



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR POLYDORO
ERNANI DE SÃO THIAGO
MESTRADO MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE

**CARACTERÍSTICAS DAS INFECÇÕES EM INDIVÍDUOS
PORTADORES DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS
INTERNADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR
POLYDORO ERNANI DE SÃO THIAGO**

Adriana Brejinski de Almeida
Florianópolis, março de 2014.

ADRIANA BREJINSKI DE ALMEIDA

**CARACTERÍSTICAS DAS INFECÇÕES EM INDIVÍDUOS
PORTADORES DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS
INTERNADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR
POLYDORO ERNANI DE SÃO THIAGO**

Dissertação de mestrado
apresentada ao Programa de Mestrado
Profissional Associado à Residência
Multidisciplinar em Saúde da
Universidade Federal de Santa
Catarina.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria
Cláudia Santos da Silva

Florianópolis, março de 2014.

“Não importa o que dizem de mim. Importa, o que penso, importa o que é certo e justo. Importa o que sou de verdade, a família que amo, os amigos e os bons momentos que essa curta vida nos proporciona juntos.”

Lilian Tassara – portador de Leucemia

RESUMO

As neoplasias malignas do sistema hematopoiético atingem células primordiais para o funcionamento do sistema imune e para a manutenção de todos tecidos. Frequentemente o paciente onco-hematológico passa por períodos neutropênicos, que podem ser devidos à própria doença, ou como consequência dos efeitos adversos da terapia antineoplásica. Os antineoplásicos são na maioria citotóxicos e causam diversos danos à integridade das mucosas do paciente, facilitando a entrada de microrganismos infecciosos. Por isso, o paciente apresenta risco acentuado em contrair infecções e maior dificuldade em combatê-las. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi identificar as características das infecções que acometem os indivíduos portadores de doenças onco-hematológicas assistidos pelo Serviço de Hematologia do HU/UFSC. Dos 41 pacientes internados analisados, 97% apresentaram infecções ao longo de alguma das internações, visto que foram internados uma ou mais vezes, totalizando 100 internações. Em 40% das internações analisadas foram observados processos infecciosos. Ao total foram registradas 54 infecções. As infecções hospitalares (IH) representaram 67% do total de infecções, sinalizando a necessidade de um controle de infecções mais efetivo. As bactérias Gram negativas foram responsáveis por 64,5% das IH comprovadas laboratorialmente, as quais são espécies com características resistentes e de difícil tratamento. As bactérias Gram positivas foram responsáveis principalmente por colonização em cateteres centrais. As cepas detectadas causadoras de infecções nos pacientes do estudo apresentaram ampla resistência bacteriana, o que exigiu medicamentos mais potentes. Os fungos confirmados laboratorialmente como causadores de IH são da espécie *Candida* spp do tipo não albicans, cujas opções de tratamento medicamentoso são restritas. Os casos suspeitos de infecções fúngicas pulmonares, apesar do tratamento realizado, culminaram em 75% de óbitos. Visto a alta mortalidade obtida, é de suma importância prevenir não só as infecções bacterianas como também as fúngicas. Foram analisados fatores que incrementam o risco do paciente em desenvolver infecções, onde a neutropenia é a condição clínica mais crítica ($P < 0,001^*$; Razão de chance: 22,5; Intervalo de confiança: 95%, 7,0 – 77,6). Outras características como tempo de internação superior a 10 dias ($P < 0,001^*$; Razão de chance: 7,9; Intervalo de confiança: 95%; 3,2 – 19,6) e a colonização do paciente com microrganismos resistentes ($P = 0,002^*$; Razão de chance: 4,0; Intervalo de confiança: 95% 1,6 – 9,7) também somam riscos para o

desenvolvimento de infecções. Não houve associação entre o tipo de doença onco-hematológica (linfoma ou leucemia) e o desenvolvimento de infecções ($P = 0,52$). O perfil de sensibilidade microbiana e a alta porcentagem de pacientes colonizados demandaram o uso de medicamentos mais potentes, os quais estão sendo amplamente utilizados pelos pacientes. Este fato favorece o aparecimento de mais cepas resistentes e acarreta um custo alto para o HU/UFSC. Os custos dos antimicrobianos aumentam principalmente quando uma infecção é detectada, seja esta hospitalar (R\$ 5.010,73/internação) ou não (R\$ 3.364,56/internação). Portanto, o atendimento hospitalar deve priorizar a prevenção do desenvolvimento de infecções no paciente neutropênico, com um tratamento diferenciado do mesmo, no sentido de diminuir custos com os antimicrobianos, evitar prejuízos na realização do protocolo antineoplásico e zelar pela vida do paciente.

Palavras chaves: Infecções, neoplasias hematológicas, neutropenia, colonização, bactérias, fungos, antimicrobianos, perfil de sensibilidade.

ABSTRACT

Malignant neoplasias of the hematopoietic system involve primordial cells of the immune system functioning and maintenance of tissues. Onco-hematological patients undergoing through neutropenic periods very frequently. It may be due to the disease itself or as a result of the adverse effects of chemotherapy. Antineoplastic drugs are generally cytotoxic and cause serious damage to the integrity of the patient's mucous, which facilitates the entrance of infectious microorganisms. Thus, the patient has an increased risk for infections and difficulty of fighting against them. Therefore, the aim of this work was to identify characteristics of the infections that affect patients with hematologic malignancies, assisted by the Hematology Service of the Federal University of Santa Catarina's Hospital (HU/UFSC). From 41 hospitalized analyzed patients, 97% were affected by infections along some admission, since they could be hospitalized more than one time. This work totalized 100 admissions. From these analyzed hospitalizations, 40% infectious processes were observed. In total, 54 infections were recorded. Nosocomial infections (IH) accounted for 67% of all infections, indicating the necessity of more effective control of infections. Gram negative bacteria were observed in 64.5 % of IH in laboratorial exams, which are species that present resistance and hard to treat characteristics. Gram positive bacteria are mainly responsible for core colonization of catheters. Strains of gram-positive bacteria causing infections in study patients were detected and showed extensive bacterial resistance, which required more potent drugs. Some fungi were confirmed by laboratory exams as cause of nosocomial infection. The species that were detected are represented by species of non-albicans *Candida* spp. which drug options are restricted. Suspected cases of pulmonary fungal infections despite treatment carried out, resulted in 75% of deaths. Analyzing the high mortality obtained it is of great importance to prevent bacterial infections as well as yeast. Factors that increase a patient's risk for developing infections were analyzed: Neutropenia is most critical clinical condition ($P < 0.001$; Odds ratio (OR) 22.5, 95% IC , 7.0 to 77.6). Other characteristics such as length of stay greater than 10 days ($P < 0.001$ * , OR 7.9, 95% IC 3.2 to 19.6) and the colonization of patients with resistant microorganisms were also added risk for developing infections ($P = 0.002$ * ; OR 4.0, 95% IC 1.6 to 9.7). There was no association between the type of onco-hematological disease (lymphoma or leukemia) and the development of infections ($P = 0.52$). The profile of microbial sensitivity and high

percentage of patients colonized demanded the use of more potent agents, which are being widely used. This fact favors the occurrence of more resistant strains and carries higher costs to HU/UFSC. The costs of antimicrobials increases significantly when an infection is detected, whether the infection is of hospital cause (R\$ 5010.73/patient) or not (R\$ 3364.56/patient). Therefore, hospital care should focus in prevention infections in neutropenic patients with differential treatment of these patients, in order to reduce costs with antimicrobials, to avoid losses in the preparation of antineoplastic protocol and to watch over the patient's life.

Keyword: infection, hematologic malignancies, neutropenia, colonization, bacteria, fungi, antimicrobial drugs, sensitivity profile.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1: Distribuição dos pacientes portadores de neoplasias onco-hematológicas conforme a idade. 56
- Figura 2: Distribuição dos pacientes portadores de neoplasias onco-hematológicas conforme o gênero. 57
- Figura 3: Distribuição dos pacientes portadores de neoplasias onco-hematológicas conforme a o grau de escolaridade. 58
- Figura 4: Distribuição dos pacientes portadores de doenças onco-hematológicas de acordo com o subtipo de doença. 58
- Figura 5: Distribuição das doenças onco-hematológicas com o desenvolvimento de infecção. 60
- Figura 6: Estratificação das amostras biológicas de acordo com o sítio no qual foi isolado o microrganismo infeccioso. 65
- Figura 7: Fluxograma de associação entre a neutropenia grave e a ocorrência de infecção nos pacientes portadores de neoplasias onco-hematológicas. 74
- Figura 8: Fluxograma de associação entre o tempo de internação dos pacientes e a ocorrência de infecção. 76
- Figura 9: Fluxograma de associação entre a presença de pacientes colonizados ou não por microrganismos resistentes e a ocorrência de infecção. 77
- Figura 10: Distribuição das espécies de bactérias colonizadoras isoladas nos pacientes onco-hematológicos internados. 78

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Fatores que indicam baixo risco de desenvolver infecção grave em pacientes com neutropenia. 30

Quadro 2: Bactérias causadoras de infecções em neutropênicos. 34

Quadro 3: Resistência intrínseca de bactérias de relevância clínica. 37

Quadro 4: Fatores que influenciam na seleção do antimicrobiano inicial. 40

Quadro 5: Tratamentos profiláticos recomendados para tratamento de paciente em regime quimioterápico. 48

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1: Itens que compõem a escala *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*. 28
- Tabela 2: Doses e vias de administração dos antimicrobianos mais utilizados no tratamento de neutropenia febril. 43
- Tabela 3: Duração da terapia antimicrobiana de acordo com o sítio infeccioso. 44
- Tabela 4: Fungos mais prevalentes causadores de infecções em neutropênicos. 45
- Tabela 5: Frequência de infecções em pacientes portadores de neoplasias onco-hematológicas durante as diferentes internações dos pacientes de acordo com o gênero. 57
- Tabela 6: Distinção diagnóstica das neoplasias de células maduras B. 59
- Tabela 7: Comorbidades e hábitos de vida dos pacientes. 61
- Tabela 8: Características das infecções quanto à classificação de hospitalar ou não, e sua distinção diagnóstica. 63
- Tabela 9: Espécies de bactérias isoladas nas infecções microbiologicamente comprovadas. 67
- Tabela 10: Perfil de sensibilidade das bactérias aos antimicrobianos. 69
- Tabela 11: Espécies de fungos identificadas nas amostras biológicas dos pacientes do estudo, e o número de dias de internação até a coleta das mesmas. 72
- Tabela 12: Casos de candidemia clinicamente diagnosticados. 72
- Tabela 13: Porcentagem de internações em que o paciente desenvolveu a neutropenia. 74
- Tabela 14: Circunstâncias da internação e o desenvolvimento de infecções. 79
- Tabela 15: Número de internações em que foi necessário utilizar medicamentos antimicrobianos, incluindo mediana de tempo de tratamento e o total de dias utilizados em todos os pacientes. 80

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (do inglês, <i>acquired immunodeficiency syndrome</i>)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
API	Aspergilose pulmonar invasiva
ASCO	Sociedade Americana de Clínica Oncológica (do inglês, <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
CIM	Concentração inibitória mínima
CLSI	Instituto de Padronização Clínica e Laboratorial (do inglês, <i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>)
CVC	Cateter venoso central
ESBL	Betalactamase de Espectro Ampliado (do inglês, <i>Extended Spectrum B-Lactamase</i>)
HC	Hemocultura
HIV	Vírus da imunodeficiência humana (do inglês, <i>human immunodeficiency virus</i>)
HU/UFSC	Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago / Universidade Federal de Santa Catarina
IH	Infecção hospitalar
IL	Interleucina
INCA	Instituto Nacional de Câncer
INH	Infecção não hospitalar
KPC	<i>Klebsiella Pneumoniae</i> Carbapenemase
LA	Leucemia aguda
LDGCB	Linfoma difuso de grandes células B
LH	Linfoma de Hodgkin
LLA	Leucemia linfóide aguda
LLC	Leucemia linfocítica crônica
LMA	Leucemia mieloide aguda
LMC	Leucemia mieloide crônica
LNH	Linfoma não Hodgkin
MALT	Linfoma associado ao tecido da mucosa (do inglês, <i>mucosal associated lymphoid tissue</i>)
MASCC	Associação multinacional para os cuidados de suporte ao câncer (do inglês, <i>Multinational Association for Supportive Care in Cancer</i>)
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina (do inglês, <i>methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>)
NDM	Nova Deli metalo-beta-lactamase (do inglês, <i>New Delhi metallo-beta-lactamase</i>)

NK	Células exterminadoras naturais (do inglês, <i>natural killer</i>)
OMS	Organização Mundial da Saúde
RC	Razão de chance
SC	Células de Sternberg (do inglês, <i>Sternberg cells</i>)
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TNF	Fator de necrose tumoral (do inglês, <i>tumor necrosis factor</i>)
UTI	Unidade de terapia intensiva
VRE	<i>Enterococcus</i> resistente à vancomicina (do inglês, <i>vancomycin-resistant Enterococcus</i>)
VRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à vancomicina (do inglês, <i>vancomycin resistant staphylococcus aureus</i>)

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	15
1.1.	Revisão da Literatura	16
1.1.1	DOENÇAS ONCO-HEMATOLÓGICAS	16
1.1.1.1.	Leucemias	16
1.1.1.2.	Linfomas	18
1.1.2.	INFECCÕES	22
1.1.2.1	Neutrófilos e sua importância no processo infeccioso	24
1.1.2.2	Neutropenia febril	27
1.1.2.3	Infeções em indivíduos portadores de doenças onco-hematológicas	31
1.1.2.3.1	BACTÉRIAS CAUSADORAS DE INFECCÕES EM NEUTROPÊNICOS	32
1.1.2.3.2	RESISTÊNCIA BACTERIANA	35
1.1.2.3.3	TERAPIA ANTIBIÓTICA PARA NEUTROPÊNICOS	39
1.1.2.3.4	INFECCÕES FÚNGICAS EM PACIENTES NEUTROPÊNICOS	45
1.1.2.3.5	TRATAMENTO DE INFECCÕES FÚNGICAS EM PACIENTES NEUTROPÊNICOS	47
2.	Justificativa	51
3.	OBJETIVOS	52
3.1	Geral	52
3.2	Específicos	52
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	56
5.1	Perfil dos pacientes pesquisados	56
5.1.1	Doença onco-hematológica	58
5.1.2	Comorbidades dos pacientes	60
5.2	Características das infecções	62
5.2.1	SÍTIO DAS INFECCÕES LABORATORIALMENTE COMPROVADAS	64
5.2.2	BACTÉRIAS CAUSADORAS DE INFECCÕES	65
5.2.3	PERFIL DE SENSIBILIDADE DAS BACTÉRIAS ISOLADAS	68
5.2.4	INFECCÕES FÚNGICAS	71
5.2.5	NEUTROPENIA	73
5.2.6	TEMPO DE INTERNAÇÃO	75
5.2.7	COLONIZAÇÃO	77
5.2.8	CIRCUNSTÂNCIAS DAS INTERNAÇÕES	79

5.2.9 TRATAMENTO ANTIMICROBIANO	79
5.2.10 CUSTO DOS TRATAMENTOS ANTIMICROBIANOS	81
5.2.11 MORTALIDADE	82
6 CONCLUSÕES	84
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86
APÊNDICES	91
APÊNDICE A – Aprovação do Projeto de Pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos – CEPESH/UFSC	91
APÊNDICE B – Aprovação do Adendo do Conteúdo do Projeto de Pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos – CEPESH/UFSC	92
APÊNDICE C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	93

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, o câncer é considerado a maior causa de óbito no mundo, pois, é responsável pela morte de 7,8 milhões de pessoas por ano, o que representa aproximadamente 13% dos óbitos no mundo (OMS, 2012). No Brasil, as estimativas para 2014 apontam a ocorrência de aproximadamente 576 mil novos casos de câncer e 9.370 novos casos de leucemia. Somente para o estado de Santa Catarina, para o ano de 2014, estão previstos 410 novos casos de leucemia. Dentre os casos de câncer diagnosticados, as leucemias encontram-se entre os dez tipos mais frequentes, somente superadas pelos cânceres de próstata e de pulmão para o sexo masculino e os cânceres de mama e do colo do útero para o sexo feminino (INCA, 2014).

Como visto, a incidência das neoplasias malignas é significativa e seus tratamentos dependem de um grande volume de recursos financeiros do governo, o que representa um importante ônus institucional e social, pois, no Brasil, cerca de 80 % do sistema de saúde, inclusive a assistência oncológica, é financiado por recursos públicos. Dessa forma, o câncer consolida-se como um importante problema de saúde pública (KLIGERMAN, 2002; BRASIL, 2005).

Nesse contexto, o Ministério da Saúde, por meio da Portaria nº 2.048 de setembro de 2009, define para o país um abrangente controle do câncer, onde considera vários componentes, que incluem desde ações voltadas à prevenção, até assistências de alta complexidade integradas em redes de atenção oncológicas com o objetivo de reduzir a incidência e a mortalidade por câncer. O Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU/UFSC) foi definido, dentro da Política Nacional de Atenção Oncológica (Portarias GM/MS nº2.439 de 08/12/05 e SAS nº741 de 19/12/05), como uma Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Cirurgia Oncológica e Hematologia (UNACON) e, por isso, é de sua responsabilidade prestar assistência especializada de alta complexidade para o diagnóstico definitivo e tratamento dos cânceres mais prevalentes no Brasil.

Apesar dos esforços do Ministério da Saúde, o controle do crescimento do número de novos casos de câncer ainda é um desafio e os custos com exames e tratamentos são altos, em especial para aqueles indivíduos internados com infecções associadas em decorrência da diminuição da resposta imune. Sendo assim, o aumento da eficácia dos tratamentos com o uso de protocolos terapêuticos individualizados e específicos pode resultar na diminuição do tempo de internação hospitalar, diminuição de custos para o SUS e melhora na qualidade de

vida desses pacientes. Porém, para atingir essa meta, é necessário conhecer o perfil dos pacientes portadores de neoplasias e identificar as características das infecções que acometem esses indivíduos. Neste trabalho, foram enfocados os pacientes portadores de neoplasias onco-hematológicas assistidos pelo Serviço de Onco-hematologia do HU/UFSC.

1.1. Revisão da Literatura

1.1.1 DOENÇAS ONCO-HEMATOLÓGICAS

1.1.1.1. Leucemias

A leucemia é uma neoplasia maligna, caracterizada pela proliferação clonal de células progenitoras hematopoiéticas que apresentam sobrevivência e diferenciação anormais. Inicialmente, essas alterações ocorrem na medula óssea, e posteriormente atingem a circulação periférica, podendo alcançar outros órgãos (LICHTMAN, 2006).

A causa das alterações malignas ainda é desconhecida, no entanto, sabe-se que as neoplasias resultam de alterações somáticas das células em divisão. Alguns genes têm como função codificar fatores estimulantes do crescimento celular, ou, os receptores para tais fatores e quando essa função do gene é alterada os genes passam a ser denominados de oncogenes. Simplificando, estes genes são responsáveis pela proliferação descontrolada e anormal nas células sanguíneas. Sabe-se de alguns fatores de risco que podem estar envolvidos na malignidade celular, como algumas doenças, infecções virais, exposição à radiação, exposição às substâncias tóxicas à medula óssea, tabagismo e doença hematológica prévia (LOPES, 2009).

As leucemias agudas (LA) são caracterizadas pelo bloqueio maturativo, mais especificamente nas células imaturas, denominadas blastos. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) (OMS, 2008) quando há um aumento superior a 20 % de blastos no sangue periférico ou na medula óssea, pode-se classificar a doença como uma LA (SWERDLOW et al, 2008). Nas LA, a hematopoese anormal pode atingir tanto progenitores mieloide quanto linfóides, e, por isso, podem ser divididas em leucemia mieloide aguda (LMA) ou leucemia linfoblástica aguda (LLA) (LOPES, 2009). Casos menos frequentes podem acometer ambas as linhagens ou ainda possuir blastos com

marcadores específicos dos dois tipos celulares, denominados de leucemias de fenótipo misto (SWERDLOW et al, 2008).

Segundo a OMS-2008, a Leucemia Mielóide Aguda (LMA) e a LLA possuem subtipos que se diferem em prognóstico e na resposta ao tratamento. Para LMA foram estabelecidas sete subcategorias, como segue: LMA associada a anormalidades genéticas recorrentes, LMA com alterações relacionadas com mielodisplasia, neoplasias mielóides associadas ao tratamento, LMA não categorizada nos itens anteriores, sarcoma mielóide, proliferação mielóide relacionada com síndrome de Down e neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitóides. A leucemia linfóide aguda (LLA) foi subdividida de acordo com a linhagem B, T ou NK e ainda B com anormalidades genéticas recorrentes e de acordo com o grau de diferenciação celular (SWERDLOW et al, 2008). Assim, para o diagnóstico das LA é importante conhecer o tipo celular acometido pela neoplasia e a fase de diferenciação celular. O diagnóstico laboratorial é realizado pela avaliação das características citomorfológicas e imonofenóticas, bem como citogenéticas e moleculares. Com o advento de novas tecnologias laboratoriais, a classificação das leucemias deve ser sempre atualizada, pois, continuamente, novas informações se agregam ao diagnóstico diferencial, bem como ao prognóstico do paciente. Portanto, para o diagnóstico, devem-se analisar os aspectos clínicos e laboratoriais do paciente (GREER et al, 2003; VALDIMAN et al, 2009; SWERDLOW et al, 2008).

Os índices de remissão e sobrevida livre dessas neoplasias dependem de vários fatores, como idade dos pacientes, leucometria ao diagnóstico, alterações citogenéticas, outras alterações moleculares relacionadas ao clone leucêmico, desordens prévias na medula óssea e comorbidades associadas (SWERDLOW et al, 2008).

