

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA

• • • • •

Tese de Mestrado

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DAS INFECÇÕES HOSPITALARES DOS
PACIENTES COM DOENÇAS ONCO-HEMATOLÓGICAS OU ANEMIA
APLÁSTICA ATENDIDOS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS- UNICAMP**

Renata Fagnani

Campinas – SP

2005

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DAS INFECÇÕES HOSPITALARES DOS
PACIENTES COM DOENÇAS ONCO-HEMATOLÓGICAS OU ANEMIA
APLÁSTICA ATENDIDOS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS- UNICAMP**

Autor: Renata Fagnani

Orientador: Prof. Dr. Plínio Trabasso

Tese apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre em
Clínica Médica, área de Ciências Básicas

Campinas – SP

Agosto 2005

INIDADE	BC
1ª CHAMADA	UNICAMP
	F137e
/	EX
OMBO BCI	66986
ROC	16.12.3.06
C	☐
D	☒
PREÇO	11,00
DATA	13/02/06
1ª CPD	

Bib.id 374847

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

F137e Fagnani, Renata
Estudo epidemiológico das infecções hospitalares dos pacientes com doenças onco-hematológicas ou anemia aplástica atendidos no Hospital das Clínicas - UNICAMP . / Renata Fagnani. Campinas, SP : [s.n.], 2005.

Orientador : Plínio Trabasso
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neutropenia. 2. Hematologia. I. Trabasso, Plínio. II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
III. Título.

(Slp/fcm)

Banca Examinadora da Defesa de Tese de Mestrado

Orientador(a): *Profa Dra. Plínio Trabasso*

Membros:

1. Prof(a). Dr(a). Eduardo Alexandrino Servolo de Medeiros

2. Prof(a). Dr(a) Cármino Antônio de Souza

3. Prof(a). Dr(a). Plínio Trabasso

Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 02/08/2005

20060454

A Deus

*À minha querida família,
meus pais Rafael (In memoriam) e Salete,
meus irmãos Neto e Tuca,
a Cris e a Luísa e
aos meus padrinhos Ana e Sebastião*

Agradecimentos

Aos pacientes que participaram deste estudo

Ao Prof. Dr. Rogério de Jesus Pedro, o meu profundo respeito e agradecimento pela disponibilidade e atenção

Aos amigos Paulo Vidal Campregher e Erich Vinicius de Paula pelos ensinamentos

À equipe de enfermagem da unidade de hematologia, por todos os anos de convívio

À equipe da CCIH, Lisete, Roseli, Mirtes, Luis Gustavo, Mariana, Ângela, Marcel e em especial a Sônia pela compreensão, amizade, apoio e colaboração

Aos queridos amigos, que participaram deste período na minha vida

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xv
LISTA DE TABELAS E FIGURAS	xix
RESUMO	xxiii
ABSTRACT	xv
1.INTRODUÇÃO.....	27
1.1 Histórico do Controle das Infecções Hospitalares.....	29
1.2 Infecções Hospitalares.....	31
1.3 Fatores predisponentes das infecções hospitalares nos pacientes com doenças neoplásicas.....	31
1.4 Infecções hospitalares nos pacientes imunocomprometidos.....	35
1.4.1 Topografias dos episódios febris.....	36
1.4.2 Agentes etiológicos.....	38
1.5 Prevenção da infecção hospitalar.....	42
2. OBJETIVOS.....	45
3. CASUÍSTICA E MÉTODO.....	49
3.1 Desenho do Estudo.....	51
3.2 Local do Estudo.....	51
3.3 População do estudo.....	52
3.4 Definição de neutropenia: critérios utilizados.....	52
3.5 Diagnósticos dos episódios febris: critérios utilizados.....	53
3.6 Vigilância epidemiológica das infecções hospitalares.....	54
3.6.1 Dados coletados.....	55
3.6.2 Método NNIS adaptado para pacientes neutropênicos.....	55
3.6.2.1 Cálculos utilizados para os índices obtidos com o NNIS.....	55
3.7 Análise Microbiológica.....	57
3.8 Análise Estatística.....	58
3.9 Aspectos Éticos.....	58

3.10 Suporte Financeiro.....	59
3.11 Referências Bibliográficas.....	59
4. RESULTADOS.....	61
4.1 População Estudada.....	63
4.2 Dispositivos Invasivos.....	65
4.2.1 Cateterização Vesical de Demora.....	65
4.2.2 Ventilação Mecânica.....	66
4.2.3 Cateteres Vasculares Centrais.....	67
4.3 Contagem de Granulócitos.....	69
4.4 Episódios Febris.....	71
4.5 Episódios Febris estratificados por grau de neutropenia e pacientes-dia.....	74
4.6 Agentes etiológicos.....	75
4.7 Óbitos.....	78
5. DISCUSSÃO.....	81
6. CONCLUSÃO.....	99
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	103
9. ANEXOS.....	121
Anexo 1 – Definições de Infecção Hospitalar CDC.....	123
Anexo 2 – Normas para coleta de hemocultura e urocultura.....	141
10. APÊNDICES.....	145
Apêndice 1 – Ficha de coleta de dados.....	147
Apêndice 2 – Formulário baseado no sistema NNIS.....	149
11. ARTIGO ENVIADO PARA PULICAÇÃO.....	151

AA	Anemia Aplástica
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (Centro de Controle e Prevenção de Doenças)
CELS	Células
CIH	Controle de Infecção Hospitalar
CSEP	Sepse
CVC	Cateter Vascular Central
CVE	Centro de Vigilância Epidemiológica
DECH	Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro
DOH	Doença Onco-Hematológica
EENT	Infecções de boca, sinusite e otite
FL	Flebotomia
FOI	Febre de Origem Indeterminada
GI	Tiflíte
GRAN	Granulócitos
HC	Hospital de Clínicas
HIC	Cateter de Hickman®
HLA	Antígenos Leucocitários Humanos
IC	Cateter Venoso Central de Curta Permanência
ICS	Infecção de Corrente Sanguínea
IH	Infecção Hospitalar
INAMPS	Instituto Nacional de Assistência Médica e Previdência Social
ITU	Infecção de Trato Urinário
LA	Leucemia Aguda
LH	Linfoma de Hogkin
LLA	Leucemia Linfocítica Aguda
LLC	Leucemia Linfocítica Crônica
LNH	Linfoma Não Hodgkin
MÁX	Máximo
MÍN	Mínimo
MM	Mieloma Múltiplo
NG	Neutropenia Grave
NL	Neutropenia Leve
NM	Neutropenia Moderada
NN	Não Neutropênico
NNIS	<i>National Nosocomial Infection Surveillance System</i> (Sistema Norte americano de Vigilância)
ORAL	Infecções de Boca
OT	Cateter de Hemodiálise e Flebotomia
PELE	Celulite
PN	Pneumonia
PO	Cateter Venoso Port-a-Cath®
RB	Infecção Respiratória Baixa (exceto Pneumonia)
SH	Cateter de Hemodiálise
SCIH	Serviço de Controle de Infecção Hospitalar

