Algorithm. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2017; 44 (3): 211-220.
5. Comerlato PH, Rebelatto TF, Almeida FAS, Klein LB, Boniatti MM, Schaan BD, et al. Complications of Central Venous Catheter insertion in a teaching Hospital. *Rev Assoc Med Bras.* 2017; 63 (7).
6. Karpanen TJ, Casey AL, Whitehouse T, Nightingale P, Das I, Elliott TSJ. Clinical evaluation of a chlorhexidine intravascular catheter gel dressing on short-term Central Venous Catheter. *Am J Infec Control.* 2016; 44: 54-60.
7. Veenstra DL, Saint S, Saha S, Lumley T, Sullivan SD. Efficacy of Antiseptic-impregnated Central Venous Catheters in preventing Catheter-related Bloodstream Infections: a meta-analysis. *JAMA.* 1999; 281 (3): 261-267.

8. Melo DS, Souza ACS, Tipple AFV, Neves ZCP, Pereira MS. Compreensão sobre precauções padrão pelos Enfermeiros de um hospital público de Goiânia-GO. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2006; 14 (5).
9. ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasil. Ministério da Saúde. Infecção da Corrente Sanguínea: orientações para prevenção de Infecção Primária de Corrente Sanguínea 2010. Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/images/documentos/manuais/prevencaoInfeccaoCorrente.pdf>
10. ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasil. Ministério da Saúde. Corrente sanguínea: Critérios nacionais de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde 2009. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosade/manuais/correntesanguinea.pdf>
11. Iordanou S, Middlenton N, Papathanassoglou E, Raftopoulos V. Surveillance of device associated infections and mortality in a major intensive care unit in the Republic of Cyprus. *BMC Infect Dis*. 2017; 17: 607.
12. CVE Centro de Vigilância Epidemiológica. São Paulo. Sistema de Vigilância das Infecções Hospitalares do Estado de São Paulo dados 2015. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/infeccao-hospitalar/aulas/ih18_apresentacao_dados2017.pdf
13. Al-Hasan MN, Juhn YJ, Bang DW, Yang HJ, Baddour LM. External validation of Bloodstream Infection mortality risk score in a population-based cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20 (9): 886-891.
14. Raad I, Chaftari AM. Advances in prevention management of Central-line associated Bloodstream Infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2014; 59 (S5): S340-3.
15. Salomão R, Rosenthal VD, Grimberg G, Nouer S, Blecher S, Buchner-Ferreira S, et al. Device-associated infection rates in intensive care units of Brazilian hospitals: findings of the International Nosocomial. *Rev Panam Salud Públ*. 2008; 24(3).
16. APECIH Associação Paulista de Estudos e Controle de Infecção Hospitalar. Infecção associada ao uso de cateteres vasculares. 3ª ed. São Paulo; 2005.
17. CDC Centers for Disease Control and Prevention. Device-associated Module. Bloodstream Infection Event (Central line-associated Bloodstream Infection and Non-central line-associated Bloodstream Infection) 2016. Disponível em: <https://network6.esrd.ipro.org/wp-content/uploads/sites/4/2017/05/Hospital-BSI-reporting.pdf>

18. ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasil. Ministério da Saúde. Critérios diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Critério diagnóstico de Infecção Primária da Corrente Sanguínea 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Crit%C3%A9rios+Diagn%C3%B3sticos+de+IRAS++2+Ed/b9cd1e23-427b-496f-b91a-bbdae23e63>
19. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infec Control*. 2011; 39: S1-34.
20. CVE Centro de Vigilância Epidemiológica. São Paulo. Sistema de Vigilância das Infecções Hospitalares do Estado de São Paulo dados 2017. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/infeccao-hospitalar/aulas/ih18_apresentacao_dados2017.pdf
21. Bos MEM, Smeets LS, Dumay I, Jonge E. Bloodstream infections in patients with or without cancer in a large community hospital. *Infection*. 2013; 41: 949-958.
22. Ibrahim KY, Pierrotti LC, Freire MP, Gutierrez PP, Duarte LP, Belleso M, et al. Health care-associated infections in hematology-oncology patients with neutropenia: a method of surveillance. *Am J Infec Control*. 2013; 41 (11): 1131-3.
23. Angilieri DB. *Avaliação de infecção de corrente sanguínea associada ao cateter venoso central em unidades de terapia intensiva* [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2007.
24. Niwa T, Watanabe T, Goto T, Ohta H, Nakayama A, Suzuki K, et al. Daily review of antimicrobial use facilitates the early optimization of antimicrobial therapy and improves clinical outcomes of patients with Bloodstream Infections. *Biol Pharm Bull*. 2016.
25. Lorente L, Martín MM, Vidal P, Rebollo S, Ostabal MI, Solé-Violán J, et al. Should central venous catheter be systematically removed in patients with suspected catheter related infection? *Crit Care* 2014; 18 (5): 564.
26. Freire MP, Pierrotti LC, Zerati AE, Benites L, da Motta-Leal Filho JM, Ibrahim KY, et al. Role of Lock Therapy for Long-Term Catheter-Related Infections by Multidrug-Resistant Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62 (9).