A clínica do paciente com LA é constituída por sintomas que são provocados pela própria etiologia da doença, os quais são ligados a três fatores principais: deficiência no número e na função das células do sangue, invasão de órgãos vitais com o possível comprometimento dos mesmos, e, por fim, distúrbios sistêmicos. Portanto, normalmente os sintomas decorrem da falha da hematopoese, com a proliferação exacerbada de células neoplásicas e a diminuição na produção de células normais e funcionais. Em consequência disso, o paciente pode ter astenia, fadiga e palidez devido à anemia, epistaxe e gengivorragia pela plaquetopenia, dores generalizadas e dispneia pela leucocitose, entre outros sintomas. Cabe ressaltar, que alguns tipos de leucemias têm suas particularidades de sintomas e sinais, como a leucemia promielocítica

aguda onde a coagulação intravascular disseminada pode levar o paciente a um risco de vida, ou ainda, como a LLA onde há um alto risco de lise tumoral (GREER et al, 2003; LICHTMAN, 2006; HANAHAN; WEINBERG, 2000).

A febre e a sudorese podem estar presentes no paciente com LA, devido a um possível quadro infeccioso, precipitado por uma neutropenia, muito comum em pacientes leucêmicos. As leucemias propiciam uma diminuição da fagocitose dos leucócitos e também uma deficiência na produção de anticorpos, o que gera uma não funcionalidade ideal do sistema imune, e, por consequência, a facilidade de instalação de processos infecciosos. As infecções geralmente manifestam-se na região da boca, como mucosites; na pele, como pústulas; ou no trato respiratório, levando a um quadro de pneumonia, ou ainda, porém com menor frequência, à septicemia, que é uma infecção grave, que pode ocorrer antes mesmo que seja diagnosticada a leucemia. Tais sintomas levam o doente a procurar o sistema de saúde pela primeira vez (LOPES, 2009).

A terapia antineoplásica tem o objetivo de destruir as células tumorais. Em geral, o efeito citotóxico desses fármacos ocorre pelo impedimento da formação de ácido desoxirribonucleico novo e a divisão celular, ou que induz a apoptose. No entanto, a terapia antineoplásica também causa danos em células normais, que podem ser evidenciados nos efeitos adversos ao tratamento. Dentre os efeitos adversos, o principal é a granulocitopenia, seguido da fragilidade tecidual do trato gástrico, os quais predispõem os indivíduos a infecções. Por isso, a vigilância sobre o paciente portador de LA deve ser constante, não somente pela doença em si, mas também devido ao tratamento da mesma (GOODMAN; GILMAN, 2006; GREER et al, 2003).

A definição do tipo leucêmico é de suma importância para a determinação do tratamento que deve ser realizado e do prognóstico esperado. Muitas vezes, o diagnóstico gênico é importante para a estratificação do prognóstico, esse também pode influenciar na escolha da terapia, pois, a doença pode se apresentar de forma mais ou menos agressiva ao paciente. O diagnóstico ágil e preciso é imprescindível para a decisão terapêutica, pois, quanto antes for administrado o tratamento, maior a probabilidade de cura (GREER et al, 2003).

1.1.1.2. Linfomas

Os linfomas são neoplasias linfoproliferativas, caracterizados pela proliferação celular clonal de células linfoides B, T ou *natural killer* (NK) maduras (SWERDLOW et al, 2008).

Inicialmente, a classificação dos linfomas foi dividida em duas classes, do tipo Hodgkin (LH) e não Hodgkin (LNH). Os LH foram denominados como tal em homenagem ao pesquisador Tomas Hodgkin que estudou a doença e visualizou células multinucleares denominadas de *Sternberg cells* (SC). Os linfomas sem o desenvolvimento de tais células foram denominados LNH. No entanto, com o avanço das metodologias diagnósticas, objetivando estratificar e melhor tratar os doentes, esta classificação foi recentemente atualizada pela OMS (SWERDLOW et al, 2008).

No caso das neoplasias de células linfoides, é de suma importância que se faça a distinção do tipo celular acometido (T, B ou NK). É importante ressaltar que estas neoplasias atingem as células linfoides, cuja principal função é a participação na imunidade do organismo. A imunidade inata representa a primeira linha na defesa contra agentes invasores, cujos papéis dos linfócitos T e NK são fundamentais, agindo nas mucosas e na imunidade cutânea. Já na imunidade adquirida, os linfócitos B realizam uma resposta sofisticada, com produção de memória imunológica específica contra a invasão (SWERDLOW et al, 2008).

As células linfoides B têm sua origem na medula óssea e permanecem nesse sítio até o final de sua maturação, posteriormente, as células entram na circulação sanguínea e migram para os órgãos linfoides secundários (linfonodos, tecidos linfoides associados à mucosa - MALT - e baço), nos quais ocorre a diferenciação em célula B de memória ou efetora. As neoplasias que caracterizam os linfomas podem acometer essas células em quaisquer desses estágios (LOPES, 2009).

Os LNH compreendem um grupo heterogêneo de neoplasias, das quais aproximadamente 90 % são de células B. Atualmente, o sistema de classificação da OMS (2008), divide os LNH em mais de 20 subtipos com aspectos clínicos, morfológicos, moleculares e imunofenotípicos distintos (LOPES, 2009).

Dentre os LNH do tipo B, podemos destacar o Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB), por ser o mais prevalente. O LDGCB é agressivo, contudo, pode ser curado, com uma taxa de cura de 40 %. O enfoque terapêutico é distinto, dependendo do estágio da doença, no entanto, a quimioterapia mais realizada é o protocolo CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) e R-CHOP (CHOP acrescido de rituximabe) (LOPES, 2009). No caso dos linfomas

de Burkitt, as células atingidas são do tipo B de tamanho médio com alta taxa de proliferação. Em adultos, atingem geralmente aos homens e estão estreitamente relacionados com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). A doença é extremamente agressiva e exige um tratamento intenso de quimioterapia, no entanto, possui uma taxa de cura de 40 % (OMS, 2008; LOPES, 2009). Outro subtipo de LNH do tipo B é o MALT, que ocorre na região marginal dos linfonodos e tem forte relação com *Helicobacter pylori*. Os sintomas iniciais mais frequentes são dispepsia e dor epigástrica. Em geral, o linfoma é indolente, a disseminação ocorre em cerca de 30 % dos casos (LOPES, 2009). Entre outros subtipos de linfoma B que também podem ser mencionados estão o linfoma das células do manto, o linfoma linfoplasmocítico, o linfoma folicular (SWERDLOW et al, 2008).

Os linfomas de células T e NK representam a menor parcela dos LNH, de 9 a 15 % dos casos. Assim como nas neoplasias de células linfóides B, a doença se subdivide de acordo com o estágio de diferenciação da célula atingida. As neoplasias de células T e NK geralmente iniciam-se com uma localização restrita, em determinados locais extranodais. Nos casos de LNH de células T, geralmente o curso da doença é bastante agressivo com uma média de sobrevivência menor do que um ano. Já no caso das neoplasias de células NK, a doença é indolente (LOPES, 2009).

Nos LH, o envolvimento extranodal é menos frequente, fato que ocorre em cerca de 10 % dos pacientes. Nesse subtipo de linfoma, as células neoplásicas correspondem a 1 % das células da massa tumoral, o restante são células inflamatórias. No que diz respeito aos parâmetros imunológicos, os pacientes podem desenvolver anemia crônica de moderada intensidade. Os indivíduos com doença em atividade podem desenvolver leucocitose, neutrofilia, eosinofilia e trombocitose, o que é um fator que não gera uma propensão a infecções graves, como no caso das LA citadas anteriormente. Casos de citopenia e anemia profunda são raros e geralmente ocorrem quando há infiltração das células neoplásicas na medula óssea. A deficiência imunológica desses pacientes é quase sempre devida à deficiência nas células do sistema imune, sendo as infecções predominantemente causadas por micobactérias, fungos, vírus e protozoários (LOPES, 2009).

Os LH são subdivididos em: LH esclerose nodular, LH de celularidade mista, depleção de linfócitos ou ainda, forma rica de linfócitos. São denominados dessa forma de acordo com o padrão citológico apresentado na análise patológica, no entanto, todos possuem a estrutura típica da SC (SWERDLOW et al, 2008).

Devido à clonalidade e à proliferação celular descontrolada, o aumento dos linfonodos é o principal sinal dos linfomas em geral. A primeira medida diagnóstica é uma anamnese detalhada e uma biópsia para diagnóstico do paciente. Quando há uma neoplasia, haverá uma multiplicação celular acelerada, o que ocasionará desarranjo do tecido afetado e a formação de uma massa tumoral. O patologista deve examinar a morfologia celular e a organização do tecido, o analista clínico deve realizar a imunofenotipagem, análise genética e o estudo do cariótipo, se possível. A análise do patologista permite classificar o linfoma conforme o seu crescimento, que pode ser do tipo nodular ou difuso. Além disso, pode-se classificar conforme a anatomia do linfonodo, como da área do centro germinativo, do manto, das paracorticais e medulares. Estes fatores morfológicos podem ser indícios do tipo de linfoma que está instalado. Como estes tecidos são muito irrigados pelo sistema circulatório, essas células neoplásicas podem ser carreadas para praticamente todo o organismo, dando origem aos tumores em outros locais (GREER et al, 2003).

A equipe deve estar sempre em contato para que o diagnóstico seja coerente com todas as análises realizadas. Ainda é possível verificar o aparecimento de outros focos tumorais com auxílio da tomografia computadorizada, como lesões no mediastino e retroperitônio (GREER et al, 2003).

Os pacientes portadores de LNH apresentam sintomas sistêmicos desde o início da doença. Quase toda a massa tumoral é constituída por células neoplásicas. A doença tem envolvimento extranodal em cerca de 40 % dos casos, por isso, demanda um acompanhamento minucioso do paciente. O tratamento é quase sempre quimioterapia, que pode estar associado com radioterapia, dependendo do caso. Há casos em que os linfomas são indolentes e podem permanecer anos sem tratamento. Muitas vezes, não há infiltração na medula óssea, entretanto, os problemas imunológicos são constantes e permeiam principalmente os de natureza bacteriana, cuja imunidade humoral é importante (LOPES, 2009).

Sempre é indicado o tratamento dos indivíduos com LH, seja com quimioterapia ou radioterapia. Pode haver efeitos adversos imediatos, que compreendem flebite, vômitos, diarreia, alopecia, mucosites; e efeitos hematológicos, como anemia, leucopenia e trombocitopenia. Por isso, a grande importância de um acompanhamento laboratorial e clínico cuidadoso durante esta fase, pois, o risco para o desenvolvimento um quadro infeccioso é alto (LOPES, 2009).

1.1.2. INFECÇÕES

A infecção é uma lesão ou disfunção tissular do hospedeiro causada necessariamente por um microrganismo. Este pode ser adquirido não só de outras pessoas, como também do solo, do ar, de objetos, de animais e da flora endógena do corpo humano. É necessário que se denomine de infecção quando o paciente possui uma doença, já quando o crescimento microbiano está instalado sem qualquer manifestação clínica ou reação detectável no momento do isolamento é chamado de colonização (HINRICHSEN, 2004; RUBIN et al, 2010).

As infecções hospitalares (IH) acometem indivíduos em todo o mundo e estão entre as principais causas de morbimortalidade. Estima-se que aproximadamente 1,4 milhões de pessoas no mundo sofram de infecções. A OMS (2002) conceitua a IH como infecções adquiridas no ambiente hospitalar, incluindo as manifestadas somente após a alta da instituição e as que acometem os profissionais da assistência à saúde. Exclui-se do conceito de IH as infecções que são o motivo da internação e as que estão incubadas no momento da admissão.

A Portaria Brasileira do Ministério da Saúde nº 2.616, de 12 de maio de 1998 conceitua de forma mais restrita a IH, ressalta que deve haver relação da infecção com a hospitalização, como por exemplo, o sítio da infecção ser no local de algum procedimento realizado durante a internação. O conceito não faz menção aos profissionais da saúde (BRASIL, 1998).

Muitos fatores contribuem para o aparecimento de IH, como: a supressão imunológica, a idade do sujeito, as terapias polimedicamentosas, o uso de técnicas invasivas e a transmissão de bactérias com elevada resistência aos antimicrobianos. Essa transmissão tende a ser mais acentuada em ambientes onde há falhas no controle de infecções (OMS, 2002).

No Brasil, estima-se que apenas 29 % dos hospitais com UTI (Unidade de tratamento Intensivo) informam à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sua taxa de IH. Taxa essa que corresponde a uma média global de 9 %, com uma letalidade de 14,3 %. É notória a falta de estatísticas e subestimativa dos casos, os valores reais devem ser mais expressivos (ANVISA, 2002).

Novos dados referentes às infecções foram recentemente disponibilizados em que foram destacadas as infecções em hospitais com UTI. As informações são fornecidas pela Comissão de Controle de Infecções Hospitalares de cada instituição, por meio de notificações de caráter obrigatório e trazem os números das infecções primárias na

corrente sanguínea dos sujeitos hospitalizados. Em Santa Catarina, há 40 hospitais que emitem tais notificações, compreendendo cerca de 3,7 % do total de estabelecimentos hospitalares no estado. As infecções associadas ao uso de cateter venoso central (CVC), comprovadas por hemocultura (HC), totalizam 213 casos no ano de 2011. Embora esses dados tenham sido divulgados, nota-se uma grande carência de dados nacionais fidedignos que possam fornecer um panorama atual da incidência de IH no país (ANVISA, 2012).

Assim, com o objetivo de conhecer a realidade de cada hospital, estudos isolados demonstram o perfil de cada instituição. Em São Paulo, no Hospital Universitário do Município de Botucatu, foi realizado estudo semelhante, no qual foi analisada somente a população idosa. As infecções respiratórias, como a influenza e as pneumonias foram as mais frequentes em indivíduos acima de 65 anos. Dos 760 participantes da pesquisa, a taxa de IH foi de 23,6 %. Embora essa seja uma população de risco para infecções, devido à senescência fisiológica do sistema imunológico e à elevada frequência de doenças crônicas, os resultados foram considerados elevados quanto à incidência de IH. A letalidade em idosos foi observada em 9,6 % sujeitos sem infecções, enquanto dos que desenvolveram IH correspondeu a 22,9 %. Como consequência da infecção o tempo de internação foi acrescido em, aproximadamente, em nove dias (BÔAS; RUIZ, 2004; OMS, 2002; RUBIN et al, 2010).

Outro grupo de risco para o desenvolvimento de IH são os indivíduos portadores do HIV, no qual destacam-se aqueles que desenvolvem a AIDS. Em um estudo realizado no Hospital Estadual de Londrina no Paraná, foram correlacionadas as IH com 969 sujeitos HIV soropositivos, sendo que 24 % destes tinham AIDS. A mortalidade da população com AIDS foi o dado mais expressivo, atingindo 50 % dos casos de infecção (MATSUO; REICHE, 2009).

Uma das consequências das IH é o prolongamento do tempo de internação do indivíduo e, conseqüentemente, aumento dos custos hospitalares. Como custos diretos, pode-se incluir: medicamentos, alimentação, consultas, procedimentos, testes laboratoriais, suplementos e o atendimento da equipe de saúde. Os custos indiretos contemplam a diminuição da produção da equipe, o gasto pelos familiares com visitas incluindo viagens e alimentação, a própria morbimortalidade do indivíduo. Há, também, os custos imensuráveis, como os psicológicos (anorexia, perda do trabalho e a incapacidade de executar tarefas), a dor e o sofrimento da condição física propriamente dita, e por fim a mudança na função social no que diz respeito às atividades diárias (OMS, 2009).

A resistência bacteriana crescente aos antimicrobianos é outro fator que contribui para o acréscimo no custo dos tratamentos hospitalares. Esta realidade atinge hospitais do mundo inteiro, no entanto, é importante conhecer as características bacterianas do local, para que possam ser tomadas medidas mais efetivas de controle da resistência bacteriana (OLIVEIRA et al, 2011; OMS, 2002).

Um estudo realizado por Oliveira e colaboradores (2011) no Hospital Universitário do Rio Grande do Norte demonstrou 10 anos da evolução da resistência bacteriana na instituição. Foram analisadas 6.401 culturas positivas somente do gênero *Klebsiella spp.* De dez antimicrobianos utilizados, oito apresentaram menos efetividade ao combate de infecções e dois mantiveram-se estáveis estatisticamente. As maiores taxas observadas de evolução da resistência foram para: piperacilina/tazobactam, ciprofloxacino, cefalosporina de terceira geração e aztreonam. Outro dado relevante que a pesquisa levantou foi o aumento da incidência de cepas com fenótipo produtor de betalactamase de espectro ampliado (ESBL). Entre 1999 e 2002, as cepas ESBL representavam 16,7 % do total de *Klebsiella spp.* isoladas, já de 2006 a 2008, a incidência aumentou para 75 % das cepas (OLIVEIRA et al, 2011).

1.1.2.1 Neutrófilos e sua importância no processo infeccioso

Os neutrófilos são leucócitos que compreendem mais de 95 % dos granulócitos circulantes, medem de 10 a 20 μ c e possuem núcleo multilobulado. É o tipo celular de maior importância em um processo infeccioso bacteriano. Em indivíduos adultos imunocompetentes a resposta esperada nessa condição é uma neutrofilia, ou seja, um aumento de neutrófilos circulantes (BAIN, 2010; LICHTMAN et al, 2006).

Os neutrófilos possuem grânulos citoplasmáticos primários e secundários. Os grânulos primários, presentes normalmente nas células imaturas, possuem hidrolases ácidas, mieloperoxidase e muramidase. Os grânulos secundários, predominantes nos neutrófilos maduros, compõem-se de lactoferrina e losozima. Dentre as proteínas contidas na célula, estão defensinas, seprocidinas, catelicidinas, proteínas indutoras de permeabilidade bacteriana e uma variedade de substâncias antibióticas (ROITT; BROSTOFF; MALE, 2003).

O neutrófilo pode interagir diretamente com o microrganismo antigênico, ou ser ativado por citocinas e quimiocinas. A característica principal da resposta inflamatória é o recrutamento de leucócitos para a

área da lesão, para realizar fagocitose, destruir ou conter o microrganismo invasor, e para a digestão de tecido necrótico (ROITT; BROSTOFF; MALE, 2003).

O processo inflamatório inicia-se com a ativação do endotélio pela liberação de histamina, de trombina ou da ativação do fator plaquetário, o qual alterará a vascularização e a permeabilidade microvascular, o que culmina em estase sanguínea. Os fagócitos mononucleares liberam o fator de necrose tumoral (TNF α) ou interleucinas (IL) que induzem a síntese e a expressão de E-selectina, que, por sua vez, liga-se aos neutrófilos por meio de adesinas. A P-selectina também age de forma semelhante após exposição ao endotélio. Ambas selectinas têm um papel primordial na diminuição da velocidade do fluxo vascular, direcionando o neutrófilo para a periferia do vaso. Essa força quimiostática permite a diapedese, que é a migração do neutrófilo para o tecido supostamente lesado (ROITT; BROSTOFF; MALE, 2003; LICHTMAN et al, 2006).

Dependendo do tempo da inflamação e da evolução da resposta do organismo, além dos neutrófilos, os linfócitos, monócitos, basófilos e eosinófilos também podem ser recrutados. As moléculas de adesão intracelular estão ligadas ao recrutamento de todos os tipos de células leucocitárias, já as de adesão vascular são responsáveis pelo recrutamento de células com características de lesão inflamatória crônica, como linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos (ROITT; BROSTOFF; MALE, 2003).

No processo inflamatório, a participação do sistema complemento é fundamental, pois realiza o recrutamento leucocitário para a inflamação e ativa os sistemas efetores. O C5a e o C3a são fragmentos proteicos que ativam a linhagem mieloide. Os neutrófilos são sensíveis aos estímulos do C5a, resultando no aumento do movimento direcional (quimiotaxia). No local da infecção, os neutrófilos degranulam e liberam, além das substâncias já citadas, reservas de moléculas de adesão, estimulando a migração de mais células ao tecido. O C5a também induz a degranulação de mastócitos e basófilos, os quais possuem histamina e mediadores vasoativos, estes são responsáveis pelas alterações vasculares importantes, como vasodilatação e dano tecidual. O C3a atua de forma menos ativa, no entanto, também causa a degranulação celular. Esse processo contribui para a lesão tecidual, devido à natureza proteolítica do conteúdo celular dos leucócitos (LICHTMAN et al, 2006; ROITT; BROSTOFF; MALE, 2003).

Em estados inflamatórios, ou mesmo em algum estado de estresse fisiológico, pode haver um recrutamento celular da medula óssea para a

circulação sanguínea. Após o processo de maturação dos neutrófilos na medula óssea, as células são estocadas ali por um tempo. Essa reserva contém mais células do que em toda circulação sanguínea e, quando a medula é estimulada excessivamente, pode haver a liberação dessas células maduras e também de neutrófilos imaturos no sangue (BAIN, 2010; HOFFBRAND; PETTIT; MOSS, 2004; LICHTMAN et al, 2006).

O processo inflamatório possui uma regulação humoral. O fator estimulador de colônia (fator estimulante de granulócitos – colônia monocítica) pode estimular a produção de eosinófilos, monócitos ou somente neutrófilos (Fator estimulador de granulócitos). Outra citocina de estimulação granulocítica importante é a IL-3, cujos receptores estão presentes em células imaturas. A produção de IL-3 e do fator estimulante de granulócitos – colônia monocítica é realizada por linfócitos T ativados. O fator estimulador de granulócitos é produzido por monócitos, fagócitos e células mesenquimais, sob estimulação das IL1, TNF, ou produtos bacterianos, como endotoxinas. Esses fatores são importantes mediadores da inflamação, pois, estimulam a produção de granulócitos na medula óssea. As citocinas regulam a produção, sobrevivência e a atividade dos neutrófilos (LICHTMAN et al, 2006).

Portanto, no processo de infecção bacteriana, há um intenso recrutamento celular, e, em geral, a resposta usual é uma alteração no hemograma, com uma leucocitose e neutrofilia. Em um quadro séptico, as infecções podem estar relacionadas com leucopenia e neutropenia. A diminuição do número de neutrófilos circulantes em infecções, as quais geralmente causam neutrofilia, pode estar relacionada com a intensa migração celular do vaso sanguíneo para o local da infecção. Caso a reposição sanguínea pela medula óssea não ocorra na mesma proporção que a migração para o tecido, resultará em um déficit de neutrófilos circulantes, causando uma neutropenia. Em indivíduos com infecções, a neutropenia é um fator indicativo de mau prognóstico (BAIN, 2010; HOFFBRAND; PETTIT; MOSS, 2004).