SMD	Síndrome Mielodisplásica
SVD	Sonda Vesical de Demora
UR	Infecção Respiratória Alta
VASC	Infecção no Sítio de Inserção dos Cateteres Vasculares
VM	Ventilação Mecânica
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

	Página
Quadro 1 Defeitos nos componentes de defesa do hospedeiro com anemia aplástica e mielodisplasias	33
Tabela 1 Distribuição da população estudada de acordo com sexo e doença de base - Hematologia, Hospital das Clínicas da Unicamp. Outubro de 2001 a outubro de 2003	63
Figura 1 Episódios febris (n= 245) diagnosticados durante as 794 internações dos pacientes onco-hematológicos ou anemia aplástica – Hematologia, Hospital das Clínicas da Unicamp. Outubro de 2001 a outubro de 2003	64
Tabela 2 Distribuição da mediana dos dias da contagem de granulócitos, durante os períodos das internações hospitalares dos pacientes sem episódios febris e com episódios febris – Hematologia, Hospital das Clínicas da Unicamp. Outubro de 2001 a outubro de 2003	65
Tabela 3 Distribuição da população estudada de acordo com o uso cateter vesical e com o diagnóstico de infecção do trato urinário – Hematologia, Hospital das Clínicas da Unicamp. Outubro de 2001 a outubro de 2003	66
Tabela 4 Distribuição da população estudada de acordo com o uso de ventilação mecânica e com o diagnóstico de pneumonia – Hematologia, Hospital das Clínicas da Unicamp. Outubro de 2001 a outubro de 2003	66
Figura 2 Distribuição dos cateteres vasculares centrais na população estudada – Hematologia, Hospital das Clínicas da Unicamp. Outubro de 2001 a outubro de 2003	67

Tabela 5	Distribuição da população estudada de acordo com a utilização de cateter venoso central e com o diagnóstico de infecção da corrente sanguínea - Hematologia do Hospital das Clínicas da Unicamp. Outubro de 2001 a outubro de 2003	68
Tabela 6	Distribuição dos graus de neutropenia anterior aos episódios febris, ocorridos durante as 794 internações da população estudada – Hematologia, Hospital das Clínicas da Unicamp. Outubro de 2001 a outubro de 2003	70
Figura 3	Distribuição dos episódios febris nos pacientes hemato-oncológicos ou anemia aplástica - Hematologia do Hospital das Clínicas da Unicamp. Outubro de 2001 a outubro de 2003	71
Tabela 7	Mediana de dias de internação hospitalar até a ocorrência de episódios febris de acordo com as topografias de infecção e FOI da população estudada – Hematologia, Hospital das Clínicas da Unicamp. Outubro de 2001 a outubro de 2003	73
Tabela 8	Densidade de Incidência (por 1000 pacientes-dia) de IH ou FOI estratificados pelo grau de neutropenia na população estudada – Hematologia, Hospital das Clínicas da Unicamp. Outubro de 2001 a outubro de 2003	74
Tabela 9	Distribuição dos 110 agentes etiológicos das ICS e das ITU na população estudada – Hematologia, Hospital das Clínicas da Unicamp. Outubro de 2001 a outubro de 2003	77
Tabela 10	Distribuição dos óbitos de acordo com os diagnósticos da população estudada - Hematologia, Hospital das Clínicas da Unicamp, outubro de 2001 a outubro de 2003	78
Tabela 11	Óbitos e episódios febris da população estudada - Hematologia, Hospital das Clínicas da Unicamp. Outubro de 2001 a outubro de 2003	79
Tabela 12	Óbitos e topografias infecciosas da população estudada - Hematologia, Hospital das Clínicas da Unicamp. Outubro de 2001 a outubro de 2003	80

Os avanços nas técnicas de diagnósticos e na terapêutica têm aumentado a sobrevida e o número de indivíduos com alterações imunológicas, sendo a neutropenia fator predisponente para IH. Este estudo avaliou a ocorrência de IH nos pacientes com DOH ou AA acompanhados consecutivamente no HC UNICAMP, tendo como objetivos determinar a densidade de incidência, as topografias, os agentes etiológicos das IH e identificar os fatores de risco para ocorrência de episódios febris. Foi realizado estudo observacional prospectivo de investigação epidemiológica, através da busca ativa de casos e coleta sistemática de dados no período de outubro de 2001 a outubro de 2003. No período foram acompanhados 352 pacientes que apresentaram 794 internações, sendo diagnosticados 245 episódios febris, onde foram identificados 87 (35,5%) casos de FOI e 158 (64,5%) de infecções clínicas ou microbiologicamente documentadas. A mediana de dias de internação hospitalar foi superior para os pacientes que apresentaram episódios febris. A taxa de utilização dos dispositivos invasivos foi de 4,18 e 8,9 para VM e SVD e 48,7/ 100 pacientes-dia para os CVC. Os dispositivos invasivos, VM, SVD, SH e HIC foram identificados no estudo como risco para IH. Ao realizarmos a análise bivariada entre os graus de neutropenia (NL, NM, NG) prévios aos diagnósticos dos episódios febris; o estudo demonstrou valores significativos em relação a FOI, ICS, PN, CSEP, PELE, GI e VASC. No estudo foram diagnosticadas: ICS ($n=69$), RESP ($n=32$), ITU ($n=17$), PELE ($n=10$), VASC ($n=9$), EENT ($n=9$) e CSEP ($n=7$). Ao realizarmos os cálculos de densidade de incidência das topografias estratificadas pelo grau de neutropenia, o índice de IH foi superior no período de neutropenia grave. Cento e dez agentes etiológicos foram isolados dentre as ICS e ITU, sendo 56,36% bactérias Gram-negativas, 37,27% bactérias Gram-positivas, 5,45% leveduras e 0,9% fungos filamentosos. A taxa de mortalidade da população estudada foi de 14,8/ 1000 pacientes-dias. ICS, CSEP e PN foram topografias de risco para o óbito. Este estudo demonstrou o risco dos dispositivos invasivos e da neutropenia para ocorrência da IH e identificou predominância de bactérias Gram-negativas na população do estudada.