27. Durnás B, Watek M, Wollny T, Niemirowicz K, Marzec M, Bucki R, et al. Utility of blood procalcitonin concentration in the management of câncer patients with infections. *Onco Targets Ther.* 2016; 9: 469-475.
28. Esposito MR, Guillari A, Angelito IF. Knowledge, attitudes, and practice on the prevention of central line-associated bloodstream infections among nurses in oncological care: A cross-sectional study in an area of southern Italy. *Plos One.* 2017; 12 (6).
29. CVE Centro de Vigilância Epidemiológica. São Paulo. Projeto Estadual de Redução de Infecção de Corrente Sanguínea (ICS) Associada a Cateter Venoso Central (CVC) em UTI – 5º Reunião: Resultados 2011. Disponível em: http://saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/infeccao-hospitalar/projetoics/ih13_resultados_projeto_ics.pdf
30. Furuya EY, Dick AW, Herzig CT, Pogorzelska-Maziarz M, Larson EL, Stone PW. Central Line-Associated Bloodstream Infection Reduction and Bundle Compliance in Intensive Care Units: A National Study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016; 37(7): 805-10.
31. ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasil. Ministério da Saúde. Higienização das Mãos em Serviços de Saúde 2007. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/higienizacao_maos/manual_integra.pdf
32. Siqueira GLG, Hueb W, Contreira R, Nogueira MA, Cancio DM, Caffaro RA. Catheter-associated bloodstream infections (CA-BSI) in wards: a prospective comparative study between subclavian and jugular access. *J Vasc Bras.* 2011; 10 (3).
33. Silva ASB, Zanetti ML. Curativo para fixação de cateter intravenoso periférico: revisão integrativa da literatura. *Rev Bras Enferm.* 2004; 57(2): 233-6.
34. O'Neil C, Ball K, Wood H, McMullen K, Kremer P, Jafarzadeh SR, et al. A Central Line Care Maintenance Bundle for the Prevention of Central Line-Associated Bloodstream Infection in Non-Intensive Care Unit Settings. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016; 37(6): 692-8.
35. Braz IFL, Gomes RAD, Azevedo MS, Alves FCM, Seabra DS, Lima FP, et al. Analysis of cancer perception by elderly people. *Einstein.* 2018; 16 (2).
36. WHO. World Health Organization. Cancer. Geneva; 2018. Disponível em: <http://www.who.int/cancer/en/>

37. INCA Instituto Nacional de Câncer. 2018. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322
38. NCCN Guidelines. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Version 1.2018 – December 1, 2017. Disponível em: <https://www.nccn.org/>
39. ABRALE Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. 2018. Disponível em: <https://abrale.org.br/doencas/o-que-e-cancer>
40. Friese CR. Prevention of infection in patients with cancer. *Semin Oncol Nurs.* 2007; 23(3): 174-83.
41. Kafazi A, Stilianou C, Zwmas A, Aggeli C, Papadaki E, Stefanits P, Apostolopoulou EI. Surveillance of Healthcare-Associated Infections Rates in Hematology –Oncology Patients. *J Integr Oncol.* 2017; 6:4.
42. Royo-Cebrecos C, Gudiol C, Ardanuy C, Pomares H, Calvo M, Carratalà J. A fresh look at polymicrobial bloodstream infection in cancer patients. *PLoS One.* 2017.
43. Vashi PG, Virginkar N, Popiel B, Edwin P, Gupta D. Incidence of and factors associated with catheter-related bloodstream infection in patients with advanced solid tumors on home parenteral nutrition managed using a standardized catheter care protocol. *BMC Infect Dis.* 2017; 17.
44. Katsibardi K, Papadakis V, Charisiadou A, Pangalis A, Polychronopoulou S. Blood stream infections throught the entire course of acute lymphoblastic leukemia treatment. *Neoplasma.* 2011; 58 (4).
45. Gudiol C, Royo-Cebrecos C, Abdala E, Akova M, Álvarez R, Maestro-de la Calle G, et al. Efficacy of β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations for the Treatment of Bloodstream Infection Due to Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Hematological Patients with Neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61 (8).
46. Islas-Muñoz B, Volkow-Fernández P, Ibanes-Gutiérrez C, Villamar-Ramírez A, Vilar-Compte D, Cornejo-Juárez P. Bloodstream infections in cancer patients. Risk factors associated with mortality. *Int J Infect Dis.* 2018; 71: 59-64.
47. Freire MP, Garcia DO, Garcia CP, Bueno MFC, Camargo CH, Magri ASGK, et al. Bloodstream infection caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in cancer patients: high mortality associated with delayed treatment rather than with the degree of neutropenia. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22:352-358.