Alterações morfológicas nos neutrófilos também podem ocorrer nos casos de infecções. Essas são proporcionais à gravidade do caso e à resposta individual do sujeito. O hemograma pode evidenciar um desvio à esquerda, granações tóxicas, corpúsculos de Döhle e vacuolização dos neutrófilos. Os aspectos citados são usuais, porém não específicos para infecções bacterianas, por isso, devem ser acompanhados de exames bacteriológicos. No monitoramento do quadro clínico em infecções já confirmadas, a contagem de neutrófilos é muito útil (BAIN, 2010; HOFFBRAND; PETTIT; MOSS, 2004).

Outras desordens que favorecem ao aparecimento de infecções são as anormalidades qualitativas dos neutrófilos. Essas se caracterizam pelo comprometimento funcional da célula, quando o neutrófilo não possui sua atividade preservada, seja por deficiência da quimiotaxia até o sítio de inflamação, na adesão ao endotélio e na movimentação, ou por deficiência na fagocitose, que não causa a morte do microrganismo invasor. Estes danos funcionais podem ser congênitos ou adquiridos, como por exemplo, na diabetes mellitus, com o uso excessivo de álcool ou o uso de glicocorticóides (LICHTMAN et al, 2006).

1.1.2.2 Neutropenia febril

Como visto anteriormente, o termo neutropenia refere-se à diminuição da contagem absoluta de neutrófilos na corrente sanguínea. A relação entre o risco de infecções e a contagem de neutrófilos é inversamente proporcional. De acordo com o manual elaborado pela *National Collaborating Centre for Cancer* (NCCC) (2012), que é seguido pelo Serviço de Onco-hematologia do HU/UFSC, é considerada neutropenia a contagem de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/L$. No manual em questão, a neutropenia febril também é denominada sepse neutropênica com objetivo de salientar a gravidade do quadro. Para o paciente ser considerado um neutropênico séptico, além da neutropenia, é necessário um quadro febril, com temperatura corpórea superior a $38^\circ C$ ou outros sinais e sintomas apresentados pelo paciente que sejam condizentes com o quadro clínico de sepse.

Atualmente, com o advento de tratamentos antineoplásicos mais modernos e agressivos, vem crescendo o número de pacientes que são tratados com citostáticos de indução de remissão para leucemias e linfomas. Esses pacientes desenvolvem com frequência quadros de neutropenia febril em tempo prolongado e intensidade profunda. Alguns podem ser candidatos ao transplante de medula óssea, que por consequência será necessário novo período de neutropenia (FOCACCIA, 2009).

Quando o indivíduo possui outras alterações hematológicas, como hipogamablobulinemia, linfocitopenia e monocitopenia, o quadro é considerado mais grave. Fatores como a integridade da pele e mucosas, estado nutricional e vascular do sujeito influenciam no risco de infecções (LICHTMAN et al, 2006; RAM et al, 2009).

Para a classificação formal do risco do sujeito neutropênico, pode-se utilizar a *Multinational Association for Supportive Care in Cancer* (MASCC). A escala MASCC objetiva avaliar o risco do

paciente neutropênico para desenvolver complicações, como, por exemplo, problemas cardíacos, falência respiratória e renal, hipotensão, confusão, necessidade de cuidados intensivos e óbito. Para realizar o cálculo da escala é necessário considerar fatores como idade, natureza do tumor (sólido ou não), pressão sistólica, estado de hidratação, febre, entre outros, que fornecerão um resultado numérico. Caso o produto seja inferior a 21, o indivíduo é classificado como de alto risco para o desenvolvimento de complicações, e maior ou igual a 21, é considerado de baixo risco. A escala também foi citada e recomendada por dois manuais de manejo do paciente neutropênico (CHEUNG, 2013; FREIFELD et al, 2010; GABAY; TANZI, 2010). Na Tabela 1 estão listados os itens que compõem esta escala.

Tabela 1: Itens que compõem a escala *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*.

MASCC escala de risco	Pontos contabilizados
Extensão da doença	1
Sem sintomas	5
Sintomas leves	5
Sintomas médios	3
Sem hipotensão	5
Sem doença pulmonar obstrutiva crônica	4
Tumor sólido ou sem infecção fúngica	4
Sem desidratação	3
Paciente ambulatorial no início da febre	3
Idade inferior a 60 anos	2

MASCC: *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*. Adaptado de: Manual para o manejo da neutropenia febril, elaborado por Gabay Tanzi (2010).

A neutropenia pode ser responsável pela manifestação de sintomas, os quais são mais evidenciados quando a contagem neutrofílica está muito diminuída, como em tratamentos citotóxicos. Quando os neutrófilos aproximam-se de zero no sangue periférico, podem-se observar episódio de febre alta, úlcera oral dolorida, resfriado, prostração, astenia e sepse. Caso haja o progresso do quadro, podem ocorrer dores de cabeça, *rash* e estupor (LICHTMAN et al, 2006).

Os sintomas de infecção em neutropênicos nem sempre são evidentes, pois, sem os neutrófilos a resposta inflamatória fica reduzida, com pouca ou sem formação de pus, que dificulta a identificação do sítio de infecção, ocultando achados físicos e radiológicos. Deste modo, as infecções em tecidos moles não apresentarão sinais evidentes de celulite, por exemplo, infecções pulmonares não irão gerar infiltrado no raio-X de tórax, meningites podem não apresentar pleocitose no líquor.

Deve-se sempre levar em conta que os pacientes estão debilitados e fazem constante uso de corticosteroides, podendo evoluir a um quadro de septicemia fulminante sem mesmo a ocorrência de febre. Todavia, a febre é o sinal indicativo mais frequente de infecção, e, quando presente, pode ser o único achado em indivíduos neutropênicos. (LICHTMAN et al, 2006; FREIFELD et al, 2010; FOCACCIA, 2009). Uma pesquisa realizada por Lima e colaboradores (2012) com pacientes oncológicos afirma que 75,2 % dos pacientes apresentaram febre, reforçando a importância do sinal clínico no cuidado ao paciente neutropênico.

Após um episódio febril em neutropênico, a investigação deve ser imediata, pois se trata de um quadro emergencial, novos sintomas respiratórios ou abdominais devem ser cuidadosamente analisados. Também se destaca que o início da terapia antimicrobiana deve ser o mais breve possível (LICHTMAN et al, 2006; FREIFELD et al, 2010).

O número de mortes em decorrência de neutropenia grave vem diminuindo ao longo dos anos, no entanto, novos padrões epidemiológicos e microbiológicos se tornam um desafio para o sucesso dos tratamentos (VISCOLI et al, 2005). Antes do uso de antibióticos, a fatalidade de infecções bacterianas em neutropênicos atingia aproximadamente 100 % dos casos, especialmente em pessoas portadoras de neoplasias hematológicas (LICHTMAN et al, 2006).

Segundo o manual de tratamento antimicrobiano para neutropênicos portadores de neoplasias, a avaliação quanto ao risco de infecções sérias deve ser realizada na primeira manifestação febril. O risco determinará qual antimicrobiano que deve ser utilizado, a via de administração e o tempo de tratamento no neutropênico. São considerados de baixo risco indivíduos com menos de sete dias de neutropenia, com pouca ou nenhuma comorbidade, esses pacientes são candidatos a tratamento antimicrobiano oral empírico. Já sujeitos com mais de sete dias de neutropenia absoluta (menos que 100 neutrófilos/mm³) ou comorbidades significantes são considerados de alto risco e devem ser internados para o tratamento empírico intravenoso (FREIFELD et al, 2010).

No Quadro 1, estão listados alguns fatores que favorecem uma classificação de baixo risco de infecção grave em pacientes com neutropenia.

Quadro 1: Fatores que indicam baixo risco de desenvolver infecção grave em pacientes com neutropenia.

Fatores que favorecem um baixo risco de infecção grave

Contagem absoluta de neutrófilos maior ou igual a 100 células/mm³

Contagem absoluta de monócitos maior ou igual a 100 células/mm³

Radiografia de tórax normal

Testes de função hepática e renal próximos do normal

Duração da neutropenia menor que sete dias

Expectativa de resolução da neutropenia menor que dez dias

Sem sinais de infecção no sítio de inserção de cateter venoso

Evidência de recuperação precoce da medula óssea

Doença maligna em remissão

Pico febril menor que 39°C

Sem alterações neurológicas ou mentais

Sem aparência de doente

Sem dor abdominal

Sem complicações em situações concomitantes como: vômitos, diarreia, hipóxia, entre outros.

Adaptado de: FOCACCIA, 2009.

Para os indivíduos de alto risco, é necessário solicitar duas amostras de HC previamente à administração do antimicrobiano. De preferência do cateter, quando o sujeito possuir, ou da veia periférica. O resultado do teste será determinante na avaliação da necessidade de troca do antimicrobiano empírico para cobrir o espectro da bactéria identificada (FREIFELD et al, 2010).

Além dos recursos já citados, a utilização de antimicrobiano de forma profilática para portadores de doenças oncológicas com neutropenia é recomendada pela Sociedade Americana de Clínica Oncológica (ASCO). O manual de terapia profilática antimicrobiana para o manejo da febre e da neutropenia em indivíduos tratados para neoplasias malignas foi publicado em janeiro de 2013. Segundo esse manual, é possível tratar o neutropênico de forma profilática com antimicrobianos via ambulatorial, quando o MASCC for superior a 21 e sem outros fatores de risco. Este recurso beneficia o indivíduo, pois, minimiza sua permanência no hospital, evitando contato com bactérias

resistentes e possíveis IH, o que reduz o custo do tratamento para o sistema de saúde (FLOWERS et al, 2013).

1.1.2.3 Infecções em indivíduos portadores de doenças onco-hematológicas

Em portadores de hemopatias malignas, a resposta imunológica está debilitada o que o torna vulnerável a infecções, não somente devido à neoplasia propriamente dita, mas também ao tratamento. Além dos medicamentos citotóxicos, o uso de anticorpos monoclonais, direcionados contra os receptores das células precursoras B e T, utilizados amplamente para o tratamento de leucemias agudas e linfomas, também somam o risco de infecções. A imunidade individual também é um fator que parece influenciar na resposta a infecções (VISCOLI et al, 2005).

A neutropenia febril causada pela terapia antineoplásica está associada às infecções microbiologicamente documentadas em 40 % dos casos, sendo que a bacteriana é a mais prevalente, somando metade dos casos. A outra metade se deve a focos de infecções bem definidos, comprovadas por amostras de urina, aspirados pleurais e outros. Cerca de 20 % das infecções são clinicamente comprovadas, destacando-se os diagnósticos de pneumonias. Calcula-se que 20 % das febres que ocorrem em neutropênicos são de origem indeterminada, ou seja, sem um agente infeccioso identificado (FOCACCIA, 2009).

Dentre fatores que podem ser determinantes ao desenvolvimento de IH destaca-se a assistência prestada ao sujeito na instituição, como, por exemplo, as técnicas assépticas empregadas, o manuseio correto de cateteres, eficiente higienização das mãos pelos profissionais de saúde e pelos acompanhantes, entre outras atividades que possam expor o doente a bactérias, fungos e vírus. A própria infraestrutura do ambiente de internação pode ser um fator protetor para a prevenção a infecções como: pressão positiva nos leitos, vedamento das janelas, e limpeza dos leitos. (RAM et al, 2009).

No que se refere ao uso de materiais invasivos, Príncipe e colaboradores (2013) destacam a relação do uso de CVC com infecções. Foi um estudo retrospectivo, com 106 casos de pacientes portadores de LMA. Destes, 58 (54 %) desenvolveram sepse. Houve uma significância importante no que diz respeito à retirada de cateter motivada por infecções, visto que estas representaram 16 casos do total de 19 retiradas de CVC. Ainda foi destacado o risco superior para trombose nesses casos em que foi necessária a retirada do cateter devido às infecções. É

imprescindível, portanto, tentar evitar a contaminação do dispositivo com o manuseio correto, priorizando procedimentos contidos em manuais.

Em contra partida, atualmente é realizada uma quimioterapia mais amena que em outras décadas, com efeitos colaterais menos intensos ou sob maior controle. Isto permite a manutenção da integridade de mucosas, por exemplo, na diminuição de casos de mucosites em pacientes neutropênicos (MONTASSIER et al, 2013).

Para o correto tratamento antimicrobiano do neutropênico, a equipe multidisciplinar em saúde deve estar ciente dos manuais atualizados. A pressão seletiva gerada pelo uso difundido dos antibióticos, aliados à implantação de cateteres, contribui para o maior número de infecções em neutropênicos, e a resistência bacteriana ao tratamento (VISCOLI et al, 2005).

1.1.2.3.1 BACTÉRIAS CAUSADORAS DE INFECÇÕES EM NEUTROPÊNICOS

Para o paciente em neutropenia é importante verificar a integridade das mucosas e quais os dispositivos invasivos instalados, a fim de prever a quais bactérias o paciente está mais vulnerável para o desenvolvimento de infecções. Calcula-se que 80 % das bactérias são de origem intestinal, e em torno de 50 % dessas são adquiridas durante a internação hospitalar (FOCACCIA, 2009).

A detecção microbiológica do agente causador das infecções é de grande importância para o neutropênico, entretanto, nem sempre é possível realizá-la. A febre do neutropênico pode ser de origem desconhecida, ou ainda estar associada a sintomas que possibilitem a identificação clínica de infecção (GABAY; TANZI, 2010).

Um estudo realizado por Ram e colaboradores (2009) mostrou que em 159 neutropênicos, um total de 79 (49,6 %) indivíduos desenvolveram infecções, dessas 15 (19,0 %) clinicamente documentadas, 8 (10 %) microbiologicamente comprovadas, 17 (21,0 %) bacteremias, 5 (0,6 %) episódios fúngicos. Outros 34 (21,4 %) episódios registrados foram classificados como febres de origem desconhecida.

Em indivíduos neutropênicos houve uma modificação epidemiológica das infecções. Entre 1950 e 1960, houve uma prevalência de infecções por bactérias Gram positivas, já nas décadas de 1960 e 1970 prevaleceram as Gram negativas e posteriormente em

1980-1990 foram as Gram positivas novamente (FLOWERS et al, 2013; GABAY; TANZI, 2010).

A revisão realizada por Montassier e colaboradores (2013) explica detalhadamente as mudanças epidemiológicas de microrganismos causadores de infecção em pacientes com neutropenia nos últimos anos. Foi notável o aumento da incidência de bactérias Gram negativas e uma importante tendência de cepas resistentes gerarem situações emergenciais, com maior mortalidade, morbidade e custo de tratamentos. O principal motivo que precipitou esta mudança foi a diminuição de profilaxia com quinolonas. No caso dos Gram positivos, há um aumento também de cepas resistentes, devido à profilaxia bacteriana prolongada. Outro motivo apontado foi o uso de CVC, que aumentou o número de casos por microrganismos da biota da pele, cujas bactérias Gram positivas destacam-se.

Dentre as bactérias causadoras de infecções em neutropênicos, atualmente estima-se que 60 % sejam cocos Gram positivas e 35 % bacilos Gram negativas (Quadro 2). Classicamente as bactérias estafilocócicas são as maiores causadoras de infecções em CVC. Já o aumento de infecções causadas por estreptococos do grupo *Viridans* se deve a pressão seletiva dos tratamentos com fluoroquinolonas aliado ao uso de bloqueadores-H2 e antiácidos. Esses medicamentos favorecem o aumento da colonização esofágica e da mucosa oral por estreptococos. Cerca de 10 % das septicemias causadas pelo grupo *Viridans* evoluem para um quadro de síndrome do desconforto respiratório, cuja taxa de óbito é expressiva mesmo com tratamento adequado, 60 % dos casos (FOCACCIA, 2009).

As bactérias Gram positivas representam uma grande percentagem das responsáveis por infecções em neutropênicos. No entanto, são as Gram negativas responsáveis pelas maiores taxas de letalidade. Dentre os bacilos mais letais, podem-se citar as Enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp) e a *Pseudomonas aeruginosa*. Felizmente, a incidência de *P. aeruginosa* vem diminuindo globalmente nos centros de tratamentos oncológicos, embora não esteja claro o motivo desta alteração. Já as bactérias anaeróbicas são causadores incomuns de infecções em neutropênicos (FOCACCIA, 2009).

Quadro 2: Bactérias causadoras de infecções em neutropênicos.

Bactérias Gram positivas	Bactérias Gram negativas
Estafilococos coagulase negativa	<i>Escherichia coli</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>Klebsiella</i> spp
<i>S. haemolyticus</i>	<i>Enterobacter</i> spp
<i>S. hominis</i>	<i>Citrobacter</i> spp
<i>Staphylococcus aureus</i>	Outras enterobactérias
Estreptococos do grupo <i>Viridans</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>S. mitis</i>	<i>Pseudomonas</i> spp
<i>S. oralis</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	Não fermentadores como <i>Alcaligenes</i> spp
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Capnocytophaga</i> spp
<i>Corynebacterium</i> spp	<i>Fusobacterium</i> spp
<i>Bacillus</i> spp	<i>Clostridium</i> spp
<i>Stomatococcus mucilaginosus</i>	<i>Bacterioides</i> spp
<i>Leuconostoc</i> spp	
<i>Rhodococcus equi</i>	

Adaptado de: FOCACCIA, 2009.

Paul e colaboradores (2007) observaram em um estudo com 414 neutropênicos que a média temporal para o desenvolvimento de bacteremia hospitalar é de 10 dias. Foram analisados 462 bacteremias, sendo que nenhuma fonte de infecção foi identificada em 68,4 % dos episódios. No restante dos casos, em que foi possível a identificação do microrganismo, houve uma distinção bacteriana conforme a progressão no período de internação do indivíduo. Episódios infecciosos causados pela bactéria *Escherichia coli* apresentaram a maior frequência, no entanto, com a progressão do tempo de hospitalização a sua incidência foi decrescendo, enquanto outros patógenos apresentaram comportamento inverso, ou seja, aumentando a incidência com o aumento proporcional do tempo de internação, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus spp.* and *Candida spp.* As bacteremias polimicrobianas que exigem um tratamento mais complexo são menos frequentes, no estudo, foram detectadas em 17,3 % dos casos (PAUL et al, 2007).

No que diz respeito ao Brasil, o estudo realizado por Lima e colaboradores (2012) abordaram a epidemiologia das infecções na realidade do Hospital Universitário de Minas Gerais. Foram estudados

116 casos de neutropenia, dos quais 39 amostras foram positivas microbiologicamente. A maioria foi representada por bactérias Gram negativas (61,5 %), como *E. coli* (28,2%) e *Pseudomona aeruginosa* (17,9 %), *Klebsiella pneumoniae* (10,3 %), *Acinetobacter baumannii* (2,6 %) e *Stenotrophomonas maltophilia* (2,6 %). Já as bactérias Gram positivas estavam em menor proporção (38,5 %), representadas por *Staphylococcus epidermidis* (15,4 %), *Staphylococcus aureus* (12,8 %), entre diversas outras menos representativas. Houve uma média de 23 dias entre a admissão e o diagnóstico da infecção e oito dias entre a detecção do quadro de neutropenia e o tratamento antimicrobiano.

Dado o exposto, é de suma importância que os profissionais da instituição hospitalar estejam atentos às infecções em pacientes neutropênicos e, para tal, é imprescindível conhecer a epidemiologia dos microrganismos causadores de infecções. Portanto, a vigilância contínua se faz necessária, para que o tratamento antimicrobiano seja otimizado, evitando o desenvolvimento das resistências bacterianas (MONTASSIER et al, 2013).

1.1.2.3.2 RESISTÊNCIA BACTERIANA

O incremento na resistência bacteriana global é sem dúvida um desafio a ser controlado. Para os pacientes neutropênicos é ainda mais preocupante, representando um risco de vida e poucas opções terapêuticas (MONTASSIER et al, 2013).

A resistência bacteriana foi observada pela primeira vez poucos anos após o emprego sistemático do primeiro antimicrobiano, a penicilina. Acreditava-se que o medicamento poderia combater qualquer bactéria estafilococo, no entanto, cepas de *Staphylococcus aureus* começaram a expressar resistência. Este fenótipo se deve a presença da enzima β -lactamase, capaz de inativar o anel betalactâmico que constitui a estrutura química fundamental das penicilinas. Essa resistência pode ser expressa tanto por bactérias Gram negativas, quanto positivas. Atualmente a maioria das amostras positivas para *Staphylococcus aureus*, mesmo que de infecções comunitárias, são resistentes à penicilina (BARROS et al, 2008).

A expressão resistente é uma forma qualitativa de afirmar que a bactéria tem capacidade de crescer *in vitro* na presença da concentração em que o antimicrobiano atinge no sangue. Portanto, o conceito de resistência é dose dependente, e, por isso, deve-se analisar a concentração do fármaco que consegue atingir o sítio de infecção. Outra maneira de expressar a resistência bacteriana é quantitativamente,

através da concentração inibitória mínima (CIM), ou concentração bactericida mínima. Ambos os termos tratam-se da concentração mínima do fármaco necessária para inibir o crescimento e destruir o microrganismo, respectivamente (BARROS et al, 2008).

A resistência bacteriana aos antimicrobianos pode ser dividida em duas categorias, as intrínsecas e as adquiridas. A primeira trata-se de mecanismos específicos de resistência que as caracterizam como espécie ou gênero. De acordo com o Instituto de Padronização Clínica e Laboratorial (do inglês, *Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI), mesmo com a expressão de sensibilidade *in vitro*, os fármacos que apresentam resistência intrínseca devem ser descartados das opções terapêuticas. Abaixo segue a lista de resistência intrínseca de algumas espécies de relevância clínica (Quadro 3) (OPLUSTIL et al, 2010).

Quadro 3: Resistência intrínseca de bactérias de relevância clínica.