Diagnostic and therapeutic advances have led to an increased number of individuals with immunological alterations being neutropenia one of the most important predisposing factor for infections. A prospective observational cohort study, from October 2001 to October 2003 was conducted for determine the incidence, sites and etiological agents and to verify if granulocytopenia or invasive devices are risk factors for nosocomial infections (NI) in patients with onco-hematologic diseases or aplastic anemia. There were 352 patients, corresponding to 794 hospitalizations. There were 245 febrile episodes, being 158 (64.5%) of clinically or microbiologically documented infections and 87 (35.5%) of fever of unknown origin (FUO). Infections were diagnosed as BSI (n=69); LRI (n=32); UTI (n=17); SST (n=10); VASC (n=9); EENT (n=9); CSEP (n=7) and GI (n=7). The median length of stay was superior among patients with febrile episodes. Microorganisms were recovered from 86 cases, accounting for 110 microorganisms, being 56.36% gram-negative bacteria; 37.27% gram-positive bacteria; 5.45% yeast and 0.9% filamentous fungi. Granulocytopenia was found to be risk factor in bivariate analysis for FUO ($p<0.01$); CSEP ($p=0.019$); SST ($p=0.019$); GI ($p=0.01$); PNEU ($p=0.023$); BSI ($p<0.01$) and VASC ($p=0.046$). The mortality rate was 14.8/1000 patients-day. It was concluded that neutropenia and invasive devices were risk factors for NI; gram-negative bacteria predominate.

INTRODUÇÃO

1.1 ASPECTOS HISTÓRICOS DO CONTROLE DE INFECÇÕES HOSPITALARES

STARLING (1993), FERNANDES (2000a) descrevem que a discussão a respeito das infecções hospitalares (IH) iniciou durante as ordens monásticas no século XI quando foi implantada a separação por enfermidades, febres contagiosas e notificação dos contágios hospitalares. Em 1840, em Viena, Ignaz Phillip Semmelweis concluiu que a propagação da febre puerperal ocorria através de contatos interpessoais. Quase simultaneamente, Florence Nightingale realizou uma campanha em prol a higiene dos alimentos e da água potável nos hospitais; e junto com Willian Far analisou os dados de enfermidades nos hospitais ingleses, trabalho que também contribui para a melhoria das notificações de infecções nos hospitais. No período compreendido entre 1800 e 1950, houve apenas um interesse esporádico pelo controle de IH. Na década de 40, no período pós guerra, as atividades de prevenção limitavam-se a ações individuais de alguns médicos e enfermeiras. Em meados de 1950 uma pandemia causada por *Staphylococcus aureus* resistente a penicilina demonstrou a necessidade de cautela no uso de antibióticos e reconhecimento da importância de programas de vigilância efetivos no controle das IH. Na década de 60 os serviços de controle de infecções hospitalares (SCIH) foram voluntariamente formadas em várias instituições, sendo que em 1963, no Hospital Ernesto Dorneles do Rio Grande do Sul, foi criada a primeira Comissão de Controle de Infecções Hospitalares, sendo também implantada a partir de 1968 Comissões de Controle de Infecção Hospitalar no Hospital das Clínicas em São Paulo e no Hospital de Ipanema do INAMPS no Rio de Janeiro.

No início da década de 70, ocorreu a primeira conferência Internacional de Infecções Hospitalares. O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) padronizou as definições para IH, a vigilância ativa e o controle das IH. Nesta época o CDC deu início ao *National Nosocomial Infection Study* (NNIS), sendo selecionado alguns hospitais para repasse dos índices de IH a um banco de dados nacional nos Estados Unidos. Posteriormente o NNIS foi denominado *National Nosocomial Infections Surveillance System*, o qual é considerado a principal fonte de dados em epidemiologia de infecções hospitalares nos Estados Unidos. Em 1974 o projeto SENIC (*Study of the Efficacy of Nosocomial Infection Control*) também realizado pelo CDC, reforçou a importância das

atividades de vigilância e controle, na redução das Infecções Hospitalares (HALLEY, 1985). Em 1986, o NNIS propôs um controle de IH através de componentes, com o objetivo direcionar esforços do SCIH para áreas de maior risco, tornar comparáveis resultados em diferentes períodos e em diversos hospitais (EMORI, CULVER, HORAN, 1991; STARLING, 1993).

TOKARS, *et al.* (2004) comentam que atualmente os programas relacionados a IH do CDC estão em fase de mudanças. Há uma tendência para adoção de definições mais objetivas e a vigilância deverá ser realizada em conjunto com métodos de avaliações dos processos hospitalares, visando a prevenção da IH.

No Brasil, os primeiros SCIH surgiram na década de 70, porém somente em 1983, através da portaria 196 as normas abrangeram aspectos de IH e foi através da portaria 930 (BRASIL, 1992) que a questão da vigilância epidemiológica ativa passou a ter maior ênfase (FERNANDES, 2000b). Apesar desta, ainda há hospitais no Brasil que não contam com pessoal especializado para exercer estas ações, não há infra-estrutura e falta conhecimento a respeito das normas estabelecidas pelo Ministério da Saúde (PANNUTI e GRINBAUN, 1995). Muitos hospitais possuem controles de infecção hospitalar fictícios, coletando dados sem credibilidade e não exercendo efeito algum na qualidade da assistência (OLIVEIRA e BRANCHINI, 1999).

DANTAS (2000) descreve que o Hospital das Clínicas da UNICAMP possui uma Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) desde 1985 e que atualmente efetua sistema de vigilância epidemiológica ativa de prevalência e NNIS (*National Nosocomial Infection Surveillance System*) das infecções adquiridas no hospital e utiliza para a definição das IH os critérios de diagnósticos do CDC (GARNER, *et al.*, 1998) (ANEXO 1).