48. Freire MP, Pierrotti LC, Filho HH, Ibrahim KY, Magri AS, Bonazzi PR, et al. Infection with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae* in cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34(2): 277-86.
49. Mendes ET, Ranzani OT, Marchi AP, Silva MT, Filho JU, Alves T, et al. Chlorhexidine bathing for the prevention of colonization and infection with multidrug-resistant microorganisms in a hematopoietic stem cell transplantation unit over a 9-year period: Impact on Chlorhexidine susceptibility. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (46).
50. Li D, Xia R, Zhang Q, Bai C, Li Z, Zhang P. Evaluation of candidemia in epidemiology and risk factors among cancer patients in a cancer center of China: an 8-year case-control study. *BMC Infect Dis*. 2017; 17(1): 536.
51. Mollee P, Jones M, Stackelroth J, Van KR, Joubert W, Faoagali J, et al. Catheter-associated Bloodstream Infection incidence and risk factors in adults with cancer: a prospective cohort study. *J Hosp Infection*. 2011; 78(1): 26-30.
52. Vahedian-Ardakani HA, Moghimi M, Shayestehpour M, Doosti M, Amid N. Bacterial spectrum and antimicrobial resistance pattern in cancer patients with febrile neutropenia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019; 20(5): 1471-1474.
53. Al-Ansari S, Zecha JAEM, Barasch A, Lange J, Rozema FR, Raber-Durlacher JE. Oral mucositis induced by anticancer therapies. *Curr Oral Health Rep*. 2015; 2: 202-211.
54. WHO. World Health Organization. Geneva; 1979. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37200/WHO_OFFSET_48.pdf?sequence=1&isAllowed=y
55. Heijden KM, Heijden IM, Galvão F, Lopes CG, Costa SF, Abdala E, et al. Intestinal translocation of clinical isolates of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecalis* and ESBL-Producing *Escherichia coli* in a rat model of bacterial colonization and liver Ischemia/Reperfusion Injury. *Plos One*. 2014; 9.
56. Gong X, Zhang J, Su S, Fu Y, Bao M, Wang Y, et al. Molecular characterization and epidemiology of carbapenem nonsusceptible *Enterobacteriaceae* isolated from the Eastern region of Heilongjiang Province, China. *BMC Infectious Diseases*. 2018; 18: 417.
57. Metzger KE, Rucker Y, Callaghan M, Churchill M, Jovanovic BD, Zembower TR, et al. The Burden of Mucosal Barrier Injury Laboratory-Confirmed Bloodstream Infection among Hematology, Oncology, and Stem Cell Transplant patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015; 36 (2): 119-124.