Gênero Espécie	ou Antimicrobiano cuja bactéria apresenta resistência intrínseca
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Ampicilina, amoxicilina, cefalosporina de 1ª geração e nitrofurantoína
<i>Citrobacter freundii</i>	Ampicilina, amoxicilina, amoxicilina + clavulanato cefalosporina de 1ª geração, cefoxitina, cefuroxima e cefotatem
<i>Enterobacter aerogenes</i>	Ampicilina, amoxicilina, amoxicilina + clavulanato cefalotina de 1ª geração, cefoxitina, cefuroxima e cefotetam
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ampicilina, amoxicilina, carbenicilina e ticarcilina.
<i>Morganella morganii</i>	Polimixina, colistina, ampicilina, cefalosporina de 1ª geração, amoxicilina/clavulanato e nitrofurantoína.
<i>Proteus mirabilis</i>	Polimixina, tetraciclina e nitrofurantoína.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ampicilina, amoxicilina, amoxicilina + clavulanato, cefalosporina de 1ª e 2ª geração, cefotaxima, ceftriaxona, cefoxitina, tetraciclina, cloanfenicol, ácido nalidíxico.
<i>Serratia marcescens</i>	Polimixina, colistina, cefalotina, ampicilina, amoxicilina, amoxicilina + clavulanato, cefuroxima, cefoxitina, e nitrofurantoína.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Todos β -lactâmicos, exceto ticarcilina/clavulanato e aminoglicosídeos
<i>Enterococcus faecalis</i>	Quinuprustina/dalfopristina
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a oxaciclina	Todos β -lactâmicos
<i>S. pneumoniae</i>	Aminoglicosídeos e trimetoprima

Adaptado de: OPLUSTIL et al, 2010 e BARROS et al, 2008.

Dentre as resistências adquiridas, pode-se destacar a ESBL. É uma enzima capaz de inativar penicilinas, cefalosporinas de 1ª a 4ª geração e monobactâmicos. É de suma importância a pesquisa desta resistência para estudos de vigilância epidemiológica ou para controle de IH. O uso de quinolonas contribuiu para o aumento da resistência de microrganismos, destacando a *E. coli* que protagoniza 50 % das

infecções por Gram negativas e apresenta um aumento de cepas quinolonas resistentes e ESBL positivas (MONTASSIER et al, 2013; OPLUSTIL et al, 2010).

Ainda no que se trata de resistência adquirida, o *S. aureus* pode expressar pelo gene *mecA*, conhecida como MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina). Esse fenótipo confere resistência a todos β -lactâmicos exceto às novas cefalosporinas anti-MRSA. A resistência se deve a alteração do sítio de ação do antibiótico, que inicialmente era realizada através da proteína ligante de penicilina ou *protein binding penicilin*, com a modificação estrutural da proteína, o medicamento perde afinidade ao receptor, denominado agora de proteína ligante de penicilina 2. Este tipo de resistência é mais comum às bactérias Gram positivas, porém já foi relatada em Gram negativas (BARROS et al, 2008; OPLUSTIL et al, 2010).

Dado o exposto, a resistência de Gram positivos pelos mecanismos citados restringe as opções terapêuticas e direcionam ao uso de glicopeptídeos, como a vancomicina. No entanto, o gene *vanA* confere a resistência de *S. aureus* à vancomicina (VRSA), um mecanismo adquirido recentemente e já preocupante no que diz respeito a infecções em neutropênicos. Nos *Enterococcus faecalis* e *E. faecium*, também observam-se os fenótipos Van A, B e G que confere resistência completa à vancomicina (VRE), e o Van C, D e E, resistência intermediária ao antimicrobiano em questão (OPLUSTIL et al, 2010).

As bactérias *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp, *Serratia marcescens* e *Providencia* spp. podem expressar o gen cromossômico conhecido como amp C. A presença de β -lactâmicos pode desreprimir o gen, produzindo grande quantidade da β -lactamase, que irá degradar o antibiótico com ou sem inibidores da enzima. O amp C plasmidial pode ser observado nas bactérias do *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Proteus Mirabilis* e *Salmonella* spp. Normalmente, ambos os tipos bacterianos não possuem capacidade de destruir o cefepime (cefalosporina de 4ª geração), restando esta opção terapêutica. Quando associado a estes mecanismos citados com outros como ESBL, bombas de e fluxo e/ou deficiência de porinas podem conferir resistência até a carbapenêmicos. As enzimas capazes de degradar este antibiótico são conhecidas como carbapenemases, capazes de degradar ertapenem, imipenem e meropenem (OPLUSTIL et al, 2010).

As carbapenemases podem ser serinocarapenemases, que possuem no sítio ativo a serina, consistem em enzimas cromossômicas e plasmidiais como a KPC (*Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase). Estão mais comumente presentes em *Enterobacter* spp, *S. marcescens*,

Klebsiella spp.. Todas estas bactérias têm capacidade de hidrolizar carbapenems, cefalosporinas, penicilinas e monobactam (aztreonam) (OPLUSTIL et al, 2010).

A resistência KPC é expressa pelo gene *bla_{kpc}*, que possui pouca diversidade gênica. Esse gene pode ser responsável também por diminuir a permeabilidade bacteriana, aumentando a resistência aos betalactâmicos. Outro fato que deve ser observado é a existência em paralelo da KPC e do cromossomo desreprimido Amp C, que irá acentuar ainda mais a resistência. As cepas KPC podem apresentar-se sensíveis ao imipenem (de acordo com a CIM) ou totalmente resistente, por isso o teste de sensibilidade comum pode não detectar a presença da resistência (TZOUVELEKIS et al, 2012; OPLUSTIL et al, 2010).

Além das serinocarbenemases, outro grupo de resistência aos carbapenêmicos são as metalobetalactamases, que são cátions dependentes. Possuem capacidade de hidrolisar betalactâmicos de todas as classes, incluindo as com inibidores de betalactâmicos e podem possuir ou não resistência a monobactams (OPLUSTIL et al, 2010).

Dado o exposto, a nova norma técnica n° 01/2013 teve como objetivo aprimorar e padronizar a detecção de resistência à carbapenêmicos. Esta resistência é de extrema relevância, visto que já é realidade em muitos hospitais brasileiros, além de possuir altíssimo poder de disseminação, como no caso da KPC e NDM (Nova Deli metalo-beta-lactamase). É de suma importância a identificação destes mecanismos, tendo em vista que medidas sejam tomadas o mais precocemente possível como: tratamento correto, precauções e isolamento do paciente infectado ou colonizado. O esforço deve ser multidisciplinar, com objetivo de conter a disseminação do microrganismo. Contudo, o laboratório clínico possui um grande desafio, a realização de TSA eficiente e atualizado de acordo com sua realidade e as tendências de resistência bacterianas mais recentes (BRASIL, 2013).

1.1.2.3.3 TERAPIA ANTIBIÓTICA PARA NEUTROPÊNICOS

A vigilância ao paciente neutropênico deve ser contínua e, ao sinal de febre, o quadro é considerado emergencial, atribuído sempre como uma infecção. O tratamento antimicrobiano precoce tem como objetivo prevenir choque séptico, falência de órgãos e morte do indivíduo (NCCC, 2012).

A terapia antimicrobiana deve ser instituída assim que se verifica a presença de febre ou qualquer outro sinal de infecção, sendo prévia à

identificação do agente etiológico e até mesmo à contagem de neutrófilos. Isto devido ao indivíduo neutropênico apresentar rápida progressão da infecção, principalmente no que diz respeito às infecções protagonizadas por bactérias Gram negativas. Há evidências de que o tratamento antimicrobiano iniciado após duas horas de febre apresentou uma mortalidade superior ao tratamento iniciado em uma hora. Apesar de não se ter um consenso estabelecido para o tempo ideal de início da terapêutica, recomenda-se que se inicie o tratamento empírico assim que possível, pois há evidências de diminuir complicações futuras ao paciente, além de aumentar a sobrevivência. Em relação ao custo-benefício dos tratamentos empíricos, nota-se que, ao realizá-los, os gastos posteriores são minimizados, visto que há uma melhoria na morbimortalidade do paciente e esta supera os gastos iniciais (NCCC, 2012).

A seleção dos antimicrobianos deve realizar-se considerando vários aspectos como: o risco de infecção, potencial sítio infeccioso, ação do medicamento no local desejado, sensibilidade antimicrobiana provável, entre outros fatores. Destaca-se a importância do hospital conhecer a sensibilidade predominante das bactérias e prescrever os tratamentos empíricos mais efetivos ao paciente. No Quadro 4, estão listados fatores que devem ser analisados para uma escolha terapêutica mais adequada (NCCC, 2012; GABAY; TANZI, 2010).

Quadro 4: Fatores que influenciam na seleção do antimicrobiano inicial.

Fatores que influenciam na seleção inicial do antimicrobiano

Classificação do risco de infecção (alto ou baixo)
Susceptibilidade dos patógenos isolados localmente
Qual o mais comum microrganismo causador da infecção e sua resistência antimicrobiana, tal como ESBL ou VRE
Colonização prévia do paciente e a resistência antimicrobiana do colonizador
Potencial sítio de infecção
Antimicrobiano com cobertura de amplo espectro, que deve incluir cobertura contra <i>Pseudomonas spp</i>
Uso de antimicrobiano prévio
Instabilidade clínica como disfunção de órgão ou hipotensão
Alergia a medicamentos

ESBL: Betalactamase de Espectro Ampliado, VRE: *Enterococcus* resistente à vancomicina; Adaptado de GABAY e TANZI, 2010.

O uso de monoterapia empírica com antimicrobianos de amplo espectro implica em vantagens, como diminuição da toxicidade, principalmente no que diz respeito à sobrecarga renal e à diminuição no custo do tratamento. Atualmente, com o advento das cefalosporinas de 3º e 4º gerações com atividade *antipseudomonas* (ceftazidima e cefepime), do piperacilina + tazobactam e dos carbapenêmicos, já é possível a utilização de monoterapia. O cefepime pode ser preferido em neutropênicos, pois, ao contrário da ceftazidima, possui ação contra o grupo *Viridans* sp. e *Pneumococcus* sp.. Estudos com piperacilina + tazobactam em combinação com aminoglicosídeos sugerem que o primeiro pode seguramente ser utilizado como monoterapia. O paciente deve ser sempre monitorado para verificar o aparecimento de possíveis resistências bacterianas, infecções secundárias e eventos adversos (FOCACCIA, 2009; NCCC, 2012).

No que diz respeito à terapia combinada, pode ser utilizada e há evidências de maior eficácia, visto que ainda há necessidade de pesquisa sobre o assunto para uma recomendação mais segura (NCCC, 2012). Estudos na área são continuamente necessários, já que a cada dia os fármacos tornam-se obsoletos frente às resistências bacterianas emergentes (NCCC, 2012).

Levando em consideração as limitações dos estudos e a controvérsia entre as pesquisas, o Manual utilizado pelo HU/UFSC recomenda, em caso de suspeita de alto risco, que o tratamento realizado em hospitais seja feito por via endovenosa. Deve-se utilizar monoterapia com betalactâmico (piperacilina + tazobactam), cefepime ou carbapenêmicos. Destaca-se ainda que o aminoglicosídeo não deva ser utilizado no tratamento empírico, seja combinado ou não com outro antimicrobiano. Estas indicações podem ser dispensadas caso haja conhecimento dos microrganismos prevalentes na instituição e que esses não sejam suscetíveis ao medicamento (FREIFELD et al, 2010; NCCC, 2012).

Outro antimicrobiano que deve ser evitado na terapia empírica inicial é a vancomicina. Esse medicamento é indicado para bactérias Gram positivas resistentes aos betalactâmicos, e, portanto, deve-se reservar essa opção terapêutica. Exceção dessa indicação é quando houver um fator agravante, como um quadro de hipotensão, ou uma suspeita de pneumonia, ou ainda se houver uma provável resistência bacteriana, justificando a utilização da vancomicina. Assim como no caso da daptomicina e da linezolida, que devem ter seu uso restrito a casos onde houver resistência documentada à vancomicina ou ainda que

o seu uso esteja contra indicado (FREIFELD et al, 2010; GABAY; TANZI, 2010).

Situações onde há suspeita de resistência bacteriana, como no caso em que a instituição tenha um histórico de endemia, ou ainda que o paciente seja colonizado, deve ser revisto o esquema antimicrobiano. As orientações, quando houver suspeita de infecções resistentes, são: empregar precocemente o tratamento para ESBL, usar carbapenêmicos; KPC, usar polimixina ou tigeciclina; MRSA, usar vancomicina, linezolida ou daptomicina; VRE, usar linezolida ou daptomicina (FREIFELD et al, 2010).

Em contra partida à orientação de se evitar o uso de vancomicina empiricamente, no caso do paciente possuir CVC, esta medida é recomendada. Destaca-se que nem sempre o paciente neutropênico evidenciará sinais clínicos de infecção, como febre, eritema no local do CVC e formação de pus. Portanto, a vancomicina está indicada na presença ou não destes sinais. O objetivo é combater principalmente *Staphylococcus spp*, mesmo com alguma resistência, gênero mais comum de causar infecções em cateteres. O efeito adverso esperado do tratamento é o desenvolvimento de nefrotoxicidade, portanto, se faz necessário o monitoramento da terapia por meio de marcadores renais, e a adaptação das doses e dos intervalos de tempo para pacientes com problemas renais (NCCC, 2012).

Na Tabela 2, encontram-se as particularidades de cada tratamento antimicrobiano, destacando-se somente as mais utilizadas no tratamento de neutropenia febril.

Tabela 2: Doses e vias de administração dos antimicrobianos mais utilizados no tratamento de neutropenia febril.

Medicamento	Via de administração	Dose adulta diária	Intervalo da dose
Amoxicilina clavulanato	+ VO	1,5 – 3g (amoxicilina)	8/8 h
Cefixima	VO	0,4g	24 h
Ceftriaxona	IV	2 – 4g	12/12 h ou 24 h
Cefepime	IV	4 – 6g	8/8 h ou 12/12 h
Piperacilina tazobactam	+ IV	12 – 16g	8/8 h ou 4/4 h
Imipenem cilastatina	+ IV	2- 4g	8/8 h ou 6/6 h
Meropenem	IV	3- 6g	8/8 h
Amicacina	IV	15mg/Kg/dia	24 h
Gentamicina	IV	5 – 7mg/Kg/dia	24 h
Levofloxacina	VO ou IV	500mg	24h
Ciprofloxacino	VO ou IV	1,5g (VO) ou 0,8-1,2g (IV)	8/8 h ou 12/12 h
Vancomicina	IV	2g	12/12 h
Linezolida	VO ou IV	1200mg	12/12 h

IV= via intravenosa e VO = via oral. Adaptado de: FOCACCIA, 2009.

A duração da terapia antibiótica empírica para paciente com sepse neutropênica pode variar de 7 a 14 dias, este período é decidido conforme a evolução do indivíduo. Os dois principais critérios para a descontinuação do tratamento são interrupção do quadro febril e normalização da contagem de neutrófilos, destacando-se que a resposta ao tratamento sem a restauração quantitativa dos neutrófilos também permite a suspensão da terapia. A interrupção precoce do antibiótico pode gerar riscos ao paciente, como: recaída, empiema, endocardite, osteomielite ou abscessos. Todavia, o prolongamento da terapia também pode acarretar prejuízos, como: reações adversas, disfunção de órgãos, resistência bacteriana, infecções fúngicas e diarreia associada ao uso de antibiótico (NCCC, 2012).

Nos casos onde houve a confirmação do microrganismo causador da infecção, é de suma importância levar em consideração a

resistência da bactéria frente aos antimicrobianos, trocando a terapia previamente utilizada se necessário. O período de tratamento pode variar de acordo com a resposta do paciente sem desenvolver quadros febris, ou ainda, de acordo com o sítio de infecção onde o agente infeccioso foi detectado, listado na Tabela 3 (FREIFELD et al, 2010).

Tabela 3: Duração da terapia antimicrobiana de acordo com o sítio infeccioso.

Sítio da infecção	Duração da terapia
Pele e tecidos moles	7 a 14 dias
Infecção sanguínea	
Bactérias Gram negativas	10-14 dias
Bactérias Gram positivas	7-14 dias
Sinusites	10 a 21 dias
Pneumonia bacteriana	10 a 21 dias

Adaptado de: FREIFELD et al, 2010.

Em casos onde há persistência da febre no paciente sob o uso de antibioticoterapia direcionada a um microrganismo já identificado, deve-se lembrar de que mesmo com a terapia adequada pode levar até cinco dias para a defervescência. No entanto, a causa da febre pode ser decorrente de uma possível resistência bacteriana, ou de uma espécie que responda mais lentamente, ou de infecção por microrganismo não bacteriano, ou de infecção secundária, ou de febre por efeito adverso de medicamentos, ou ainda nível sérico do antibiótico não adequado no sítio infeccioso (locais avascularizados como CVC e abscessos). Todos estes pontos devem ser levados em consideração para uma possível troca da terapia: sempre após exame físico meticuloso, solicitação de HC e exames de imagem que possa indicar algum sinal novo (FREIFELD et al, 2010).

Já o paciente neutropênico febril com baixo risco pode ser tratado ambulatorialmente com medicamento via oral. O antibiótico atualmente recomendado é o levofloxacino da classe dos fluoroquinolonas. É importante que o paciente possua uma condição social e circunstâncias clínicas favoráveis. O neutropênico, bem como sua rede familiar, deve possuir conhecimentos de cuidado domiciliar, que saibam o número do telefone da instituição que o acompanha, e, que seu acesso à instituição de emergência seja facilitado. Os benefícios da terapia ambulatorial são evidentes, além de que na maioria das vezes é a vontade do indivíduo e

sua rede de apoio. Também há vantagens clínicas, tais como, a diminuição do tempo de hospitalização, diminuindo, dessa forma, o risco de infecções potencialmente resistentes e os custos da instituição e dos acompanhantes (FLOWERS, et al, 2013; NCCC, 2012; GABAY; TANZI, 2010).

1.1.2.3.4 INFECÇÕES FÚNGICAS EM PACIENTES NEUTROPÊNICOS

As infecções fúngicas representam uma causa de mortalidade importante em portadores de doenças hematológicas malignas. Devido à debilidade do sistema imune, por meio do uso de corticóides, ou mesmo pela doença de base, há uma facilidade de desenvolvimento de processos infecciosos por patógenos (FOCACCIA, 2009).

Na última década, houve um aumento das infecções fúngicas, especialmente da aspergilose invasiva e outros fungos filamentosos. Observa-se uma modificação na epidemiologia das infecções em neutropênicos. As infecções causadas por *Candida* spp diminuíram, destacando-se a diminuição de infecções causadas por *Candida albicans*. Este fato deve-se à profilaxia com o uso de fluconazol amplamente utilizada. Em contra partida, há um aumento da incidência das espécies não *albicans* (FOCACCIA, 2009).

A Tabela 4 destaca quais os fungos mais prevalentes causadores de infecções em neutropênicos.

Tabela 4: Fungos mais prevalentes causadores de infecções em neutropênicos.

Fungos prevalentes em neutropênicos	
<i>Candida albicans</i>	<i>Candida</i> spp
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Aspergillus</i> spp
<i>Candida glabrata</i>	<i>Fusarium</i> spp
<i>Candida kruzei</i>	<i>Scedosporium</i> spp
<i>Candida parapsilosis</i>	Outras: <i>Mucor</i> , <i>Absidia</i> , <i>Rhizopus</i>

Adaptado de: FOCACCIA, 2009.

O diagnóstico laboratorial destas infiltrações fúngicas é difícil e o atraso na terapia específica remete a uma alteração no desfecho do quadro clínico do sujeito de forma negativa. Por isso, a prática de tratamento empírico no neutropênico é indicada. Os fungos mais prevalentes nestes indivíduos são *Aspergillus* spp e *C. albicans*. Após o

período de quimioterapia, pode ocorrer candidíase na região oral, nem sempre será possível distingui-la visualmente de uma mucosite secundária. A esofagite fúngica também pode ocorrer, frequentemente associada a tratamentos com citarabina em altas doses, causada por espécies referentes ao gênero *Candida* sp. Candidose sistêmicas são mais incomuns, no entanto, quando manifestadas podem atingir o coração, fígado e ossos (RUHNKE et al, 2003).

Sinais e sintomas de uma infecção fúngica permeiam episódios de febres não explicados, que se repetem a cada 3 a 6 dias, apesar do uso de antibióticos de amplo espectro. Nesses casos, a presença de infiltrado pulmonar e dores na região torácica são indicativos importantes de presença fúngica. Quando a infecção é pulmonar, a prevalência é de espécies de *Aspergillus* sp.. Em portadores de malignidades hematológicas, pode ocorrer infecção no sistema nervoso central pelo *Aspergillus* sp. ou meningite fúngica, por *Cryptococcus neoformans* (RUHNKE et al, 2003).

O estudo realizado por Gedik e colaboradores (2012) analisou os tratamentos antifúngicos realizados e seus desfechos. Entre os 86 pacientes neutropênicos portadores de doenças onco-hematológicas participantes da pesquisa, 17 desenvolveram infecções fúngicas comprovadas. Os microrganismos identificados foram *C. parapsilosis* em quatro pacientes, *C. albicans*, *Candida. kefyr* e *Geotrichum capitatum* em três pacientes, *Aspergillus fumigatus* em dois pacientes, *Candida glabrata* e *Trichosporon asahii* em um paciente. Esta pesquisa corrobora estudos anteriores sobre a mudança epidemiológica que ressaltam que as espécies de *Candida* spp ainda são as mais prevalentes, sendo que as não *albicans* estão ganhando destaque no cenário atual.

É importante salientar que a colonização por *Candida* spp precede a infecção, e, apesar da profilaxia antifúngica, é a mais incidente. Dentre as espécies que colonizam o trato respiratório, a *C. albicans* corresponde a 50 %, enquanto a outra metade consiste em *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. glabrata* (GARNACHO-MONTERO et al, 2013).

Já o *Aspergillus* spp é o responsável por invadir o trato respiratório, justificando o menor número de infecções. A espécie mais incidente é a *A. fumigatus* (80 a 90 % dos casos) causando aspergilose pulmonar invasiva (API). No entanto, outras espécies, tais como *A.flavus* e *A.terrius*, estão ganhando destaque graças ao aumento de sua frequência. A disseminação dos *Aspergillus* spp se faz através conídios, que podem ser encontrados em aerossóis pelo ar. Especialmente o *A. fumigatus* possui alta replicação, fator que favorece o contágio e explica

a alta incidência. Esse fungo pode estar presente em condicionadores de ar e conseqüentemente ser disseminado no ambiente com facilidade (GARNACHO-MONTERO et al, 2013).