Atualmente, a Portaria nº 2.616 (BRASIL, 1998) regulariza os SCIH no Brasil e propõe medidas que visam a redução máxima possível da incidência e da gravidade das infecções, pois considera que as infecções hospitalares constituem risco significativo à saúde dos usuários dos hospitais, e sua prevenção e controle envolvem medidas de qualificação da assistência hospitalar, de vigilância sanitária e outras. O Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” (SÃO PAULO, 2005) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2005) estão desenvolvendo programas de treinamento e capacitação para que os hospitais possam enviar seus índices para um banco

de dados estadual e nacional, tendo em vista melhorar e organizar os dados nacionais e diminuir as dificuldades em relação ao processo de vigilância de IH.

1.2 INFECÇÃO HOSPITALAR

A Infecção Hospitalar é aquela que não estava presente ou em incubação no momento da admissão, sendo adquirida após a entrada do paciente em um hospital e estando diretamente relacionada com a internação ou com procedimento hospitalar realizado (BRACHMAN,1993).

A IH é resultado de uma complexa interação entre o agente etiológico, o hospedeiro e o meio ambiente hospitalar. Os principais agentes etiológicos responsáveis por IH são bactérias, fungos e alguns tipos de vírus. A ocorrência da infecção depende da exposição e suscetibilidade do hospedeiro ao agente infeccioso. O meio ambiente e o profissional da área de saúde são citados com responsáveis pela infecção cruzada em estudos de investigação e surtos de IH; outros fatores como a falta de controle de antimicrobianos e uso inadequado de recursos tecnológicos, como os dispositivos e equipamentos de diagnóstico e terapêutica utilizados na assistência também favorecem a aquisição de IH (BRACHMAN, 1993; WENZEL & NETTLEMAN, 1996).

BRANCHINI (1989), LACERDA (2000) e FONSECA (2000) citam que a IH é um sério problema de saúde pública nos hospitais, pois eleva a mortalidade, a morbidade, o tempo de internação e os custos para o tratamento dos doentes. No Brasil há aproximadamente 11 milhões de admissões hospitalares/ ano e ao considerar uma estimativa de 5% a 10% de IH acredita-se que 550 mil a 1,1 milhões de casos de IH ocorram anualmente em todo país (STARLING, *et al.*, 1997).

1.3 FATORES PREDISPONETES PARA INFECÇÕES NOS PACIENTES COM DOENÇAS NEOPLÁSICAS

Os recentes avanços na terapêutica e nas técnicas invasivas de diagnóstico têm aumentado a população de indivíduos imunocomprometidos. É bastante conhecida a

predisposição à infecção em pacientes com alterações qualitativas e quantitativas na imunidade celular e humoral (BRANCHINI, 2002).

A neutropenia é um dos principais fatores predisponentes para a infecção (WEY, 1997, IMMUNOCOMPROMISED HOST SOCIETY, 1990; UPTON, FORD-JONES, 1990; HUGUES, *et al.*, 1997; PRAESMANS, 2000; GARCIA-CARBONERO, *et al.*, 2001; CRAWFORD, DALE, LYMAN, 2004). Sabe-se que a incidência e a severidade da infecção é proporcional ao número absoluto de granulócitos e a duração da neutropenia e, pacientes com contagem < 500 células/mm³ são considerados de risco, sendo que este aumenta a medida que a contagem cai para menos de 100 células/mm³ (SCHIMPFF, 1995). Quanto mais rápida a queda na contagem de neutrófilos, maior é o risco de infecção grave (NUCCI, 2000).

As neutropenias podem ser causadas por mecanismos centrais como a menor produção ou egressão da medula óssea; ou periféricos como a redistribuição marginal, consumo tissular exagerado, destruição intravascular, sequestração e causas múltiplas. A menor produção se deve as aplasias adquiridas e congênicas, hemoglobinúria paroxística noturna, anemias mielotísicas (carcinomatose metastática, leucemias, linfomas, mielomas, mielofibrose), a quimio e radioterapia, displasias como a SMD, as deficiências nutricionais de vitaminas B12 ou de folatos, infecções bacterianas disseminadas, febre tifóide, tuberculose miliar e brucelose, mononucleose infecciosa, hepatite, gripe, sarampo, rubéola, dengue, HIV, malária, calazar, riquetsia e fungos. Além destas citadas, há ainda alterações causadas por doenças imunológicas como as isoimunes e de deficiência de colágeno, o hiperesplenismo, algumas drogas e produtos químicos, neutropenia benigna da infância, alcoolismo, anorexia nervosa, desnutrição profunda, isoimunização, anemia de Fanconi, agranulocitose de Kostman e as neutropenias congênicas (COUTINHO & COUTINHO, 2001).

NUCCI (2000) descreve que o tipo de imunodeficiência predominante em um paciente tem importância prática pois o comprometimento de cada sistema de defesa causa infecções por diferentes patógenos. O conhecimento destas associações, como mostra o quadro abaixo, orienta a abordagem terapêutica inicial.

Quadro 1: Defeitos nos componentes de defesa do hospedeiro com anemia aplástica ou mielodisplasia

	Pele/Mucosas	Opsonização	Imunidade Celular	Fagocitose
Bactérias Gram-positivas	+++	+	+	+++
Bactérias Gram-negativas	+	+	+	+++
Bactérias encapsuladas	+	+++	+	+
Candidíase muco-cutânea	+	-	+++	+
Candidíase sistêmica	+	-	-	+++
Aspergilose	-	-	+	+++
Vírus	+	+	+++	++
Pneumocistose	-	-	+++	-

Fonte: Nucci (2000)

A imunidade celular tem como prioridade a eliminação de microrganismos intracelulares. Alterações nesta imunidade são causadas por quimioterapia prolongada, irradiação corporal extensa, corticosteróides e linfomas malignos (BRANCHINI, 2000).

O sistema humoral pode reconhecer um grande número de bactérias ou vírus, como também as proteínas secretadas por estes microrganismos. Uma das funções específicas de IgG e IgM é a de neutralizar o antígeno, bem como complementar a ativação e opsonização, com o auxílio da fagocitose do antígeno por macrófagos e neutrófilos. A produção de imunoglobinas está diminuída nas doenças linfoproliferativas, como a leucemia linfocítica crônica (LLC) e o mieloma múltiplo (MM), enquanto na leucemia aguda (LA) a imunidade humoral pode estar preservada. Entretanto a quimioterapia e a radioterapia extensa levam não somente à neutropenia como também à hipogamaglobulinemia (BRANCHINI, 2000).