58. Dandoy CE, Haslam D, Lane A, Jodele S, Demmel K, El-Bietar J, et al. Healthcare Burden, Risk Factors, and Outcomes of Mucosal Barrier Injury Laboratory-Confirmed Bloodstream Infections after Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22(9): 1671-1677.
59. Kamboj M, Blair R, Bell N, Sun J, Eagan J, Sepkowitz K. What is the source of Bloodstream Infection due to Vancomycin-Resistant Enterococci in persons with Mucosal Barrier Injury? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014; 35(1): 99-101.
60. Coffin SE, Klieger SB, Duggan C, Huskins WC, Milstone AM, Potter-Bynoe G, et al. Central line-associated bloodstream infections in neonates with gastrointestinal conditions: developing a candidate definition for mucosal barrier injury bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014; 35(11): 1391-9.
61. See I, Iwamoto M, Allen-Bridson K, Horan T, Magill SS, Thompson ND. Mucosal Barrier Injury Laboratory-Confirmed Bloodstream Infection: Results from a Field Test of a New National Healthcare Safety Network Definition. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013; 34(8): 769-776.
62. See I, Soe MM, Epstein L, Edwards JR, Magil SS, Thompson ND. Impact of removing mucosal barrier injury laboratory confirmed bloodstream infections from central line-associated bloodstream infection rates in the National Healthcare Safety Network, 2014. *Am J Infect Control*. 2016; 45(3): 321–323.
63. Epstein L, See I, Edwards JR, Magill SS, Thompson ND. Mucosal Barrier Injury Laboratory-Confirmed Bloodstream Infections (MBI-LCBI): Descriptive analysis of data reported to National Healthcare Safety Network (NHSN), 2013. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016; 31(1): 2-7.
64. Torres D, González ML, Loera A, Aguilera M, Relyea G, Aristizabal P, et al. The Centers for Disease Control and Prevention definition of mucosal barrier injury-associated bloodstream infection improves accurate detection of preventable bacteremia rates at a pediatric cancer center in a low- to middle-income country. *Am J Infect Control*. 2016; 44(4): 432-7.
65. Alatorre-Fernández P, Velázquez-Acosta C, Franco-Rodríguez C, Flores-Moreno K, Cevallos MÁ, López-Vidal Y, et al. A polyclonal outbreak of bloodstream infections by *Enterococcus faecium* in patients with hematologic malignancies. *Am J Infect Control*. 2017; 45(3): 260-266.

66. Kato Y, Hagihara M, Kurumiya A, Takahashi T, Sakata M, Shibata Y, et al. Impact of mucosal barrier injury laboratory-confirmed bloodstream infection (MBI-LCBI) on central line-associated bloodstream infections (CLABSIs) in department of hematology at single university hospital in Japan. *J Infect Chemother.* 2017; 31-35.
67. Gaur AH, Bundy DG, Werner EJ, Hord JD, Miller MR, Tang L, et al. A Prospective, Holistic, Multicenter Approach to Tracking and Understanding Bloodstream Infections in Pediatric Hematology-Oncology Patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017; 38 (6).
68. Vaughan AM, Ross R, Gilman MM, Stachell L, Ditaranto S, Reilly AF, et al. Mucosal Barrier Injury Central-Line–Associated Bloodstream Infections: What is the Impact of Standard Prevention Bundles? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017; 38 (11): 1385-1387.
69. Balian C, Garcia M, Ward J. A Retrospective Analysis of Bloodstream Infections in Pediatric Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients: The Role of Central Venous Catheters and Mucosal Barrier Injury. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2018; 35 (3): 210-217.
70. Grossmann L, Alonso PB, Nelson A, El-Bietar J, Myers KC, Lane A, et al. Multiple bloodstream infections in pediatric stem cell transplant recipients: A case series. *Pediatr Blood Cancer.* 2018; 65 (12).
71. Seo HK, Hwang JH, Shin MJ, Kim SY, Song KH, Kim ES, et al. Two-Year Hospital-Wide Surveillance of Central Line-Associated Bloodstream Infections in a Korean Hospital. *J Korean Med Sci.* 2018; 33 (45).
72. Lo Priore EL, Fliedner M, Heverhagen JT, Novak U, Marschall J. The role of a surveillance programme for introducing peripherally inserted central catheters: a 2-year observational study in an academic hospital. *Swiss Med Wkly.* 2017; 147.
73. Shelburne SA, Chaftari AM, Jamal M, Al Wohoush I, Jiang Y, Abughazaleh S, et al. Identification and characterization of catheter-related bloodstream infections due to viridans group streptococci in patients with cancer. *Am J Infect Control.* 2014; 42 (10): 1127-9.
74. Chaftari AM, Jordan M, Hachem R, Al Hamal Z, Jiang Y, Yousif A, et al. A clinical practical approach to the surveillance definition of center line-associated bloodstream infection in cancer patients with mucosal barrier injury. *Am J Infect Control.* 2016; 44(8): 931-4.