A API pode ser diagnosticada por cultura em escarro, cultura em lavado brônquico-alveolar, biópsia de pulmão, ou achados microscópicos de fungos em necrópsia. O advento da tomografia computadorizada trouxe uma contribuição significativa para o diagnóstico diferencial de infecções fúngicas invasivas, uma vez que esse exame é menos invasivo se comparado com a biópsia, por exemplo. Gasparetto e colaboradores (2007) investigaram 12 pacientes portadores de doenças onco-hematológicas que desenvolveram API comprovada, diagnosticada com auxílio da tomografia computadorizada. Em 75 % dos casos houve alterações no exame, sendo que as mais frequentes foram as áreas de consolidações e os nódulos pulmonares. Em alguns pacientes, os nódulos foram associados com atenuações em vidro fosco. Todos pacientes apresentaram febre, alguns apresentaram tosse produtiva ou seca (42 %), dispnéia (25 %) e dores no peito (17 %). Os fatores de risco apontados para API foram a neutropenia (33 %), uso prolongado ou agudo de corticosteroides (85 %) e a rejeição da medula óssea (73 %) (GASPARETTO et al, 2007).

Considerando a sensibilidade da tomografia computadorizada e o acesso restrito dessa tecnologia, outros métodos têm sido testados com objetivo de facilitar e direcionar mais rapidamente a um diagnóstico preciso. Um exemplo é o teste laboratorial para detecção de galactomanana, um componente da parede celular dos fungos do gênero *Aspergillus* que é lançado na corrente sanguínea do hospedeiro. O exame tem sua aplicação não somente no diagnóstico como também no monitoramento da terapia antifúngica (TAN et al, 2011).

1.1.2.3.5 TRATAMENTO DE INFECÇÕES FÚNGICAS EM PACIENTES NEUTROPÊNICOS

A persistência da febre no paciente neutropênico que já se encontra sob terapia antibiótica pode ser indicativo de vários agravantes, tais como: a presença de uma bactéria resistente, de uma infecção secundária emergente, do nível sérico do fármaco ser insuficiente para combater a bactéria, ou ainda, pode se tratar de outro microrganismo, como um fungo. Tais hipóteses devem sempre ser analisadas, tomando-se nota de quaisquer sinais ou sintomas apresentados pelo paciente.

A Sociedade Americana de Oncologia Clínica recomenda o emprego de tratamento profilático com terapia antifúngica para pacientes neutropênicos, mesmo que esses sejam classificados como de baixo risco. Contudo, o manual destaca que esta indicação se aplica somente aos pacientes cuja expectativa é de uma contagem menor de 100 neutrófilos por mais de sete dias. É recomendada principalmente durante a fase de indução quimioterápica. Nesses casos, a mortalidade e morbidade são acrescidas quando se tem fatores de risco envolvidos, reforçando a necessidade de tratamento profilático. A principal classe medicamentosa recomendada para o uso inicial é a dos triazólicos, cujo representante mais usado é o fluconazol. No Quadro 5 estão listados os tratamentos recomendados para a profilaxia durante a quimioterapia (FLOWERS, et al, 2013; PAPPAS et al, 2009).

Quadro 5: Tratamentos profiláticos recomendados para tratamento de paciente em regime quimioterápico.

Fármaco	Posologia
Fluconazol	400 mg ou 6 mg/Kg diariamente
Caspofungina	50 mg diariamente
Itraconazol	200 mg diariamente
Posaconazol	200 mg 3 vezes ao dia

Fonte: Manual de práticas para o manejo da candidíase elaborado por PAPPAS et al, 2009.

Os tratamentos antifúngicos empíricos e a investigação de infecções fúngicas invasivas são indicadas para casos em que houver persistência ou recorrência de febre apesar do uso de antibiótico de amplo espectro entre quatro e sete dias, ou na expectativa de mais de sete dias de neutropenia. Os riscos nesses casos são de 6 a 10 % de se desenvolver infecção fúngica invasiva. Ainda não há evidência do uso de um tipo de antifúngico específico que seja recomendado para tratamento empírico nestas ocasiões. Todavia, para pacientes onde já está sendo empregado um antifúngico profilaticamente, a indicação é que se modifique a classe medicamentosa utilizada e que essa seja administrada por via endovenosa (FLOWERS et al, 2013; FREIFELD et al, 2010).

Uma nova abordagem para tratar paciente neutropênico com febre persistente com quatro a sete dias de uso de antibiótico de amplo espectro é o emprego de tratamento antifúngico preventivo. O tratamento antifúngico preventivo é uma alternativa à terapia empírica e

se direciona ao tratamento dos pacientes estáveis, que não apresentem dores no peito ou tosse, com exames radiológicos que indiquem ausência fúngica, não apresentem evidências em tomografia, e apresentem testes laboratoriais sem crescimento de microrganismos. Esta modalidade deve ser suspensa caso um ou mais desses sinais se apresentem e uma terapêutica direcionada deva ser administrada tão precoce quanto possível (FREIFELD et al, 2010; GOLDBERG et al, 2008).

O fluconazol é o tratamento antifúngico recomendado pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (2009) para tratamentos empíricos em pacientes neutropênicos quando se trata de fungos não filamentosos, como é o caso das *Candidas* sp. que são os patógenos mais incidentes. Além disso, é um tratamento barato e pode ser realizado por via oral. Seu mecanismo de ação é baseado na inibição da citocromo p450, enzima lanosterol 14-alfa-demetilase, importante para a conversão de lanosterol em ergosterol, componente vital para a formação da membrana celular fúngica. Para casos de aspergilose e Candidiases resistentes, como a espécie *C. krusei* e *C. glabrata*, o medicamento está contraindicado. Dado o exposto, nos casos de sinusite e nos que houver sinal pulmonar de infecção, o fluconazol não é indicado, visto que o patógeno mais comum é o fungo filamentoso do gênero *Aspergillus* sp.. Quando o tratamento profilático realizado foi o fluconazol e posteriormente manifestou-se a presença de fungos, o fármaco também está contra indicado, devendo-se trocar a classe medicamentosa e realizar novo tratamento (FOCACCIA, 2009; PAPPAS et al, 2009).

Nos casos de infecção por *Aspergillus*, novos fármacos, como a caspofungina e o voriconazol, com ação semelhante a da anfotericina B lipossomal têm mostrado resultados promissores. Ambos possuem boa ação contra *Candida* e *Aspergillus* e podem ser usados em caso de resistência ao fluconazol. O voriconazol liga-se com mais efetividade, inibindo o citocromo p450, explicando assim sua maior efetividade e sua ação mais eficaz contra *C. krusei*. O posaconazol também é um antifúngico novo e tem se revelado com ação similar ao voriconazol, a vantagem é a ação também em outros fungos, como os zigomicetos, porém apresenta como limitação sua administração somente ser possível por via oral (FOCACCIA, 2009; PFALLER et al, 2003).

A anfotericina B é um fármaco com boa ação sobre a *Candida* sp., seu mecanismo baseia-se na ligação do fármaco aos esteróis, principalmente o ergosterol, impedindo a formação normal da parede celular. Durante décadas, foi utilizado como tratamento padrão, no

entanto, sempre demonstrou alta toxicidade, principalmente renal. Portanto, derivados alternativos foram sintetizados, objetivando menor probabilidade de gerar toxicidade, como a anfotericina B lipossomal, que apesar de promissora, tem um alto custo, o que limita sua utilização. A anfotericina B pode ser usada empiricamente, no entanto, uma alternativa ao seu uso é o itraconazol, um azol cuja ação é semelhante e apresenta menos efeitos tóxicos (BARROS, 2008).

Na revisão sistemática realizada por Goldberg e colaboradores (2008), demonstrou-se que o tratamento antifúngico profilático, apesar de diminuir a incidência de infecção fúngica invasiva, não reflete a diminuição da mortalidade se comparado com o empírico. Já o tratamento preventivo ainda é uma estratégia recente e não foi possível obter muitos dados sobre a eficácia do mesmo. O estudo evidenciou ainda que os azóis são os medicamentos mais empregados, e que apresentaram a menor mortalidade. Por sua vez, voriconazol foi comparado à anfotericina B, tratamento onde a mortalidade foi menor, no entanto, não apresentou significância estatística. Apesar do citado anteriormente, concluiu-se que a anfotericina B não deve ser usada empiricamente devido ao desenvolvimento de eventos adversos importantes. Os tratamentos com azóis, caspofungina ou anfotericina B lipossomal parecem ser equivalentes e devem ser determinados de acordo com a epidemiologia local e os custos.

Assim como no tratamento antibacteriano, é de suma importância a determinação do agente fúngico que melhor veicule o tratamento, a seleção do antifúngico de melhor ação no sítio ativo e com maior eficácia contra o fungo em questão, assim como a utilização do mesmo por um tempo ótimo. No caso de candidemia confirmada por HC, a duração da terapia deve ser de 15 dias após a negatividade da HC, sob o uso do tratamento direcionado, resolução dos sintomas e da neutropenia. Portanto, trata-se de um tratamento longo, com vigilância constante. O tratamento antifúngico empregado de forma oportuna e iniciado no tempo adequado é um dos fatores mais importantes para a recuperação do quadro neutropênico (GEDIK et al, 2012; PAPPAS et al, 2009).

2. Justificativa

A IH é a maior causa de morte em neutropênicos, por isso, a administração da terapia antimicrobiana mais adequada para cada indivíduo se faz necessária. Em portadores de neoplasias hematológicas, os tratamentos com citostáticos provocam neutropenias, e, por consequência, há um uso constante de antimicrobianos na unidade de tratamento desses pacientes no HU/UFSC. Devido às neutropenias graves, há utilização de antimicrobianos de amplo espectro, que torna imprescindível um rigor ao avaliar as características das infecções nesses indivíduos.

Neste estudo, pretendeu-se avaliar as causas das infecções em portadores de neoplasias hematológicas, assim como, os fatores que podem influenciar no desfecho do tratamento. Para tanto, levou-se em consideração a idade dos pacientes, o sexo, sua procedência, comorbidades, procedimentos médicos invasivos, microrganismos envolvidos, os antimicrobianos utilizados, o número de dias após o tratamento citostático, o número de dias de neutropenia, episódios febris, assim como outros episódios relevantes que possam surgir no decorrer da investigação.

Com a avaliação dos resultados obtidos, foi possível avaliar quais neoplasias que estão mais relacionadas à possibilidade de infecção, bem como o desfecho, o sucesso do tratamento ou o óbito, e quais microrganismos estão mais envolvidos.

Além disso, o trabalho forneceu ciência à equipe assistencial, referente ao perfil de microrganismos que mais acometem os indivíduos, e se seus tratamentos estão sendo resolutivos. Também embasou um indicativo da infraestrutura e atendimento prestado pelo HU-UFSC, já que a presença de microrganismos podem indicar, entre outros fatores, a falta de higiene em procedimentos e a exposição excessiva a agentes fúngicos. Essa informação será útil para que se estabeleça um planejamento de medidas de prevenção à IH a serem tomadas.

Como visto anteriormente, os prejuízos causados pelas infecções afetam diretamente o indivíduo assistido e a instituição como um todo. Neste estudo, o impacto financeiro dos tratamentos antimicrobianos para o HU/UFSC pode ser calculado, dando-se destaque aos custos e à importância da prevenção às infecções para a instituição.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Identificar as características das infecções que acometem os indivíduos portadores de doenças onco-hematológicas assistidos pelo Serviço de Onco-hematologia do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani De São Thiago/UFSC.

3.2 Específicos

- Identificar as doenças onco-hematológicas que estão mais associadas a processos infecciosos nos indivíduos assistidos pelo Serviço de Onco-hematologia do HU/UFSC;
- Investigar quais são os agentes microbianos causadores de infecções mais frequentes nesses sujeitos;
- Associar a idade, o sexo, a procedência, os dias de internação, o uso de materiais invasivos, o sítio de infecção, os dias após o tratamento antineoplásico e o número de leucócitos com o desenvolvimento de infecção na população pesquisada;
- Verificar o desfecho dos tratamentos antimicrobianos realizados, bem como o custo da terapia para a instituição;
- Identificar a porcentagem de óbitos decorrentes de infecções nos indivíduos portadores de doenças onco-hematológicas.

4. METODOLOGIA

O presente estudo é do tipo descritivo longitudinal prospectivo. Foram incluídos todos os indivíduos portadores de doenças onco-hematológicas, assistidos pelo Serviço de Onco-hematologia, internados no HU/UFSC durante o período de maio a dezembro de 2013; tendo os mesmos aceitado participar da pesquisa e assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

Dos indivíduos incluídos no estudo, foram coletados somente os dados relevantes para o objetivo da pesquisa, oriundos dos prontuários ou declarados pelo paciente, como: comorbidades, idade, sexo, procedência, profissão, escolaridade, diagnóstico clínico, tratamento quimioterápico, número de dias de internação, uso de materiais invasivos, agente da infecção detectada, sítio de infecção, número de dias após o tratamento antineoplásico até o desenvolvimento da infecção, número de dias após admissão hospitalar e a infecção, número de neutrófilos, leucometria, tratamento antimicrobiano utilizado e o desfecho clínico.

As infecções foram classificadas como hospitalares seguindo a definição do termo dado pela ANVISA de acordo com a lei número 9.431 de 6 de janeiro de 1997, que conceitua a IH como:

“Qualquer infecção adquirida após a internação de um paciente em hospital e que se manifeste durante a internação ou mesmo após a alta, quando puder ser relacionada com a hospitalização (BRASIL, 1997).

Ainda no que diz respeito às infecções, foram consideradas laboratorialmente comprovadas àquelas que apresentaram algum exame confirmatório, como crescimento ou visualização de microrganismos, sejam estes fúngicos ou bacterianos. No caso das infecções por herpes, todos os diagnósticos foram clínicos, com base na avaliação médica e confirmação da lesão característica.

As pneumonias foram diagnosticadas pela equipe médica através da clínica apresentada pelo paciente. Os profissionais consideraram a clínica do paciente e exames de imagem, como o raio-X e a tomografia computadorizada, com objetivo de realizar o diagnóstico. Foram consideradas infecções não hospitalares (INH) as pneumonias que já apresentavam algum sintoma prévio à internação como, tosse, dispneia e coriza.

Os pacientes colonizados foram considerados como tal quando foi detectada a presença de um determinado microrganismo resistente na superfície cutaneomucosa do hospedeiro, dissociada de manifestações

clínicas ou reações imunológicas. As amostras foram todas coletadas por enfermeiras da unidade por meio de um *swab* retal, e analisadas pelo setor de microbiologia da Divisão de Análises Clínicas do HU/UFSC.

A neutropenia foi mensurada no estudo pelo número de dias em que o hemograma evidenciou valores inferiores a $0,5 \times 10^9/L$, conforme o manual de onco-hematologia seguido pelo Serviço de Onco-hematologia HU/UFSC (NCCC, 2012). Os episódios de neutropenia foram classificados de acordo com o número de neutrófilos em neutropenia grave e muito grave, considerando valores inferiores a $0,5 \times 10^9/L$ e $0,1 \times 10^9/L$ de neutrófilos, respectivamente. Para realização dos testes foi utilizado o equipamento XE-2100D (Sysmex), para análises das lâminas coradas através do SP-1000i (Sysmex). Para a análise do perfil de sensibilidade das bactérias foram utilizados os laudos das análises que isolaram o microrganismo emitido pela Divisão de Análises Clínicas no HU/UFSC. Em tal análise, foram seguidos rigidamente os critérios estabelecidos pela CLSI e a norma emitida pela ANVISA número 01/2013. Os testes de sensibilidade foram realizados no sistema automatizado para identificação e antibiograma, o Vitek®. O número de bactérias sensíveis foi expresso em porcentagem, isto é, de todas as cepas testadas para um determinado antimicrobiano uma porcentagem dessas foram sensíveis.

Os valores com o custo dos tratamentos foram coletados junto ao portal de compras do governo federal, conhecido como comprasnet, conforme o valor da aquisição de medicamentos da última licitação. Foram consultadas as licitações de números: 19, 44, 53, e 125, do ano de 2013. Foram somados os valores dos antimicrobianos conforme a posologia prescrita e pelo tempo de tratamento indicado pela equipe médica. Dessa forma, foi possível avaliar o custo direto das infecções de cada indivíduo internado, bem como da sua soma, obtendo-se os gastos com as infecções presentes nos pacientes portadores de doenças onco-hematológicas do HU/UFSC.

As informações foram coletadas com auxílio de um questionário que, posteriormente, foram compiladas em uma tabela gerada pelo *software Microsoft Office Excel*. A confecção do banco de dados e a análise estatística foram realizadas com o auxílio dos softwares SPSS versão 17.0® e MedCalc® versão 12.3.0.0. Os dados demográficos foram sumarizados como números absolutos e percentuais no caso de variáveis nominais; e mediana de valores máximo e mínimo no caso de variáveis numéricas. Para a avaliação da distribuição das amostras foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis numéricas independentes foram comparadas entre os grupos através do teste de Mann-Whitney U.

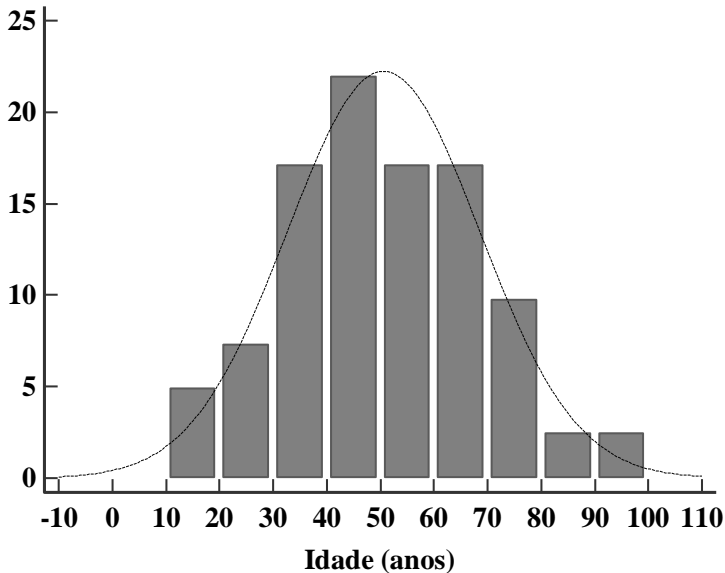
A associação entre duas ou mais variáveis nominais foi verificada pelo teste qui-quadrado ou exato de Fisher e de Regressão Logística Binária. Foi considerado um nível de significância de 5 % ($P < 0,05$).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Perfil dos pacientes pesquisados

Neste estudo foram incluídos 41 pacientes adultos portadores de neoplasias onco-hematológicas internados no HU/UFSC. A mediana de idade dos pacientes foi de 49 anos, (a idade dos pacientes variou de 18 a 91 anos; Figura 1), portanto, podemos observar que a faixa de idade predominante foi de adultos jovens.

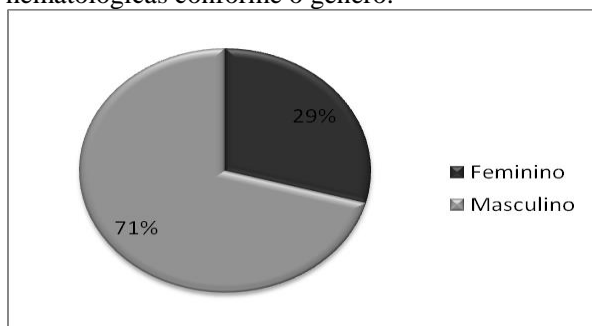
Figura 1: Distribuição dos pacientes portadores de neoplasias onco-hematológicas conforme a idade.



Os 41 pacientes incluídos no estudo foram internados por uma ou mais vezes, totalizando 100 internações analisadas. A mediana de idade dos pacientes que desenvolveram infecções (46,0 anos) foi inferior a daqueles que não desenvolveram (49,0 anos), e, não há associação entre a idade e a predisposição ao desenvolvimento de infecções ($P = 0,03$). No entanto, como nesse trabalho, todos os pacientes incluídos são portadores de doenças onco-hematológicas, e, portanto, apresentam depressão do sistema imune inerente à proliferação anormal das células neoplásicas ou devido à quimioterapia, esses dados podem ser justificados.

Dos casos analisados, a maioria era do gênero masculino, representando 70,7 %, e as mulheres somaram 29,3 % (Figura 2). Essa distribuição conforme o gênero está de acordo com os valores descritos pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), cujas estimativas para o ano de 2014, somente para a região sul, são de 1.140 novos casos de leucemias em homens, e 920 em mulheres; e de 980 casos novos de LNH em homens e 820 em mulheres. Esse padrão também ocorre no caso dos LH, com 260 novos casos em homens e 150 em mulheres (INCA, 2014).

Figura 2: Distribuição dos pacientes portadores de neoplasias onco-hematológicas conforme o gênero.



Do total de 100 internações analisadas, 78 foram de pacientes do gênero masculino e 22 do feminino. Durante as internações, embora os homens tenham desenvolvido mais infecções (42,3 %) do que as mulheres (31,8 %), não houve relação de significância entre o gênero e o desenvolvimento de infecções ($P = 0,112$) (Tabela 5).

Tabela 5: Frequência de infecções em portadores de neoplasias onco-hematológicas durante as diferentes internações dos pacientes de acordo com o gênero.

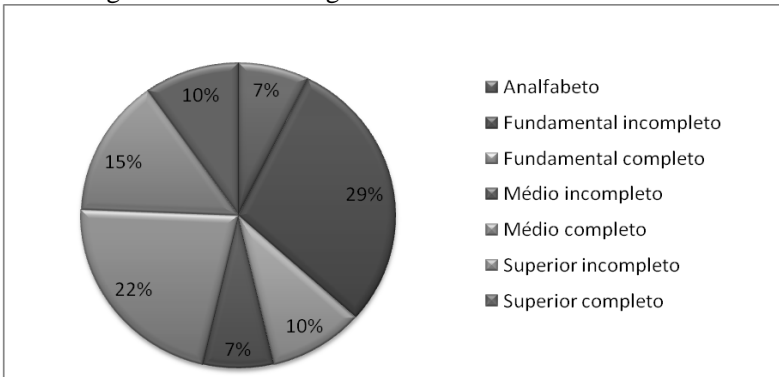
Gênero	Internações N	Internações em que o paciente desenvolveu infecções	
		N	%
Masculino	78	33	42,3*
Feminino	22	7	31,8

* $P = 0,112$.