O baço é o principal órgão responsável pela eliminação de partículas não-opsonizadas e os macrófagos localizados neste encarregam-se desta tarefa. Este órgão também produz os anticorpos opsonizantes necessários para realizar fagocitose de bactérias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophylus influenzae* (BRANCHINI, 2000).

A pele, o trato respiratório, o trato gastrointestinal e o trato genito-urinário estão em contato com o meio ambiente e representam a primeira barreira orgânica contra os germes

exógenos (BRANCHINI, 2000). A quebra da barreira muco-cutânea com a utilização de dispositivos vasculares, vesicais e a ventilação mecânica aumentam o risco de aquisição de infecção hospitalar por microrganismos da flora endógena devido a translocação bacteriana e exógena, pois o indivíduo torna-se mais suscetível a manipulação (HUGHES, WILLIAMS, FLYNN, 1986; BRACHMAN, 1993; SCHIMPF, 1995). LARSON (2004) descreve que a infecção oriunda da flora microbiana do paciente aumenta o risco devido a imunossupressão grave.

Além das alterações no sistema imunológico, as drogas antineoplásicas utilizadas no tratamento de pacientes oncológicos atuam no organismo de forma sistêmica, ou seja agem em todas as células neoplásicas ou não, podendo produzir várias reações adversas indesejáveis como alterações cardíacas, neurológicas, dermatológicas, pulmonares, reprodutivas e alterações metabólicas, no trato digestório, anemia, trombocitopenia (FONSECA, ALMEIDA, MASSUNAGA, 2000).

Os efeitos colaterais mais comuns encontrados nos pacientes sob quimioterapia e radioterapia são as náuseas e vômitos que aumentam a necessidade de medicamentos para reduzir a acidez gástrica, causando alterações na mucosa do trato digestório, diminuindo a produção de IgA, peroxidases e lisosimas. A diminuição na produção de saliva também pode ocorrer, fatores estes que dificultam a deglutição e expulsão do muco e favorecem alterações na flora endógena da mucosa do trato digestório (FONSECA, ALMEIDA, MASSUNAGA, 2000).

Outro efeito das quimioterapias e da radioterapia é a mucosite, resposta inflamatória das mucosas oral e gastrintestinal que caracteriza-se por eritema, edema, dor, odinofagia e sialorréia com ou sem úlceras eritematosas ou esbranquiçadas na mucosa oral. Aproximadamente 40% dos pacientes sob quimioterapia desenvolvem mucosite em grau variável e uma das complicações é a infecção secundária (FONSECA, ALMEIDA, MASSUNAGA; 2000). NUCCI (2001) cita que a distinção de infecções concomitantes com *herpes simplex* só é possível através de culturas.

A doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) é uma complicação importante dos transplantes alogênicos de medula óssea e pode ocorrer desde alguns dias precedendo os sinais de pega do enxerto até muitos meses após a pega. Nos primeiros três meses esta complicação é denominada aguda e após este período é denominada crônica. Os fatores de

risco relacionados a incidência e gravidade da DECH são: idade avançada do receptor, incompatibilidade de HLA, doador não aparentado, intensidade dos regimes de condicionamento e doador do sexo feminino. A pele, o trato digestório e o fígado são os principais alvos desta reação e dependendo de sua intensidade gradua-se em estadio de zero a 4, sendo os estádios 3 e 4 os de maior gravidade e com alto índice de mortalidade. As manifestações cutâneas de exteriorização por eritema maculopapular, inclusive nas palmas e plantas dos pés são lesões características da DECH. O comprometimento hepático é avaliado pelos níveis séricos de bilirrubina e das enzimas hepáticas, enquanto a gravidade da lesão gastrointestinal é avaliada pelos vômitos, volume de diarreia, dor abdominal e enterorragia. A forma crônica é estadiada em limitada e extensa de acordo com a exteriorização clínica. A primeira limita-se a manifestações localizadas na pele e disfunção hepática, enquanto a forma extensa caracteriza-se por lesões cutâneas generalizadas e manifestações cutâneas ou disfunção hepática associadas a pelo menos um dos seguintes sintomas: hepatite agressiva crônica, envolvimento ocular ou de glândulas salivares, o comprometimento das mucosas e outros órgãos, como a bronquiolite obliterante. A trombocitopenia estabelece mau prognóstico. Ambas as formas aguda e crônicas estão associadas a imunodeficiência, tanto humoral como celular, agravadas pelo uso de imunossupressores, predispondo a complicações infecciosas oportunistas, as quais são as maiores responsáveis pela mortalidade inerentes a esta complicação (PASQUINI, 2001).

1.4 INFECÇÃO HOSPITALAR NOS PACIENTES NEUTROPÊNICOS

Há dificuldade em estabelecer a etiologia e a topografia da IH do episódio febril no paciente imunocomprometido, pois nos pacientes neutropênicos graves os sinais de infecção podem estar omitidos como a não formação de pus e diminuição dos infiltrados pulmonares que dificultam a visualização de achados radiológicos e realização de diagnósticos (HUGHES, WILLIAMS, FLYNN, 1996; SCHIMPFF, 1995).

O diagnóstico microbiológico nem sempre é possível, pois as condições clínicas destes pacientes são desfavoráveis à realização de procedimentos invasivos como biópsias e broncoscopias, devido a plaquetopenia. No geral, apenas 20% das infecções são microbiologicamente documentadas e todos os agentes; bactérias, fungos, vírus e protozoários podem causar episódios febris em neutropênicos (SCHIMPFF, 1995).

A etiologia das IH nos neutropênicos febris é geralmente a mesma; microrganismos da flora normal endógena, oriundos da pele, mucosas do trato digestório, respiratório e gênito urinário (HUGHES, WILLIANS, FLYNN, 1996).

EBMT (2001) e a IMMUNOCOMPROMISED HOST SOCIETY (1990) classificam que no paciente neutropênico febril as infecções sejam classificadas em três categorias: febre de origem indeterminada, infecções clinicamente documentadas e microbiologicamente documentadas.