75. Fares J, Khalil M, Chaftari AM, Hachem R, Jiang Y, Kantarjian AM, et al. Impact of Catheter Management on Clinical Outcome in Adult Cancer Patients With Gram-Negative Bacteremia. *Open Forum Infect Dis.* 2019; 6 (10).
76. Semel JD. Mucosal Barrier Injury Laboratory-Confirmed Bloodstream Infection or Contaminant? [letter] *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013; 34 (12).
77. Caetano C, Canini SRMS, Tarso PTO, Hayashida M, Gir E. Avaliação da sensibilidade e da especificidade dos critérios para isolamento de pacientes admitidos em um hospital especializado em oncologia. *Rev Latino-Am Enfermagem.* 2011; 19 (5).
78. Oliveira AC, Paula AO, Iquiapaza RA, Lacerda ACS. Infecções Relacionadas à Assistência em Saúde e gravidade clínica em uma Unidade de Terapia Intensiva. *Rev Gaúcha Enferm.* 2012; 33 (3): 89-96.
79. CDC Centers for Disease Control and Prevention. Identifying Healthcare-associated Infections (HAI) for NHSN surveillance 2015. Disponível em: http://apicin.org/images/2PSC_IdentifyingHAIs_NHSNcurrent.pdf
80. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. IDSA Guidelines. 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. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3106269/pdf/cir257.pdf>
81. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Investigação e Controle de Bactérias Multirresistentes 2007. Disponível em: <http://anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/reniss/manual%20controlebacterias.pdf>
82. Aminzadeh Z, Simpson P, Athan E. Central venous catheter associated blood stream infections (CVC-BSIs) in the non-intensive care settings: Epidemiology, microbiology and outcomes. *Infect Dis Health.* 2019.
83. Furuya EY, Dick A, Perencevich EN, Pogorzelska M, Goldmann D, Stone PW. Central line bundle implementation in US intensive care units and impact on bloodstream infections. *Plos One.* 2011; 6 (1).
84. Keng MK, Sekeres MA. Febrile Neutropenia in Hematologic Malignancies. *Curr Hematol Malig Rep.* 2013; 8 (4): 370-8.
85. Lima ME, Andrade D, Haas VJ. Avaliação prospectiva da ocorrência de infecção em pacientes críticos de Unidade de Terapia Intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2007; 19 (3).

86. Zhang J, Wang B, Wang J, Yang Q. Ethanol locks for the prevention of catheter-related infection in patients with central venous catheter: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Plos One*. 2019; 14 (9).
87. Garcia-Vidal C, Cardozo-Espinola C, Puerta-Alcade P, Marco F, Tellez A, Agüero D, et al. Risk factors for mortality in patients with acute leukemia and bloodstream infections in the era of multiresistance. *Plos One*. 2018; 13 (6).
88. Calvo-Lon J, Landaverde DU, Ramos-Esquivel A, Villalobos-Vindas JM. Epidemiology and Outcomes of Bloodstream Infections in Patients With Solid Tumors in a Central American Population at Mexico Hospital, San Jose, Costa Rica. *J Glob Oncol*. 2018; (4): 1-6.
89. See I, Freifeld AG, Magill SS. Causative Organisms and Associated Antimicrobial Resistance in Healthcare-Associated Central Line-Associated Bloodstream Infections from Oncology Settings, 2009–2012. *Clin Infect Dis*. 2016; 62 (10): 1203-9.
90. Chaftari AM, Hachem R, Jiang Y, Shah P, Hussain A, Hamal ZA, et al. Changing epidemiology of catheter-related bloodstream infections in cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018; 39 (6): 727-729.
91. Pouch SM, Satlin MJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Special Populations: Solid Organ Transplant Recipients, Stem Cell Transplant Recipients, and Patients With Hematologic Malignancies. *Virulence*. 2017; 8 (4): 391-402.
92. Madabhavi I, Patel A, Sarkar M, Kataria P, Kadakol N, Anand A. A study of the use of peripherally inserted central catheters in cancer patients: A single-center experience. *J Vasc Nurs*. 2018; 36 (3): 149-156.
93. Allert S, Forster TM, Svensson CM, Richardson JP, Pawlik T, Hebecker B, et al. *Candida albicans*-induced epithelial damage mediates translocation through intestinal barriers. *MBio*. 2018; 9 (3).