Os pacientes atendidos no período do estudo eram, na maioria, moradores da Grande Florianópolis (80,5 %).

Quanto ao grau de escolaridade, pode-se observar que houve variação importante (Figura 3). Isso reflete o público atendido no Serviço de Onco-hematologia, o que afirma que não somente o cidadão menos instruído utiliza o atendimento do hospital, mas também aquele que teve oportunidade de uma educação formal completa. Cabe ressaltar que a instituição estudada trata-se de um Hospital Universitário.

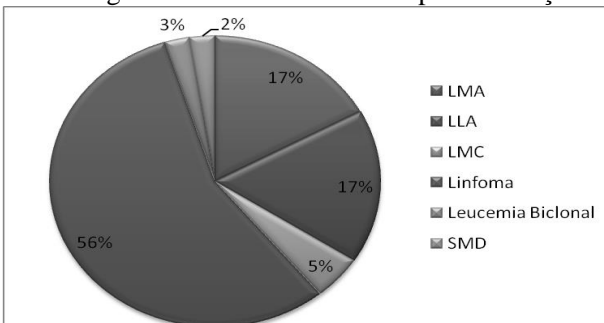
Figura 3: Distribuição dos pacientes portadores de neoplasias onco-hematológicas conforme a o grau de escolaridade.



5.1.1 Doença onco-hematológica

Do total de pacientes portadores de doenças onco-hematológicas 56 % apresentavam linfomas, 17 % LMA e 17 % LLA (Figura 4).

Figura 4: Distribuição dos pacientes portadores de doenças onco-hematológicas de acordo com o subtipo de doença.



LMA: leucemia mieloide aguda; LLA leucemia linfoide aguda; LMC: leucemia mieloide crônica; SMD: síndrome mielodisplásica.

Dos linfomas, somente um paciente era portador de LH (5,5 %), o restante eram LNH (94,5 %). Dos LNH, a grande maioria eram neoplasias de células B, correspondendo a 94 % dos pacientes, e as neoplasias de células T e NK somaram 6 % (Tabela 6).

Tabela 6: Distinção diagnóstica das neoplasias de células maduras B.

Neoplasia de células maduras B	N	%
LDGCB	10	47,6
MALT	1	4,8
Células do Manto	1	4,8
Pequenas células B	2	9,5
Mieloma múltiplo	3	14,3
Linfoma de Burkitt	1	4,8
Linfoma plasmacítico	1	4,8
Linfoma plasmablástico	1	4,8

LDGCB: Linfoma Difuso de Grandes Células B; MALT: Linfoma associado ao tecido da mucosa.

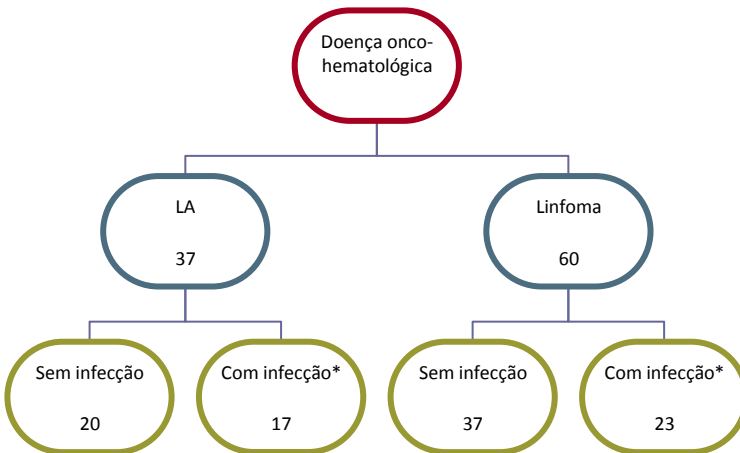
Houve uma incidência maior de linfomas do tipo LNH de células B, o que corrobora com estatísticas de prevalência dos tipos de linfoma. Do total de casos mundiais de câncer, estima-se que mais de 356.000 novos casos sejam de LNH, dos quais cerca de 200.000 ocorrem em indivíduos do gênero masculino e 156.000 no gênero feminino. Essa taxa corresponde a dois casos de LNH em cada cinco casos de neoplasias hematológicas (FERLAY et al, 2010; JEMAL, et al, 2011). No Brasil, de acordo com as estimativas disponíveis no INCA para o ano de 2014, espera-se 4.940 novos casos de LNH, e, somente para a região sul, espera-se 1.800 novos casos. No caso de LH, o número de casos novos esperados é bem inferior, no Brasil, são de 1.300 novos casos e de 410 para a região sul (INCA, 2014). Nesse trabalho somente um paciente (2 %) era portador de LH.

Contudo, tanto os dados epidemiológicos brasileiros quanto os mundiais podem estar subavaliados devido à dificuldade de diagnóstico em muitos países e, também, devido à presença de sintomas inespecíficos dos LNH, o que pode resultar em casos não diagnosticados (FERLAY et al, 2010; ROMAN; SMITH, 2011). Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, a cada ano existem mais novos casos de câncer e as neoplasias tem sido a segunda maior causa de morte na população. Acredita-se que o aumento das taxas de incidência do LNH

na maioria dos países observados durante a década de 1990 (4 % ao ano) tenha ocorrido, em parte, pela melhoria nos procedimentos diagnósticos e pelas mudanças na classificação. Além disso, nessa década, ocorreu o início da epidemia de AIDS e há associação dessa doença com o desenvolvimento de diferentes subtipos de LNH (FERLAY et al, 2010; INCA, 2014). Esse aumento do número de casos relaciona-se, também, com o aumento da expectativa de vida da população e também com o estilo de vida adotado, o que inclui aspectos relacionados ao tabagismo, atividade física e dieta (JEMAL et al, 2011).

As infecções não foram significativamente mais prevalentes nas internações do grupo de pacientes portadores de LA quando comparadas ao de linfomas ($P = 0,52$). Cabe ressaltar que para análise estatística foram excluídos os pacientes portadores de SMD e LMC, devido aos poucos casos incluídos no estudo.

Figura 5: Distribuição das doenças onco-hematológicas com o desenvolvimento de infecção.



LA: leucemia aguda. *Significância estatística $P = 0,52$.

5.1.2 Comorbidades dos pacientes

Do total de pacientes incluídos no estudo, 65,8 % apresentavam uma ou mais comorbidades. Os pacientes também foram questionados sobre seus hábitos de vida, como tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas (Tabela 7).

Tabela 7: Comorbidades e hábitos de vida dos pacientes.

Comorbidades	N	%
Sorologias positivas	11	26,8
• HIV	4	36,4
• Hepatite B	7	63,6
• Hepatite C	1	9
Hipertensão Arterial	12	29,3
Diabetes Mellitus	2	4,9
Hábitos de vida		
Tabagistas	12	29,3
Alcoólatras	6	14,6
Usuário de drogas	2	4,9

HIV: vírus da imunodeficiência humana. (P = 1,00).

Analisando as 100 internações dos pacientes, não foi encontrada qualquer relação estatística entre a presença de comorbidades e o desenvolvimento de processos infecciosos (P = 1,00).

Na maioria dos casos, a etiologia para LNH é desconhecida, embora exista uma associação entre o desenvolvimento desse câncer e a função imune alterada. Sendo assim, pessoas transplantadas que receberam tratamento com imunossupressores para prevenção de rejeição do transplante, indivíduos com condições autoimunes severas e pessoas infectadas pelo HIV possuem um maior risco para o desenvolvimento de LNH (SWERDLOW, 2008; INCA, 2014). Por exemplo, após o surgimento dos casos de HIV/AIDS nos Estados Unidos, foi verificado um aumento de 3-4 % dos números de casos de linfoma no país (LICHTMAN, 2006). Essa foi uma característica importante que pode ser constatada nesse trabalho, em que todos pacientes HIV soro positivos eram portadores de LNH.

O retrovírus conhecido como HTLV I (do inglês *human T cell leukemia/lymphoma virus I*) é outro exemplo de que se tem conhecimento da sua capacidade de indução a malignidades das células linfoides, principalmente das células T. Outros agentes infecciosos têm sido associados ao desenvolvimento de linfomas, como: epstein-Barr vírus, hepatite C, *Helicobacter pylori* (relacionada com o linfoma tipo MALT) e o vírus do herpes (GREER et al, 2013). Além desses agentes infecciosos, outros fatores podem estar associados ao desenvolvimento de linfomas, como a idade avançada, a imunossupressão, o histórico familiar de neoplasia, o uso de medicamentos (fenitoína e metotrexato),

o histórico de trabalho (exposição a agrotóxicos, tintas), e o estado nutricional (LICHTMAN, 2006).

Estima-se que as taxas de linfomas aumentaram cerca de 4 % ao ano durante a década de 1990, relaciona-se, entre outros fatores, com o aumento da expectativa de vida da população e com o estilo de vida adotado, o que inclui aspectos relacionados ao tabagismo, atividade física e dieta (INCA, 2014; JEMAL et al, 2011). É possível observar uma coerência entre os dados obtidos nesse trabalho com aqueles relatados na literatura, pois 29,3 % dos pacientes onco-hematológicos analisados neste estudo eram tabagistas, totalizando quase 30 % dos indivíduos, enquanto a população de Santa Catarina possui uma média de 17,1 % de tabagistas (IBGE, 2008). No que diz respeito ao uso contínuo do tabaco, não há evidências de concreta associação aos casos de leucemia. No entanto, há estudos que apontam que a presença de benzeno no cigarro pode ser o responsável por casos de LMA. Calcula-se que o risco de desenvolver uma LMA em adultos homens fumantes, que fazem uso de mais de 20 maços de cigarro ao ano, é de três a cinco vezes maior quando comparado com o indivíduo não fumante. Já os que fumam mais de 40 maços de cigarro ao ano podem apresentar até mesmo anormalidades genéticas favoráveis ao desenvolvimento de cânceres (GREER et al, 2003; GARFINKEL, 1990; SEVERSON et al, 1990).

5.2 Características das infecções

No período em que foram coletados os dados, dos 41 pacientes internados analisados, 97 % apresentaram infecções ao longo de alguma das internações. Como esses pacientes foram internados uma ou mais vezes, no total foram analisadas 100 internações. Dessas, em 40 % foram observados processos infecciosos. Foi registrado um total de 54 infecções, pois cada paciente pode ter apresentado mais de uma infecção por internação (Tabela 8).

Esse resultado corrobora a informação de Focaccia (2009), que relata que a taxa de infecções em pacientes oncológicos deve ser estudada, visto que a porcentagem de infecções é alta. Rieger e colaboradores (2009) obtiveram semelhantes taxas de infecção, com 57 infecções (96 %) em 59 pacientes, no entanto, os pacientes estudados pelos autores foram transplantados de medula óssea, condição esta que fragiliza muito imunologicamente falando, e que, portanto, deve ser considerada. Ram e colaboradores (2012) também avaliaram infecções em pacientes onco-hematológicos em uma ala de transplante de medula

óssea e observaram uma taxa de infecção bem inferior, de 64 % dos pacientes, ou 13 % do total de internações. Por outro lado, o trabalho realizado por Paul e colaboradores (2007) em um Hospital Universitário de Israel obteve uma taxa de 31,6 % de infecções por internação, esses resultados se aproximam dos obtidos nesse estudo (40 %). É importante ressaltar que a infraestrutura e a qualidade assistencial prestada não é comparável entre duas instituições, já que a realidade das mesmas é diferente e inúmeros fatores podem influenciar no surgimento das infecções, entretanto, esses estudos nos fornecem uma base do que ocorre em outros centros de tratamento.

É de suma importância ressaltar as particularidades das infecções que afetam os pacientes internados. As IH representaram a maioria das infecções, o que é um fator preocupante, já que estas apresentam um risco mais elevado ao paciente, pois muitas são causadas por microrganismos resistentes a múltiplos fármacos. Nesse trabalho, as infecções foram confirmadas laboratorialmente e clinicamente diagnosticadas (Tabela 8).

Tabela 8: Características das infecções quanto à classificação de hospitalar ou não, e sua distinção diagnóstica.

Infecções	N	%	Comprovada através de:	N	%
Hospitalares	0	67	Exame clínico	13	32,5
			Laboratorialmente	27	67,5
Não hospitalares	14	23	Exame clínico	12	85,7
			Laboratorialmente	2	14,3
Total	54	100		54	200

Dentre as infecções identificadas pelo exame clínico podemos observar que a maioria das não hospitalares foram casos de pneumonias (oito casos, 66,6 %), e que houve uma minoria de infecções laboratorialmente detectadas (14,3 %). Em relação às IH, observa-se o inverso, com 67,5 % com diagnóstico laboratorial e 32,5 % com diagnóstico clínico. Incluem-se nas infecções clinicamente identificadas os casos diagnosticados de pneumonias, que representam 76,9 % (dez casos).

As pneumonias podem ser instaladas frequentemente por meio de aspiração maciça de secreções orofaríngeas contaminadas ou por inalação de microrganismo. Uma via menos frequente é a hematogênica,

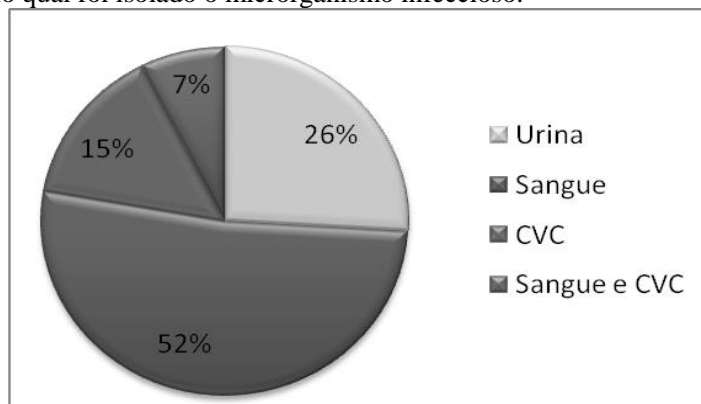
a partir de outro local de entrada. A defesa pulmonar é realizada por macrófagos que ingerem as partículas estranhas inaladas, somadas a ação dos anticorpos da mucosa. Em pacientes oncológicos o uso de quimioterapia gera uma propensão à pneumonia principalmente devido à inapropriada defesa do paciente neutropênico frente aos invasores da biota normal (FOCACCIA, 2009). Portanto, uma significativa porcentagem de casos de pneumonia já era esperada nesse trabalho, devido à fragilidade imunológica dos pacientes analisados.

No presente estudo, tiveram destaque as pneumonias hospitalares, que representaram 25 % de todas IH registradas. Nos Estados Unidos, a pneumonia hospitalar é a segunda IH mais frequente e é responsável por cerca de 15 % de todas as IH. No hospital, essas infecções podem ser adquiridas por transmissão cruzada pelos profissionais de saúde, por meio da penetração direta de patógenos aerossolizados de equipamentos respiratórios do ambiente, ou pela utilização de materiais colonizados. Ressalta-se ainda, que o risco de uma bactéria ser resistente a vários antimicrobianos no ambiente hospitalar é superior ao da pneumonia fora desse local. Essa resistência, somada a dificuldade de tratamento e a fragilidade do paciente hospitalizado, aumenta o risco de vida do paciente com pneumonia hospitalar, com o aumento da mortalidade e do tempo de internação do mesmo (FOCACCIA, 2009).

5.2.1 SÍTIO DAS INFECÇÕES LABORATORIALMENTE COMPROVADAS

No caso das IH laboratorialmente confirmadas, foi possível estratificá-las de acordo com o sítio de infecção. Foram diagnosticadas sete infecções do trato urinário, 14 bacteremias, quatro relacionadas à colonização de CVC, e duas infecções onde foram detectadas bactérias na HC e nas amostras provenientes do CVC (Figura 6).

Figura 6: Estratificação das amostras biológicas de acordo com o sítio no qual foi isolado o microrganismo infeccioso.



CVC = cateter venoso central.

No que diz respeito às IH, dentre as 27 confirmadas laboratorialmente, duas foram causadas por fungos, e 25 por bactérias.

Pode-se observar que os casos de bacteremias, 25,9% do total de casos de infecções analisados, são frequentes no meio hospitalar em que o estudo foi realizado. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo realizado por Ram e colaboradores (2009), em que de 79 processos infecciosos estudados, 17 (21%) foram casos de bacteremias, cinco infecções fúngicas e 15 clinicamente documentadas.

Os resultados apresentados no estudo de Horasan e colaboradores (2011) foram observadas 21,4 % de bacteremias em pacientes com IH. No entanto, no HU/UFSC, houve uma taxa maior de infecções polimicrobianas (26 %), em comparação com o estudo de Horasan e colaboradores (6,7 %).

Outro estudo que apresentou resultados próximos aqueles obtidos no presente trabalho foi o realizado por Paul e colaboradores (2007) que tiveram 17 % de infecções polimicrobianas.

Pode-se constatar que, nesse trabalho, as infecções polimicrobianas foram mais frequentes do que os dados pesquisados, com sete infecções polimicrobianas (26 %) (PAUL et al, 2007; HOSANAN et al, 2011), o que é um ponto negativo para o HU/UFSC, devido a complexidade do tratamento de infecções com tal natureza.

5.2.2 BACTÉRIAS CAUSADORAS DE INFEÇÕES

Como já é conhecida a dificuldade de tratamento das bactérias Gram negativas (FOCACIA, 2009; HORASAN et al, 2011; PAUL et al, 2007), viu-se a importância de estratificar e analisar qual a natureza da bactéria causadora da infecção de acordo com a coloração de Gram (Tabela 9).

Tabela 9: Espécies de bactérias isoladas nas infecções microbiologicamente comprovadas.

Bactéria isolada	n	%	Urina	Sangue	CVC	Sangue e CVC
Gram negativa	20	64,5	-	-	-	-
<i>Escherichia coli</i>	5	16,1	2	3	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	9,7	2	1	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	9,7	1	1	-	1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	9,7	-	3	-	-
<i>Serratia marcescens</i>	2	6,5	-	1	-	1
<i>Citrobacter freundii</i>	2	6,5	-	1	-	1
<i>Raoultella planticola</i>	1	3,2	-	1	-	-
<i>Burkholderia do grupo cepacia</i>	1	3,2	-	1	-	-
Gram positiva	11	35,5	-	-	-	-
<i>Enterococcus spp</i>	7	22,6	4	1	1	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	12,9	-	1	3	-

CVC = cateter venoso central.

Como podem ser observadas na Tabela 9, as bactérias Gram negativas foram as maiores causadoras de infecções 64,5 % (20 casos), seguidas das Gram positivas 35,5 % (11 casos). Em relação as HC, é importante ressaltar a alta frequência de Gram negativas encontradas nesse trabalho, o que difere do estudo de Horasan e colaboradores (2011), em que essas bactérias representaram 50 % das HC. Contudo, os autores relataram que foi possível visualizar um aumento de Gram negativas, em especial das bactérias não fermentadoras, durante o período estudado. Este é um padrão apresentado nesse trabalho, que detectou 85 % das HC positivas causadas por bactérias Gram negativas, dessas, em três casos, foram identificadas bacteremias causadas por *A.baumannii* (21 %) e dois casos de *P. aeruginosa* (14,3 %), sendo um proveniente de colonização de CVC (Tabela 9). Há uma grande associação de tais bactérias com o ambiente hospitalar e com uma elevada resistência aos antimicrobianos, seja essa intrínseca ou mesmo adquirida. Esses fatores agravam o quadro clínico do paciente,

principalmente quando os indivíduos estão em tratamento oncológico, em que o planejamento do protocolo quimioterápico pode ser prejudicado pela infecção instalada (FOCACCIA, 2009).

Ainda cabe salientar, que as infecções causadas por bactérias Gram negativas aumentam o risco de morte de pacientes oncológicos (39,9 %) e são de difícil tratamento quando comparadas às Gram positivas do tipo coagulase negativa, cuja mortalidade é considerada baixa (13,6 %) (HORASAN et al, 2011; PAUL et al, 2007). Portanto, os resultados obtidos nesse trabalho em relação ao perfil das bactérias causadoras de bacteremia são considerados desfavoráveis.

A Tabela 9 também mostra a presença de bactérias Gram positivas colonizando o CVC, como *Streptococcus sp* coagulase negativa, entretanto, não foram detectadas espécies de *S. aureus* e formas resistentes da bactéria, como os MRSA. Infecções ligadas à colonização de CVC por *Staphylococcus* coagulase negativa estão correlacionados com uma baixa mortalidade (3,6 %) (PAUL et al, 2007), e nesse trabalho 75 % das colonizações exclusivas de CVC foram por tais microrganismos. Esse foi um resultado bastante favorável, pois as características apresentadas das infecções em CVC refletem a boa assistência prestada aos pacientes.

Os resultados aqui apresentados contrastam com os de Ram e colaboradores (2012), em que *S. aureus* foi o microrganismo mais comum dentre os Gram positivos. Assim, reafirma-se a necessidade de conhecer os agentes infectantes mais comuns na instituição, com objetivo de direcionar a terapia empírica de maneira coerente com a realidade do HU/UFSC.

5.2.3 PERFIL DE SENSIBILIDADE DAS BACTÉRIAS ISOLADAS

Além do conhecimento da bactéria causadora da infecção, outro ponto relevante para o direcionamento do tratamento medicamentoso é o perfil de sensibilidade bacteriana. Na Tabela 10, está descrito o perfil de sensibilidade encontrado nas bactérias causadoras de infecções nos pacientes estudados.

Tabela 10: Perfil de sensibilidade das bactérias aos antimicrobianos.