NUCCI (2000) relata que devido a ausência ou diminuição de neutrófilos nos pacientes, as manifestações de infecção são discretas, devendo-se considerar especialmente os seguintes sintomas ou sinais: febre, eritema e dor. A febre é a manifestação clínica mais comum, mas esta nem sempre é de origem infecciosa, podendo ocorrer devido a crise blástica após o tratamento anti-neoplásico, devido a própria doença ou após transfusões sanguíneas (HUGHES, WILLIANS, FLYNN, 1996; SCHIMPFF, 1995).

Alguns autores formularam o conceito teórico de realizar culturas de vigilância, com o objetivo de ter uma melhor idéia do agente causador de uma futura e provável infecção. Entretanto a maioria dos pesquisadores investigaram e concluíram que a realização de culturas de vigilância de maneira rotineira não é aconselhável. Além disto, acredita-se que a sua sensibilidade em detectar a etiologia de futuras infecções é muito baixa e que a influência na antibioticoterapia não é apropriada, pois há a probabilidade de indução de resistência. Esta conduta levaria a um custo elevado e desnecessário, bem como o aumento do trabalho de enfermeiros e do laboratório (HUGHES, WILLIANS, FLYNN, 1996; WEY, 1997).

A estrutura dos serviços de apoio como os exames radiológicos e laboratoriais especializados são importantes na detecção das infecções e devem ser utilizados. (GAYNES e HORAN, 1996; WEY, 1997; FLUCKIGER, *et al.*, 2000 LYTKÄINE, *et al.*, 2002).

1.4.1 TOPOGRAFIAS DOS EPISÓDIOS FEBRIS

GENCER, SALPECI, OZER (2003) descrevem que pacientes com câncer têm grande risco para desenvolver infecções e NUCCI, *et al.* (1997) relatam que as

superinfecções podem ocorrer se o paciente apresentar neutropenia grave, utilizar quinolonas profiláticas, CVC e persistir com febre após 3 dias de antimicrobianos.

A neutropenia febril é uma complicação freqüente nesta população (RÓSKUSZ, 2003). Por definição, a febre de origem indeterminada (FOI) é o episódio febril em pacientes neutropênicos, onde febre é definida como temperatura oral $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ou temperatura axilar $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ por mais de 01 hora e neutopenia é definida pela contagem de neutrófilos $\leq 500 \text{ cels/mm}^3$ ou uma contagem $\leq 1000 \text{ cels/mm}^3$ com prognóstico de decair para $\leq 500 \text{ cels/mm}^3$ em 48 horas (HUGHES, *et al.*, 2002; URABE, 2004).

As duas principais causas de da FOI são a infecção, ou a própria doença, pois alguns tumores produzem substâncias endógenas pirogênicas, causando respostas inflamatórias e aumento da temperatura corpórea. Reações medicamentosas, também podem elevar a temperatura corpórea (SCHIMPFF, 1995). Somente 30% a 50% das causa de febre são confirmadas pela microbiologia e mesmo com exame clínico minucioso não se detecta foco de infecção nestes indivíduos (BRANCHINI, 2002).

As infecções de corrente sangüínea (ICS) são as mais prevalentes e importantes que acometem os pacientes com doença hematológica maligna. As portas de entrada mais comuns são o trato respiratório, o trato digestório e a pele (SCHIMPFF, 1995). COLLIN, *et al.*, (2001); PITTET, TARARA, WENZEL (1994) descrevem que a ICS prolonga estadia, elevam os custos e causam mortalidade.

Dentre os principais fatores de risco para a aquisição da ICS destacam-se a hospitalização prolongada, neutropenia por longos períodos (75% das ICS são diagnosticadas em pacientes com contagem de neutrófilos abaixo de 100 mm^3), o uso de dispositivos vasculares centrais de curta ou longa permanência e pacientes receptores de medula óssea. A Taxa de ICS chega a ser 40 vezes maior em pacientes com doença onco-hematológica do que a encontrada em pacientes com outras doenças de base (WEY, 1997). PADOVEZE, TRABASSO, BRANCHINI (2002) em estudo realizado em pacientes com HIV positivos detectaram maior número de ICS nestes do que nos pacientes não HIV e sugerem que a as diferenças na incidência de ICS não está relacionada exclusivamente a utilização de CVC.

O conhecimento das topografias e agentes etiológicos são importantes para a escolha correta do antibiótico empírico. Os microrganismos da flora gastrointestinal podem invadir a corrente sanguínea através de ulcerações da mucosa causadas pela quimioterapia antineoplásica, causando a sepse, porém não há identificação dos agentes em 30% dos casos. O prognóstico depende de vários fatores incluindo a causa da sepse, a contagem de neutrófilos, presença ou não de choque. No geral a mortalidade causada por bactérias Gram-negativas é mais elevada (HUGHES, WILLIAMS, FLYNN, 1996).

A tiflíte (GI), ou enterocolite necrotizante, ocorre em indivíduos com granulocitopenia grave e indivíduos que apresentaram lesões de mucosa devido a mucosite grave têm uma maior probabilidade de desenvolver tiflíte. Inicialmente os sinais e sintomas são similares ao da apendicite aguda; há febre, dor abdominal no quadrante inferior direito devido ao predomínio do envolvimento do ceco, diarreia, distensão abdominal. A taxa de mortalidade em pacientes neutropênicos é de 50%. A ressecção cirúrgica da área necrótica do intestino é controversa. O tratamento antimicrobiano é direcionado para bactérias anaeróbias do intestino (SCHIMPF, 1995). É difícil diferenciar as diarreias infecciosas das medicamentosas e devido a mucosite (FONSECA, 2000). Os patógenos mais frequentes isolados são *Salmonella*, *Shigella*, *Rotavirus* e *C. difficile* (HUGHES, WILLIAMS, FLYNN, 1996).

As demais topografias infecciosas estão descritas no ANEXO 01.

1.4.2 AGENTES ETIOLÓGICOS

As infecções bacterianas são as complicações mais comuns em pacientes neutropênicos. RUBIO, PALAU, VIVAS (1994); RAMPHAL (2004) descrevem que a ICS causada por bactérias Gram-positivas tem aumentado consideravelmente. Em meados de 1960 o *S. aureus* era o patógeno mais comum isolado nesta população. Após a introdução de drogas antimicrobianas para bactérias Gram-positivas, os microrganismos Gram-negativos da flora endógena predominaram. Porém, a partir de 1980 houve novamente um aumento nas infecções causadas por bactérias Gram-positivas, principalmente os cocos, devido a utilização de dispositivos vasculares centrais de longa permanência e a utilização

de cefalosporinas de 2^a e 3^a geração para o tratamento empírico da FOI (HUGHES, WILLIANS, FLYNN, 1986; SCHIMPF, 1995).