Antimicrobiano	Bactérias isoladas sensíveis ao antimicrobiano (%)									
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Raoultella planticola</i>	<i>Burkholderia</i> do grupo cepacia	<i>Staphylococcus</i> não aureus	<i>Enterococcus spp</i>
Ácido nalidíxico	0	-	-	0		100	-	-	-	0
Amicacina	100	100	-	100	100	100	-	-	-	100
Amoxicilina + clavulanato	0	-	-	0	0	0	-	-	0	0
Ampicilina	0	-	-	0	0	0	0	-	0	40
Ampicilina + sulfabactam	33	-	0	0	-	0	100	-	0	-
Aztreonam	-	0	-	-	-	-	-	-	-	-
Cefalotina	25	-	-	0	0	0	100	-	-	0
Cefepime	33	33	0	0	50	0	100	-	-	0
Ceftazidima	-	33	0	-	-	-	-	100	-	-
Ceftriaxona	50	-	-	0	0	0	100	-	-	50
Cefuroxima	25	-	-	0	0	100	-	-	-	0
Ciprofloxacino	25	33	0	0	50	50	100	-	0	25
Clindamicina	-	-	-	-	-	-	-	-	25	100
Eritromicina	-	-	-	-	-	-	-	-	25	0
Gentamicina	75	-	66	0	50	100	100	-	25	33
Imipenem	-	33	0	0	100	100	-	-	-	-
Meropenem	100	33	0	33	100	100	100	100	-	100

Antimicrobiano	Bactérias isoladas sensíveis ao antimicrobiano (%)									
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Raoultella planticola</i>	<i>Burkholderia</i> do grupo cepacia	<i>Staphylococcus</i> não aureus	<i>Enterococcus spp</i>
Nitrofurantoina	50	-	-	0	-	100	-	-	-	75
Norfloxacino	0	-	-	0	-	100	-	-	-	0
Oxacilina	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-
Penicilina	-	-	-	-	-	-	-	-	0	100
Piperacilina + tazobactam	-	33	-	-	-	-	-	-	-	-
Polimixina	-	100	66	100	0	-	-	-	-	-
Rifampicina	-	-	-	-	-	-	-	-	100	-
Streptomicona	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100
Sulfametoxazol+ trimetoprima	0	-	-	0	-	100	-	100	25	0
Tigeciclina	-	-	100	-	-	-	-	-	-	100
Vancomicina	-	-	-	-	-	-	-	-	100	75

Algumas espécies de bactérias apresentaram um perfil bastante resistente aos antimicrobianos, como por exemplo, o *A. baumannii*, que apresentou somente cepas multirresistentes, mesmo não incluindo pacientes internados na UTI. Um perfil resistente também foi

apresentado pela *K. pneumoniae*, a partir da qual duas cepas foram identificadas como ESBL positivas e uma terceira com KPC positiva. Ram e colaboradores (2012) analisaram a sensibilidade de culturas positivas de diferentes bactérias no início da internação de 271 pacientes e durante o período de internação. O resultado obtido foi um acréscimo de resistência significativa em *A. baumannii* e *K. pneumoniae* analisadas durante o período de internação do paciente. Essas bactérias foram citadas no estudo como de maior resistência, as quais são as mesmas encontradas nesse trabalho. Como foi analisado no presente trabalho a maioria dos pacientes necessitou de várias internações, este perfil de maior resistência pode ser consequência de uma seleção microbiana realizada pelas várias passagens hospitalares do indivíduo.

Nossos resultados mostraram que as bactérias Gram positivas isoladas nas infecções dos pacientes estudados não pertencem à espécie *S. aureus*, sem presença de cepas com a resistência MRSA, o que foi considerado um dado favorável. No entanto, as bactérias detectadas da espécie *Staphylococcus* spp foram do tipo coagulase negativa, com uma alta resistência, visto que somente a vancomicina era efetiva para todas as cepas. Este fato restringe muito a utilização de antimicrobianos para tratamento das infecções, necessitando utilizar medicamentos mais potentes.

É importante destacar que a análise foi realizada com um número restrito de bactérias, visto a limitação de tempo do trabalho e devemos levar em consideração que um perfil mais seguro da sensibilidade microbiana requer um estudo prolongado, já que o perfil de sensibilidade pode alterar-se constantemente. No entanto, os resultados iniciaram um retrato da realidade atual com o objetivo de aprimorar o serviço prestado.

5.2.4 INFECÇÕES FÚNGICAS

As duas IH fúngicas registradas e confirmadas laboratorialmente nesse trabalho foram: uma funginemia por *C. glabrata*, e uma infecção do trato urinário por *Candida tropicalis* (Tabela 11).

Tabela 11: Espécies de fungos identificadas nas amostras biológicas dos pacientes do estudo e o número de dias de internação até a coleta das mesmas.

Espécie fúngica isolado	Amostra biológica identificada	Dias de internação até a coleta da amostra biológica
<i>Candida glabrata</i>	Sangue	52
<i>Candida tropicalis</i>	Urina	16

Ambas as infecções fúngicas citadas foram consideradas como hospitalares, pois, nos dois casos, os pacientes desenvolveram o processo infeccioso após um período longo de internação. Ainda destaca-se que foram infecções polimicrobianas, pois, juntamente com o fungo, a espécie bacteriana de *Staphylococcus* spp coagulase negativa também foi detectada.

O paciente que desenvolveu infecção do trato urinário fez uso de sonda vesical, um fator de risco para tal condição clínica.

Estudos apontam que a mortalidade por candidíase invasiva é bastante expressiva, em torno de 47 % dos pacientes (PAPPAS et al, 2009). No presente estudo, o paciente que apresentou a infecção fúngica invasiva foi tratado, respondeu ao tratamento e teve alta hospitalar.

Provavelmente, a profilaxia realizada pelo fluconazol nos pacientes assistidos pela onco-hematologia do HU-UFSC minimiza as infecções causadas pela *C. albicans*. A maior prevalência de *Candida spp* do tipo não albicans observada nesse trabalho corrobora evidências da literatura (GEDIK et al, 2012; FOCACCIA, 2009).

Das oito infecções comprovadas clinicamente por lesões sugestivas de candidemia em mucosas, três delas foram consideradas INH (37,5%) e as outras cinco manifestaram-se durante a internação (62,5 %) (Tabela 12). Essas foram as infecções mais prevalentes em relação às fúngicas, o que corrobora os dados apresentados por manuais da área (PAPPAS et al, 2009). Provavelmente, essa prevalência se deve a prévia colonização natural da pele e mucosas em geral por *Candida* spp (FOCACCIA, 2009; GARNACHO-MONTERO et al, 2013).

Tabela 12: Casos de candidemia clinicamente diagnosticados.

Candidemia	Hospitalar	Não hospitalar
8	100 %	5 62,5 %
		3 37,5%

Não foi detectado, laboratorialmente, nenhum caso de aspergilose, investigado na instituição pela positividade no teste de galactomanana. Foram consideradas como prováveis infecções fúngicas quatro casos (4 %) nas 100 internações avaliadas nesse trabalho. Tal classificação foi realizada devido ao exame clínico compatível com o diagnóstico e achados sugestivos de pneumonia fúngica no exame de tomografia computadorizada. Nesses casos, a equipe médica prescreveu o tratamento bacteriano e antifúngico. Sabe-se que infecções fúngicas invasivas apresentam alta taxa de mortalidade (BARRETO et al, 2013; RACIL et al, 2013). Essa afirmativa foi constatada nesse trabalho, pois, dos quatro pacientes com prováveis infecções fúngicas, um (25 %) foi a óbito durante a internação em que foi realizado o diagnóstico e outros dois, em internações posteriores, totalizando 75 % de óbitos. Estudos apontam que a infecção fúngica causada por aspergilose pulmonar está correlacionada à morte do paciente durante os primeiros três meses após o diagnóstico, com uma sobrevida média de 28 semanas. Portanto, o paciente que desenvolveu em algum momento infecção pulmonar fúngica durante o tratamento oncológico é um paciente que possui um risco de vida maior comparado ao que não desenvolveu (BARRETO et al, 2013; RACIL et al, 2013).

Cabe ressaltar que, no presente trabalho, foi analisado um número reduzido de pacientes internados no HU/UFSC, porém em um estudo realizado por Barreto e colaboradores (2013), no qual foram analisadas 419 internações, foram confirmadas infecções fúngicas por aspergilose em quatro (0,9 %) pacientes. Esses dados mostram que é de suma importância o diagnóstico rápido e preciso para tais infecções, principalmente tratando-se de pacientes onco-hematológicos.

5.2.5 NEUTROPENIA

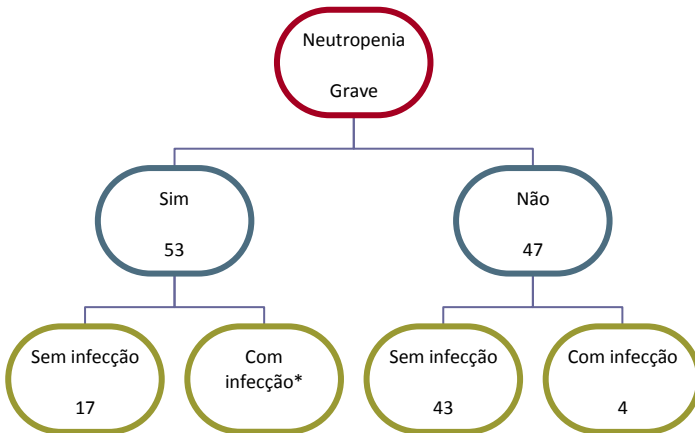
Em relação à neutropenia, a maioria dos pacientes em algumas das admissões na instituição apresentou neutropenia grave (53 % das internações) (Tabela 13). Dentre esses pacientes, houve aqueles que evoluíram para uma neutropenia muito grave, totalizando 39 % das internações dos pacientes. Das 100 internações avaliadas, a neutropenia febril foi detectada em 45 episódios.

Tabela 13: Porcentagem de internações em que o paciente desenvolveu a neutropenia.

Condição clínica	Internações (%)	Mínimo (dias)	Máximo (dias)
Neutropenia grave	53	1	59
Neutropenia muito grave	39	1	50

Para verificar a influência da neutropenia na ocorrência ou não de um processo infeccioso, foram correlacionados estatisticamente os dados de neutropenias com as infecções apresentadas pelos pacientes durante as internações. Foi obtido um valor de significância expressivo ($P < 0,001$), demonstrando que realmente a neutropenia influencia na ocorrência de uma infecção nos pacientes pesquisados (Figura 7).

Figura 7: Fluxograma de associação entre a neutropenia grave e a ocorrência de infecção nos pacientes portadores de neoplasias onco-hematológicas.



*Significância estatística $P < 0,001$; Razão de chance: 22,5; Intervalo de confiança 95%: 7,0 – 77,6.

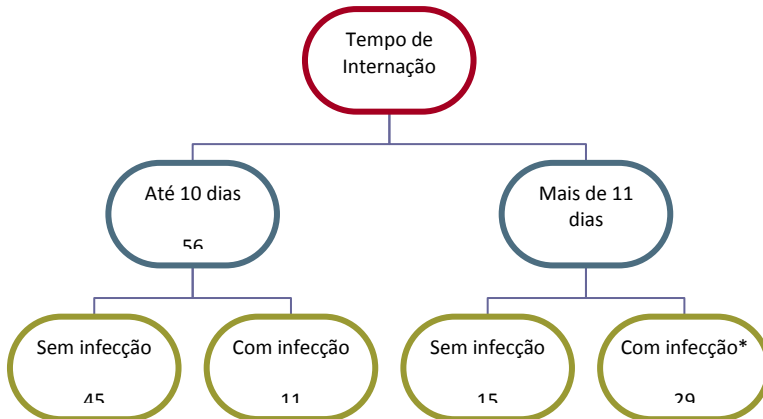
Sendo assim, pode se afirmar que o risco de um paciente neutropênico grave desenvolver uma infecção é 22,5 vezes superior ao de um paciente que não possui a condição clínica em questão. Este valor expressa a importância do cuidado diferenciado para o indivíduo com neutropenia grave.

Para cada paciente neutropênico febril também foi calculado o valor do MASCC com objetivo de classificá-lo como baixo risco para infecções ou não, conforme o protocolo clínico utilizado pela equipe médica (NCCC, 2012). Dessa forma, foi possível observar que a maioria dos pacientes internados era de alto risco de acordo com o escore MASCC com 77,7 % (35 pacientes) e a minoria de baixo risco 22,3 % (10 pacientes). Esse perfil de pacientes atendidos revela a gravidade dos quadros clínicos, o que pode explicar parcialmente a grande porcentagem de taxa de infecção apresentada anteriormente. Cabe ressaltar que o número de internações estudadas foi limitado, e, portanto, afirmações seguras devem ser realizadas com um número maior de pacientes.

5.2.6 TEMPO DE INTERNAÇÃO

Dentre as questões relevantes para o desenvolvimento de IH, o tempo de internação sem dúvida foi uma variável importante. O paciente que está internado por um período mais longo está mais tempo exposto a microrganismos resistentes e a procedimentos invasivos. Diante disso, os pacientes foram categorizados em dois grupos, um, com até dez dias de internação e outro, com 11 dias ou mais, sendo analisados estatisticamente em relação à ocorrência de infecção. Pode-se observar que houve uma correlação entre as duas informações com significância estatística ($P < 0,001$; Figura 8).

Figura 8: Fluxograma de associação entre o tempo de internação dos pacientes e a ocorrência de infecção.



*Significância estatística $P < 0,001$; Razão de chance: 7,9; Intervalo de confiança: 95% 3,2 – 19,6.

Esses dados permitem afirmar que a chance de desenvolver infecção é quase oito vezes superior para o paciente que permanece mais de 10 dias internado. Esse resultado é importante e deve ser considerado, pois, os pacientes que fazem quimioterapia ficam internados por um curto período de tempo se não houver complicações (10 dias) e foi justamente após esse período que foram observados os casos que desenvolveram neutropenia grave, a qual é uma condição favorável para o desenvolvimento de infecções. Paul e colaboradores (2007) também analisaram o tempo de internação até a comprovação da IH e observaram que a média temporal foi de 10 dias. Este valor é bem próximo daquele encontrado nesse trabalho, cuja mediana temporal foi de 15,5 dias.

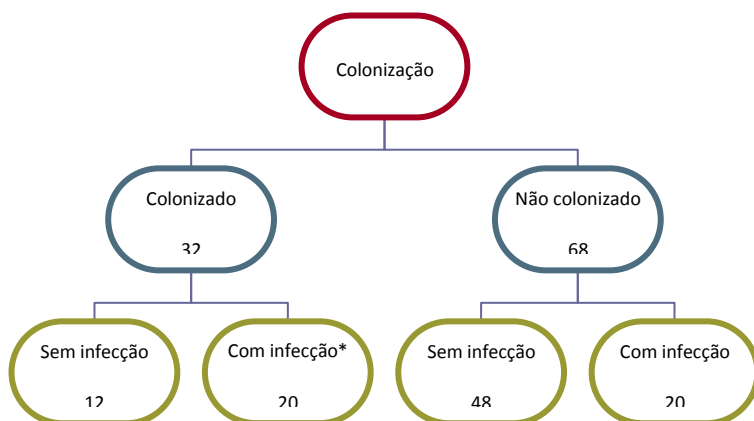
Nossos resultados mostram que a quimioterapia não foi um fator determinante para o desenvolvimento de infecções ($P=0,86$), o que contrasta com a conclusão de outros trabalhos, como o de Ram e colaboradores (2009). Uma hipótese que explica este comportamento é o fato do paciente realizar a quimioterapia e ter alta hospitalar, e, dessa forma passa períodos de neutropenia em sua residência, o que evita o contato com IH. A segunda hipótese é o fato de haver internações de pacientes em cuidados paliativos (9 %), os quais não estão realizando

quimioterapia, no entanto, apresentam neutropenia prolongada, e por isso apresentam alto risco de infecções.

5.2.7 COLONIZAÇÃO

A presença de pacientes colonizados por microrganismos resistentes também foi um fator importante, exercendo influência no desenvolvimento de infecções ($P = 0,002$) (Figura 9).

Figura 9: Fluxograma de associação entre a presença de pacientes colonizados ou não por microrganismos resistentes e a ocorrência de infecção.

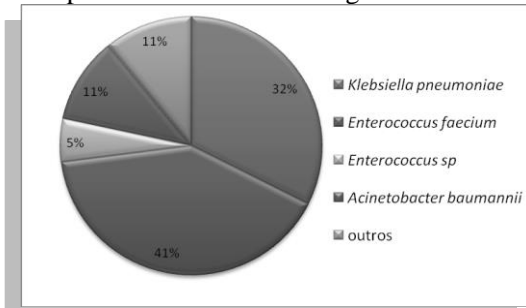


*Significância estatística $P = 0,002$; Razão de chance: 4,0, Intervalo de confiança: 95 % 1,6 – 9,7.

Dessa forma é possível afirmar que os pacientes internados colonizados (32 %) possuem uma parcela de chance quatro vezes maior de desenvolver uma infecção quando comparados aos não colonizados.

Entre os 32 pacientes internados em que foram isoladas bactérias colonizantes foram identificadas as seguintes: *E. faecim* (41 %), *K. pneumoniae* (32 %), *A. baumannii* (11 %), *Enterococcus* spp (5 %), e outros diversos (11 %) (Figura 10).

Figura 10: Distribuição das espécies de bactérias colonizadoras isoladas nos pacientes onco-hematológicos internados.



No material biológico dos pacientes avaliados, as bactérias colonizantes apresentavam algum tipo de resistência, destaca-se a *K. pneumoniae*, cuja presença de KPC foi detectada. Esse dado revela que o mecanismo de resistência em questão já está disseminado na instituição e que medidas de controle são necessárias já que é um fator importante predisponente à infecções. É importante ressaltar que a presença da resistência em questão está disseminada também em outros locais do Brasil, como por exemplo no Hospital Universitário do Rio Grande do Norte, que possui uma frequência de isolamento da bactéria multirresistente de 13,4 % (OLIVEIRA et al, 2011).

Em outros países também é observada a disseminação da KPC, como no caso dos Estados Unidos. Porém, outros mecanismos que conferem resistência a carbapenêmicos, como as metalobetalactamases, que já são realidade nos hospitais norte americanos, não foram detectados nos pacientes pesquisados nesse trabalho. É necessário, portanto, evitar, ou ao menos retardar, o aparecimento de tal resistência na instituição, visto a alta taxa de mortalidade desse tipo de microorganismo, uma vez que a gama de antimicrobianos se torna restrita e mais agressiva ao paciente (GUPTA et al, 2011).

Outro microrganismo colonizador, cuja presença foi de 41 % nos pacientes colonizados foi o *E. faecium*. Todos os isolamentos da espécie citada detectaram resistência ao antimicrobiano vancomicina. Esse resultado corrobora com aqueles encontrados por Van Vliet e colaboradores (2009), que demonstram que a realização de quimioterapia concomitante com a administração de antimicrobianos profiláticos gera uma alteração microbiana intestinal e que a ampla variedade de bactérias anaeróbias são substituídas por microrganismos aeróbios Gram positivos com resistência bacteriana. Como o emprego de vancomicina no tratamento da neutropenia febril, é cada vez mais

frequente o aparecimento de colonização por espécies de *Enterococcus spp* resistentes a vancomicina (VRE), como também foi demonstrado nesse trabalho. Há evidências que a manutenção da biota normal durante e após o período de quimioterapia diminui o risco de colonização por bactérias Gram positivas resistentes. Consequentemente, o risco de injúria da mucosa e episódios de inflamações e infecções também é minimizado. Sugere-se o uso de probióticos, prébióticos ou produtos que contenham repositores da biota bacteriana intestinal normal para tal proteção (VAN VLIET et al, 2009). Essa medida, apesar de simples, pode prevenir infecções, pois, como visto anteriormente, a colonização aumenta em quatro vezes o risco de infecção.

5.2.8 CIRCUNSTÂNCIAS DAS INTERNAÇÕES

Como pode ser observado na Tabela 14, o fato dos pacientes terem sido expostos a procedimentos cirúrgicos, como implantação de cateter central ou esplenectomia não foi um fator relevante para o desenvolvimento de infecções ($P = 0,82$). O mesmo comportamento pode ser observado nos pacientes que necessitaram de tratamento intensivo ($P = 0,87$), apesar de que 47 % desses desenvolveram infecções (Tabela 14). Quanto à presença de material invasivo em geral não foi observado uma relação significativa ($P = 0,36$).

Tabela 14: Circunstâncias da internação e o desenvolvimento de infecções.

Circunstâncias da internação	Relação estatística com Infecção (P)
Procedimentos cirúrgicos	0,82
Tratamento intensivo	0,87
Uso de material invasivo	0,36

5.2.9 TRATAMENTO ANTIMICROBIANO

Na Tabela 15, pode-se observar os antimicrobianos prescritos em doses terapêuticas para os pacientes internados pelo Serviço de Onco-hematologia do HU-UFSC.

Tabela 15: Número de internações em que foi necessário utilizar medicamentos antimicrobianos, incluindo mediana de tempo de tratamento e o total de dias utilizados em todos os pacientes.

Antibacterianos	Número de internações em que foi utilizado	Mediana de dias de tratamento	Total de dias de tratamento
Meropenem	33	13	477
Cefepime	27	6	239
Vancomicina	16	7	137
Polimixina B	9	7	76
Gentamicina	6	4	40
Piperacilina + tazobactam	10	6	68
Tigeciclina	5	5	27
Linezolide	3	6	47
Ceftriaxona	4	8	31
Levofloxacino	8	5	58
Amicacina	4	7	31
Amoxicilina + clavulanato	6	5	30
Ampicilina + sulfabactam	2	6	11
Metronidazol	6	8	55
Ampicilina	2	9	17
Ciprofloxacino	5	2	26
Antifúngicos	Número de internações em que foi utilizado	Mediana de dias de tratamento	Total de dias de tratamento
Voriconazol	17	14	257
Anfotericina	8	8	74
Fluconazol	11	9	154
Itraconazol	4	17	44
Micafungina	2	3	5
Anfotericina lipossomal	1	4	4

Os antibacterianos foram utilizados de acordo com o tipo de bactéria a ser eliminada. Ressalta-se que também foram incluídos os

tratamentos empíricos, em que há a necessidade de uma cobertura mais ampla da sensibilidade bacteriana, já que não se conhece o suposto microrganismo. Depois que o paciente é diagnosticado como neutropênico febril, é imprescindível e urgente utilizar antimicrobianos. Portanto, é uma das explicações para o uso frequente de antimicrobianos nesses pacientes, com a ampla utilização do carbapenêmico meropenem o que, por consequência, causa uma pressão seletiva, favorecendo a seleção de resistência ao tratamento. O uso excessivo de cefepime, cefalosporina de quarta geração, pode ser explicado, pela indicação clínica do manual utilizado na instituição pelo Serviço de Onco-hematologia para o tratamento empírico da neutropenia febril. Medicamentos mais potentes, como polimixina B, foram utilizados nos casos em que haviam infecções complicadas e/ou nos casos em que havia colonização prévia do paciente com cepas resistentes aos carbapenêmicos. O mesmo ocorreu nos casos de pacientes com suspeita de infecção, que possuíam bactérias colonizantes Gram positivas resistentes à vancomicina, quando é necessário utilizar medicamentos mais potentes, como o linezolide (NCCC, 2012; SAMMUT; MAZHAR, 2012).

5.2.10 CUSTO DOS TRATAMENTOS ANTIMICROBIANOS

O gasto com antibacterianos e antifúngicos utilizados no total das internações estudadas foi de R\$ 71.790,00, e de R\$ 164.300,30, respectivamente, totalizando R\$ 236.090,30. A média do custo dos tratamentos foi de R\$ 64,70/internação, com a mínima de R\$ 0 e o máximo de R\$ 30.729,50 por internação.

Com a análise de todas as internações foram obtidos valores significativamente maiores na média dos tratamentos de pacientes com infecção comprovada (R\$ 73,50/internação) do que nos sem infecção (R\$ 35,10/internação). Cabe ressaltar que estão incluídos nesse último grupo os tratamentos empíricos e os pacientes que não utilizaram medicamentos antimicrobianos.

Quando foram analisados somente os pacientes com infecções, os com IH tiveram custo ainda maior, com média de R\$ 5.010,73/internação. No caso das INH a média de custo foi de R\$ 3.364,56/internação. Portanto, observa-se que o custo dos tratamentos antimicrobianos de pacientes com IH é cerca de 140 vezes mais onerosos à instituição quando comparados com o de pacientes sem IH.

Outra variável analisada foi a ocorrência de neutropenia grave e o custo da terapia medicamentosa, comprovando que o tratamento do

paciente neutropênico grave (R\$ 68,10/internação) necessita de mais recursos financeiros para realizar a terapia medicamentosa quando comparado com o paciente não neutropênico (R\$ 30,6/paciente). Portanto, o tratamento do paciente neutropênico custa mais que o dobro do que o do não neutropênico, sendo que esta condição favorece o desenvolvimento de infecções, acrescentando ainda mais os custos hospitalares.

É de suma importância para uma instituição pública que os gastos sejam conhecidos, para que possam ser bem administrados. Nesse trabalho, observou-se a importância de se prevenir as infecções, principalmente aquelas oriundas do cuidado da equipe de saúde, pois, as mesmas acarretam em aumento dos custos financeiros com a hospitalização dos pacientes.

Um estudo realizado por Scott (2009) afirmou que os gastos anuais dos Estados Unidos com IH são substanciais se compararmos com outras condições clínicas ditas de alto custo de tratamento, como o infarto do miocárdio (11,8 bilhões de dólares). No entanto, se compararmos o custo da prevenção das infecções, o mesmo se iguala com condições clínicas de tratamento barato, como complicações da diabetes (4,5 bilhões de dólares).

Dado o exposto, conclui-se que a prevenção das infecções, principalmente às hospitalares, é importante não só para a melhor condição clínica do paciente frente ao tratamento oncológico, mas também para o racionamento de recursos para o HU/UFSC com antimicrobianos.

5.2.11 MORTALIDADE

Os óbitos registrados durante o desenvolvimento deste trabalho somaram 11 pacientes. Dentre esses, podemos afirmar que sete (63,6 %) possuíam algum processo infeccioso comprovado, e três pacientes faleceram por sepse. Dentre os seis pacientes falecidos que estavam em cuidados paliativos, metade desses possuíam um processo infeccioso comprovado. Houve ainda uma morte por choque cardiogênico e outra por hemorragia causada por uma coagulação intravascular disseminada. Apenas três pacientes evoluíram para um quadro de falência múltipla dos órgãos devido, unicamente, a malignidade hematológica. Nota-se, portanto, uma relação entre os processos infecciosos com a ocorrência de óbitos. Claramente, a doença onco-hematológica e seu tratamento são fatores debilitantes que ocasionam a fragilidade imune e a consequente propensão para o desenvolvimento dos quadros infecciosos. No entanto,

não é possível afirmar que a causa dos óbitos foi unicamente a ocorrência de infecções.

6 CONCLUSÕES

A análise das infecções desenvolvidas pelos pacientes estudados no presente trabalho permitiu a conclusão dos seguintes pontos:

1. Não há associação entre a idade do paciente e o desenvolvimento de infecções;

2. A maioria dos pacientes da pesquisa era do sexo masculino (70,7 %) e foi o grupo que apresentou mais infecções (42,3 %);

3. Os pacientes portadores de linfoma constituíram 56 % dos pacientes analisados, acompanhando dados de prevalência epidemiológica das doenças onco-hematológicas. No entanto, a presença de linfomas ou leucemias não foi um fator que favoreceu o desenvolvimento de infecções ($P = 0,52$);

4. A taxa de infecção encontrada nos pacientes incluídos no estudo foi de 97 %, sendo que a taxa de infecção por internação dos pacientes foi de 40 %, ou seja, superior ao relatado pela literatura pesquisada. Das infecções, 67 % foram consideradas como hospitalares, sinalizando a necessidade de um controle de infecções efetivo;

5. As bactérias Gram negativas foram responsáveis por 64,5 % das IH comprovadas laboratorialmente, espécies com características resistentes e de difícil tratamento. Um perfil bacteriano desfavorável;

6. As bactérias Gram positivas foram responsáveis principalmente por colonizações de cateteres, o que reflete uma boa assistência ao paciente. No entanto, as cepas detectadas apresentaram uma ampla resistência bacteriana, o que exige medicamentos mais potentes;

7. A presença de fungos confirmada laboratorialmente foi considerada como IH, representada por espécies de *Candida* spp do tipo não albicans;

8. Os casos suspeitos de infecções fúngicas pulmonares, apesar do tratamento realizado, culminaram em óbitos em 75 % dos casos. Visto a alta mortalidade obtida, é de suma importância prevenir não só as infecções bacterianas, mas também as fúngicas;

9. A neutropenia foi o fator encontrado que mais favoreceu ao desenvolvimento de infecções, aumentando em 22,5 vezes a chance de infecções. O custo do tratamento destes indivíduos também foi substancialmente superior ao não neutropênico. Dados que demonstram a necessidade de uma prevenção diferenciada aos processos infecciosos nos neutropênicos;

10. A colonização das mucosas do paciente por bactérias resistentes foi outro fator que aumenta em quatro vezes o risco de

infecções. Reafirmando a necessidade de fazer a identificação do paciente colonizado e a vigilância contínua do paciente portador de neoplasias onco-hematológicas, no sentido de prevenir o desenvolvimento de infecções;

11. Antimicrobianos potentes estão sendo amplamente utilizados pelos pacientes estudados, isto se deve a presença de bactérias resistentes e a alta porcentagem de pacientes colonizados, o que por consequência, acaba favorecendo o aparecimento de cepas resistentes;

12. Os custos dos antimicrobianos revelaram valores médios de tratamento significantes, principalmente quando uma infecção é detectada, seja esta hospitalar (R\$5.010,73/paciente) ou INH (R\$3.364,56/paciente). O paciente neutropênico também possui custos mais elevados; Portanto, o atendimento hospitalar desse indivíduo deve ser diferenciado no sentido de evitar custos maiores com tratamento antimicrobianos;

13. Além da própria doença onco-hematológica, os processos infecciosos estavam presentes em 63,6 % dos pacientes que faleceram. Portanto, a infecção no paciente onco-hematológico revela um alto risco de vida e deve ser prevenida de forma intensiva.

Dado o exposto, conclui-se que a prevenção às infecções, principalmente as hospitalares, é importante, não só para a melhor condição clínica do paciente frente ao tratamento oncológico, mas também para o racionamento e planejamento dos recursos financeiros do HU/UFSC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAIN, B. J. **Células sanguíneas: um guia prático**. 4. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.
- BARRETO, Jason N. et al. The incidence of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia and myelodysplastic syndromes receiving primary antifungal prophylaxis with voriconazole. **American Journal Of Hematology**. Minnessota, p. 283-288. 23 jan. 2013.
- BRASIL. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. **Norma técnica nº 01/2013**. Disponível em: <
<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/ea4d4c004f4ec3b98925d9d785749fbd>>, acesso em: 12 set 2013.
- BRASIL. Presidência da República. **Lei 9431 de janeiro de 1997**. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L9431.htm, acessado em: 20 set 2013.
- BÔAS, P. J. F. V.; RUIZ, T. Ocorrência de infecção hospitalar em idosos internados em hospital universitário. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 38, p.372-378, 2004.
- CHEUNG, M.. **Febrile Neutropenia MASCC**. Disponível em: <http://www.qxmd.com/calculate-online/hematology/febrile-neutropenia-mascc>, acessado em: 28 jan. 2013.
- E.AVIS, K. et al. RESISTÊNCIA BACTERIANA. In: BARROS, Elvino et al. **Antimicrobianos**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. Cap. 4, p. 72-89.
- FERLAY, J.; SHIN, H. R.; BRAY, F.; FORMAN, D.; MATHERS, C.; PARKIN, D. M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. **Int J Cancer**, v. 127, n. 12, p. 2893-917, 2010.
- FLOWERS, C. R. *et al.* Antimicrobial Prophylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. **Journal Of Clinical Oncology**, Canada, p. 1-18. 14 jan. 2013.
- FREIFELD, A. G. *et al.* Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, Canada, p. 53-93. 17 out. 2010.
- GABAY, M.; TANZI, M.. Guideline for the Management of Febrile neutropenia. **Clinical Oncology**, Chicago, p. 115-122. maio 2010.
- GARNACHO-MONTERO, J. et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infections in the critically ill

- patient. **Revista Espanhola de Quimioterapia**, Sevilla, p. 173-188. fev. 2013.
- GARFINKEL L, B. P. Association between smoking and leukemia in two American Cancer Society prospective studies. **Cancer** 1990; 65:2356–2360.
- GASPARETTO, E. L. et al. Angioinvasive Pulmonary Aspergillosis After Allogeneic Bone Marrow Transplantation: Clinical and High-Resolution Computed Tomography Findings in 12 Cases. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, Paraná, p. 110-113. nov. 2007.
- GEDIK, H et al. Fungal pathogens and primary antifungal prophylaxis in patients with hematological malignancies: one year experience. **African Health Sciences**, Istanbul, v. 12, p.390-394, set. 2012.
- GOODMAN & GILMAN. **As bases Farmacológicas da Terapêutica**, Editora Mac Graw Hill, 11 ed. 2006.
- GOLDBERG, E. et al. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: Systematic review and meta-analysis. **European Journal Of Cancer**, Israel, p. 2192-2203. ago. 2008.
- GREER, J. P. et al. **Wintrobe's Clinical Hematology**. 11. ed. Oklahoma: Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2003. 2 v.
- HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The hallmarks of cancer. **Cell**, v. 100, n. 1, p. 57-70, 2000.
- HINRICHSEN, S. L.. **Biossegurança e controle de infecções: risco sanitário hospitalar**. Rio de Janeiro: Medsi, 2004. 834 p.
- HOFFBRAND, A V; PETTIT, J e; MOSS, P A H. **Fundamentos em hematologia**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.
- HORASAN, E. S. et al. Bloodstream infections and mortality-related factors in febrile neutropenic cancer patients ABCDEF. **Medical Science Monitor : International Medical Journal Of Experimental And Clinical Research**. Turkey, p. 305-309. 1 maio 2011.
- IBGE. **Instituto Brasileiro de Geografia e estatística**. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad2008/suplementos>>, acessado em: 28 fev 2014.
- INCA. **Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva**. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/>>, acessado em: 12 fev 2014.
- JEMAL, A.; SIEGEL, R.; XU, J.; WARD, E. Cancer statistics, 2010. **CA Cancer J Clin**, v. 60, n. 5, p. 277-300, 2010.
- LICHTMAN, M. A. et al. **Williams Hematology**. 7. ed. United States: Mac Graw Hill, 2006.

- LIMA, A. S. S. et al. Neutropenic patients and their infectious complications at a University Hospital. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Minas Gerais, p. 18-22. mar. 2012.
- LOPES, Antonio Carlos. **Tratado de Clínica Médica**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2009.
- MATSUO, P. C.; REICHE, E. M. V.. Nosocomial infections in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infected and aids patients: major microorganisms and immunological. **Brazilian Journal Of Microbiology**, Rio de Janeiro, v. 40, p.155-161, 2009.
- MORAES, B. Aguiar de *et al*. Ocorrência de infecção hospitalar em idosos internados em hospital universitário. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, Rio de Janeiro, v. 42, p.201-207, 2000.
- MONTASSIER, E. et al. Changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. **European Journal Of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, France, p. 841-850. jan. 2013.
- NCCC, National Collaborating Centre for Cancer. **Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients**, Clinical Guideline 2012.
- OMS, STEVEN H SWERDLOW (França). **WHO - Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. França: Who, 4. ed. 2008. 439 p.
- OMS. **Prevention of hospital-acquired infections: A practical guide**. 2002.
- OMS. **The Direct Medical Costs Of Healthcare-Associated Infections In U.S. Hospitals And The Benefits Of Prevention**. 2009.
- OLIVEIRA, C. B. S. de et al. Frequência a e perfil de resistência da *Klebsiella spp* em um hospital universitário de Natal / RN durante 10 anos., **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Natal, p. 589-594. dez. 2011.
- OPLUSTIL, C. P. et al. **Procedimentos Básicos em Microbiologia Clínica**. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 2010.
- PAPPAS, P G et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Infectious Diseases Society Of America.**, Birmingham, p. 503-535. jan. 2009.
- PAUL, M. et al. The Epidemiology of Bacteremia with Febrile Neutropenia: Experience from a Single Center. **The Israel Medical Association journal**, Israel, p. 424-429. Jun 2007.

- PFALLER, M. et al. Activities of fluconazole and voriconazole against 1,586 recent clinical isolates of *Candida* species determined by Broth microdilution, disk diffusion, and Etest methods: report from the ARTEMIS Global Antifungal Susceptibility Program. **Journal Clinical Microbiology**, Israel, p. 1440-1450. ago. 2003.
- PRINCIPE et al. Infections increase the risk of central venous catheter-related thrombosis in adult acute myeloid leukemia. **Thrombosis Research**, Roma, p. 1-4. jun. 2013.
- RACIL, Z. et al. Invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies in the Czech and Slovak republics: Fungal InfectioN Database (FIND) analysis, 2005-2009. **International Journal Of Infectious Diseases: Official publication of the International Society for Infectious Diseases**.Munich, p. 101-109. 2 set. 2013.
- RAM, R. et al. Surveillance of infectious complications in hemato-oncological patients. **The Israel Medical Association journal**, Israel, p. 133-137. mar 2009.
- RAM, R. et al. Characteristics of initial compared with subsequent bacterial infections among hospitalised haemato-oncological patients. . **International Journal Of Antimicrobial Agents**, Israel, p. 123-126. maio 2012.
- ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, David. **Imunologia**. 6. ed. São Paulo: Malone, 2003.
- RUHNKE, M., et al. Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). **Annals of hematology**, Berlin, p. 141-148. set 2003.
- SAMMUT, S J; MAZHAR, D. Management of febrile neutropenia in an acute oncology service. **Journal Of The Association Of Physicians**. Cambridge, p. 327-336. 10 out. 2012.
- SEVERSON RK, D. S, H. L, et al. Cigarette smoking and acute nonlymphocytic leukemia. **American Journal Epidemiology**. v.132, p:418-422, 1990.
- SCOTT, R D. **The DirecT MeDical cosTs of healthcare-associated infections in U. S. Hospitals and the Benefits of Prevention**. Estados Unidos: Infectious Diseases Centers For Disease Control And Prevention March, 2009. 13 p.
- TAN, B H et al. Galactomannan-guided preemptive vs. empirical antifungals in the persistently febrile neutropenic patient: a prospective randomized study. **International Journal Of Infectious Diseases**, Singapura, p. 350-356. jan. 2011.

VALDIMAN, J. W. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. **The American Society Of Hematology**, Washington, p. 936-951. jul. 2009.

VAN VLIET, M. J. et al. Chemotherapy Treatment in Pediatric Patients with Acute Myeloid Leukemia Receiving Antimicrobial Prophylaxis Leads to a Relative Increase of Colonization with Potentially Pathogenic Bacteria in the Gut. **Clinical Infectious Diseases**, Netherlands, v. 49, p.262-270, 10 jun. 2009.

VISCOLI, C.; VARNIER, O.; MACHETTI, Marco. Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication Of The Infectious Diseases Society Of America**, Italy, p. 240-245. out. 2005.

YAMAGUTI, A.; MENDONÇA, J. S. Abordagem de pacientes neutropênicos febris. In: FOCACCIA, Veronesi. **Tratado de infectologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2009. Cap. 126, p. 2117-2127.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Aprovação do Projeto de Pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos – CEPESH/UFSC



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

CERTIFICADO Nº 913

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º 0584-GR/99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPESH, considerando o contido no Regimento Interno do CEPESH, CERTIFICA que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.

APROVADO

PROCESSO: 913 FR: 359548

TÍTULO: Estudo sobre a prevalência, características clínicas e laboratoriais, sócio-demográficas e sobrevida dos pacientes com Neoplasia Hematológica atendidos no Hospital Universitário - UFSC.

AUTOR: Joanita Angela Gonzaga Del Moral, Luiza Haendchen Bento, Thais Helena Otto da Silva

FLORIANÓPOLIS, 30 de Agosto de 2010.

Magda Santos Koerich

Coordenador do CEPESH/UFSC

Profª Magda Santos Koerich
Subcoordenadora
CEPSH/PRPE/UFSC

APÊNDICE B – Aprovação do Adendo do Conteúdo do Projeto de Pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos – CEPESH/UFSC

Último Parecer enviado

Enviado em: 22/07/2013

Comentários

O CEPESH retifica o parecer do dia 24/06/2013. O Comitê tomou ciência das alterações propostas pelos pesquisadores no projeto “Estudo sobre a prevalência, características clínicas e laboratoriais, sócio-demográficas e sobrevida dos pacientes com Neoplasia Hematológica atendidos no Hospital Universitário-UFSC”, entre as quais se encontram abaixo mencionadas: a- Inclusão de alteração no “propósito” do projeto tendo como finalidade avaliação continuada da população atendida no Hospital Universitário, com diagnóstico de neoplasia hematológica, para tomada de decisões em relação a melhoria no atendimento e na escolha de melhores protocolos terapêuticos atualizados (sempre baseados no que já está consolidado na literatura). Dessa forma queremos melhorar a qualidade de vida desta população atendida, gerar futuras ações preventivas e, em contrapartida, os alunos de graduação, neste projeto inseridos, fortalecerão seu aprendizado e terão a oportunidade de elaborar, com dados colhidos, alguns trabalhos de conclusão de curso. b- Prorrogação para continuidade da pesquisa, sem mudança essencial nos objetivos e na metodologia do projeto original, tornando o nosso PROPÓSITO continuado, até pelo menos dezembro de 2017. c- Inclusão dos pesquisadores: Dra. Maria Claudia Santos da Silva, Dr. Antonio Carlos Estima Marasciulo, Ana Carolina Rabello de Moraes, Adriana Brejinski de Almeida, Chandra Chiappin Cardoso, Renata Cristina de Mello Rudolf de Oliveira e Vanessa Mengatto.

Parecer

Aprovado "ad referendum"

Data da Reunião

29/07/2013

APÊNDICE C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa – Estudo sobre a prevalência, características clínicas, sócio-demográficas e sobrevida dos pacientes com Neoplasia Hematológica atendidos no Hospital Universitário – UFSC. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine a segunda folha do documento que ficará com o pesquisador. A primeira folha é sua. Sua participação não é obrigatória e, a qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com os pesquisadores ou com a instituição. Em caso de dúvida você poderá entrar em contato com a pesquisadora principal.

Pesquisadora principal: Joanita Angela Gonzaga Del Moral

Telefone para contato: (48) 3721-9875 ou 3721-8274 (Serviço de Quimioterapia do HU)

OBJETIVO

Este estudo pretende verificar o número de pacientes com câncer no sangue que são atendidos no Hospital Universitário de Florianópolis, verificando se há relação com a região onde você mora, sua idade ou sua profissão. Também queremos saber quais são os seus sintomas e se eles melhoram após o tratamento.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

As informações sobre a sua doença serão retiradas do seu prontuário médico, e escritas em uma ficha de coleta de dados já elaborada. Em nenhum momento seu nome ou qualquer informação que o(a) identifique serão revelados.

RISCOS E DESCONFORTOS

Como a pesquisa baseia-se apenas em informações de prontuários, você não correrá nenhum risco, prejuízo, desconforto ou lesão. A pesquisa não influencia no seu tratamento, apenas observa os resultados.

CUSTO/REEMBOLSO PARA O PARTICIPANTE

Você não terá nenhum custo com a pesquisa, e também não receberá pagamento pelas informações que forem coletadas.

CONFIDENCILIDADE DA PESQUISA

É garantido o sigilo, assegurando a sua privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa.

Joanita Angela Gonzaga Del Moral
Pesquisadora principal - Médica hematologista
CRM-5445 / e-mail: jodelmoral@hotmail.com

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu,

_____, RG _____, declaro que li as informações contidas no documento, fui devidamente informado(a) pelo(a) pesquisador(a) dos procedimentos que serão utilizados, não havendo riscos, desconfortos, benefícios ou qualquer custo/reembolso dos participantes, havendo confidencialidade da pesquisa, e concordo em participar da pesquisa. Foi-me garantido a retirada do consentimento a qualquer momento, sem que isso me leve a ter qualquer penalidade. Declaro ainda que recebi a primeira folha deste TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, com todos os esclarecimentos por escrito.

Florianópolis, ____ de _____ de 201__.

Nome e assinatura do sujeito ou responsável:

Nome por extenso

Assinatura