As ICS polimicrobianas não são incomuns nesta população e as bactérias Gram-negativas mais comuns nesta população são *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*, que podem estar associadas a utilização de equipamentos respiratórios contaminados, pias, fluidos e vegetais. A *Stenotrophomonas maltophilia* é mais freqüente em pacientes que receberam antibióticos ou terapias respiratórias invasivas. Quando há destruição das mucosas da orofaringe e do trato digestório podem ocorrer infecções por microrganismos anaeróbios (HUGHES, WILLIANS, FLYNN, 1996). GONZALES-BARCA, *et al.* (1996); SPANIK, *et al.* (1997); KRUPOVA, *et al.* (1998); COLLIN, *et al.* (2001) descrevem que os microrganismos mais comuns em pacientes com câncer são *Staphylococcus coagulase negativo*, *E. coli*, *Streptococcus* spp., *Pseudomonas* spp. e o *S. aureus*. VENDITTI, *et al.*, (2003) referem que os pacientes que apresentam infecções por bacilos Gram-negativos apresentaram mortalidade superior aos pacientes que tiveram infecções por *S. aureus*.

Os microrganismos mais freqüentemente isolados em pneumonias e sinusites nesta população são: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida* spp. e *Aspergillus* spp. Porém, na maioria destas infecções o microrganismo é desconhecido (HUGHES, WILLIANS, FLYNN, 1996).

As infecções fúngicas estão relacionadas a um grande número de mortalidade e morbidade em pacientes imunocomprometidos (DE PAUW, MEUNIER, 1999; ASCIOGLU, *et al.*, 2002; PARVEZ, 2003). Por tanto a equipe destes pacientes deve estar atenta a combinação de sinais clínicos pouco específicos, exames laboratoriais e radiológicos (EBMT, 2001; ASCIOGLU, *et al.*, 2002).

BRANCHINI (2002) relata que os fatores de risco mudaram o espectro das espécies não-*Candida* que causam infecção sistêmica, nos centros europeus e americanos a proporção de infecções por leveduras não-*Candida* em pacientes imunossuprimidos aumentou respectivamente de 1% para 5% e de 10% para 25% após 1990. Os fatores de risco que colaboram com este aumento, além da doença de base e que merecem consideração, são os cateteres vasculares centrais, a colonização do trato gastrointestinal, o uso de antibióticos de amplo espectro, o grau e a duração da neutropenia, a administração

de nutrição parenteral total e períodos prolongados de hospitalização e uso de corticóides e bacteriemia por bactérias Gram-positivas (NUCCI, *et al.*, 1995; NUCCI, COLOMBO, 2000b). Os sintomas de candidemia não são específicos. A presença de febre e calafrios que não apresentam melhora com o uso de antibióticos constitui o sintoma mais freqüente. WANKE, LAZÉRA, NUCCI, 2000 descrevem que os patógenos mais importantes de *Candida* spp. são a *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. lusitanae* e *C. krusei*. O número de novas espécies vem aumentando progressivamente e a resistência vem aumentando em todo o mundo e tem sido sugerido que a resistência destas espécies ocorra devido ao uso de antifúngicos como fluconazol na profilaxia das infecções fúngicas. ABI-SAID, *et al.*, (1997); VAN BURIK, *et al.*, (1998) referem que a diminuição da mortalidade associada a *Candida* spp. nesta população se deve a profilaxia com os azólicos.

Estima-se que a aspergilose invasiva ocorra em 10% a 20% dos pacientes com leucemia, nos quais a taxa de mortalidade varia de 80% a 90%, mesmo nos pacientes tratados. *Aspergillus* spp. são fungos filamentosos freqüentemente encontrados no solo, água e vegetação seca. Também são encontrados no ar não filtrado, sistemas de ventilação, poeira de reformas e construções, alimentos e plantas ornamentais. A principal rota de transmissão do *Aspergillus* spp. são os esporos no ar, sendo o trato respiratório a mais comum porta de entrada das formas clínicas que envolvem os seios da face e os pulmões. Estes fungos estão associados a alta mortalidade (WANKE, LAZÉRA, NUCCI, 2000). O *Aspergillus fumigatus* e o *Aspergillus flavus* são os mais freqüentes em pacientes com aspergilose confirmada, pois são maiores e tem capacidade de produzir toxinas destrutivas que favorecem a invasão dos seios da face, predominando nos casos de sinusite (HUGHES, WILLIAMS, FLYN, 1996). As formas clínicas de aspergilose dependem do hospedeiro. No paciente imunocomprometido ocorre formação abundante de hifa e invasão vascular acompanhada de necrose, infarto tecidual e hemorragia (BRANCHINI, 2002b).

Outros fungos como o *Fusarium* spp. estão sendo detectados em algumas infecções em pacientes neutropênicos (HUGHES, WILLIAMS, FLYN, 1996). A porta de entrada desta infecção é desconhecida no paciente imunocomprometido. Tem sido sugerido que o fungo penetra no organismo através de traumas cutâneos, cateteres vasculares de longa permanência ou sinusites, seguindo-se de disseminação hematogênica, levando à fusariose.

Fusarium solani é a espécie mais comum a causar infecção no imunocomprometido. Desde 1970 tem sido reportado um número crescente de infecções sistêmicas por *Fusarium* em pacientes com neoplasias hematológicas e distúrbios da imunidade. Mais comumente, a fusariose ocorre nos pacientes com leucemia aguda (70% a 80% dos casos) e em pacientes com neutropenia prolongada por mais de 03 semanas (mais de 90% dos casos). A fusariose apresenta uma mortalidade geral de 50% a 80% dos casos e a sobrevida está associada com a recuperação da contagem de neutrófilos. As lesões cutâneas ocorrem em cerca de 60% a 80% dos casos de infecção disseminada e se apresentam como múltiplas pápulas ou nódulos dolorosos. As lesões são preferencialmente vistas nas extremidades, no tronco e na face (BRANCHINI 2002b, NUCCI, *et al.*, 2003).

NUCCI, *et al.* (2003, 2004) relatam que a fusariose tem uma incidência maior nos pacientes que realizam transplante de medula óssea alogênico e a infecção por *Fusarium* spp. pode ser precoce, tardia e em um ano após o transplante, os fatores de risco associado são a utilização de corticosteróide, doença do enxerto contra o hospedeiro e períodos prolongados de neutropenia. As prevenções e tratamento adequados das lesões de pele, as práticas de controle da água e do ar, a utilização de agentes imunomoduladores, as estratégias para diminuir a duração do período de neutropenia, a utilização de novas drogas antifúngicas como o voriconazol e o uso prudente de corticosteróides são estratégias importantes para prevenção e melhoria no prognósticos de infecções causadas por *Fusarium* spp.

A maioria das infecções virais são reativações de infecções latentes e podem ser adquiridas no ambiente hospitalar. As lesões típicas das infecções virais podem estar associadas a outras infecções e podem ser de difícil diagnóstico (HUGHES, WILLIAMS, FLYNN, 1996). FERNANDES e RIBEIRO FILHO (2000) descrevem que os vírus são cada vez mais conhecidos como causadores de IH, sendo responsáveis por 5% dos casos. Afetam principalmente crianças, idosos e pacientes com doenças crônicas sendo que 70% dos casos identificados são causados pelos vírus sincial respiratório, vírus influenza, da parainfluenza, adenovírus e rinovírus. A infecção viral hospitalar apresenta sazonalidade, sua introdução no ambiente hospitalar por pacientes, funcionários ou familiares. Sua identificação e estudo vêm aumentando de importância nas infecções hospitalares em

decorrência do aprimoramento dos diagnósticos, possibilidade de programas de vacinação e quimioprofilaxia anti-viral.

A maioria das infecções por citomegalovírus é assintomática. A transmissão ocorre por contato direto com tecidos infectados, secreções e excretas. Existe transmissão transplacentária, durante a passagem pelo canal do parto, aleitamento materno e pode ser adquirido por transfusão de sangue.

O vírus da varicela zoster pode ser primária ou causada por reativação. Ocorre por contato com os fluidos vesiculares ou secreções de vias aéreas. Surtos hospitalares foram descritos em enfermarias pediátricas, de oncologia e berçário de tratamento intensivo, sugerindo necessidade de controle de fluxo de ar, principalmente quartos com pressão negativa, ao isolamento dos casos índices.

O *pneumocystis carinii* (*giroveci*) infecta mais comumente os pulmões e pode ser transmitido por contato direto ou inalatório. Surtos foram descritos em pacientes infantis, acometendo pacientes recebendo quimioterapia e em unidades de transplante. Pacientes com FOI a mais de 02 semanas, transplante de medula óssea, oncológicos em uso de corticóides ou drogas que interfiram com a imunidade celular tem indicação de profilaxia para *P. carinii* (RIBEIRO FILHO, LOPES, GRINBAUM, 2000).

1.5 PREVENÇÃO DA INFECÇÃO HOSPITALAR

A prevenção das infecções, nesta população com grande probabilidade de complicações infecciosas é essencial. Os pacientes de risco para adquirirem IH devem ser acompanhados pela CCIH através de observadores treinados. Vigilância contínua com coleta sistemática, análise e interpretação dos dados deve ser efetuada para que se possa planejar, implementar e desenvolver práticas de saúde pública integradas com o tempo de disseminação da doença infecciosa (GAYNES, 1996). Deve-se seguir os princípios epidemiológicos, onde há um numerador (infecções) e um denominador (número de pacientes expostos ou dias de risco) (GAYNES e HORAN, 1996; JARVIS, COOKSON, ROBLES, 1996; LEÓN-ROSALES, 2001; ROSELO-URGELL, *et al.*, 2004)

Os principais propósitos da vigilância são identificar os pacientes sob risco, as topografias, a etiologia e os fatores de risco, além de avaliar a extensão do programa de

controle de infecção hospitalar e fornecer dados para órgãos reguladores (HUGHES, WILLIAMS, FLYNN, 1996; GAYNES e HORAN, 1996; WEY, 1997; LARSON, 2004).

A prevenção da IH é o objetivo mais importante, mas os objetivos específicos da vigilância devem ser definidos com o propósito de reduzir os riscos de morbidade e mortalidade, a fim de reduzir o estresse causado aos pacientes, criar indicadores representativos da população sob risco e para comparação das taxas e oferecer um retorno para os pacientes e para as equipes, além de reduzir os gastos da instituição (GAYNES, 1996).

As taxas endêmicas, devem ser estabelecidas, para a quantificação dos dados das IH. Após o estabelecimento das taxas endêmicas, os desvios destas deverão ser analisados e receber atenção especial da CCIH rapidamente, para que as medidas adequadas sejam adotadas (GAYNES, 1996).

Uma dificuldade dos programas de CCIH é em convencer a equipe multiprofissional a aderir as recomendações para prevenção. Quando a vigilância é analisada apropriadamente e rotineiramente com retorno para equipe, esta adotará as medidas preventivas (GAYNES, 1996). Mc CANN, *et al.* (2004) descrevem que os cuidados em pacientes com doenças hematológicas são mais complexos possibilitando falhas na assistência e infecções, sendo que estes eventos devem ser reportados a um órgão superior para que a coleta e análise dos dados forneçam estudos prospectivos que conduzam a medidas de mudança nas equipes.

Com o propósito de uniformizar os métodos de vigilância, o CDC criou o NNIS que é um sistema dinâmico onde os pacientes são acompanhados do momento da admissão até a alta hospitalar e possibilitam a vigilância de IH em diferentes unidades ou especialidades de acordo com as características dos grupos de pacientes sob risco elevado para a aquisição de IH e onde as taxas são calculadas através de fórmulas (EMORI, CULVER, HORAN, 1991; STARLING 1993).

Os pacientes hemato-oncológicos além de exporem-se durante a terapêutica suporte a utilização de dispositivos invasivos que aumentam o risco de IH, são também acometidos pelas atividades mielobativas da doença de base e da terapêutica antineoplásica, tornando-se mais suscetíveis a IH. Tendo em vista as peculiaridades desta população, este estudo foi

realizado visando diagnosticar e determinar as taxas das infecções hospitalares com base na metodologia NNIS do CDC, através da adaptação do componente grau de neutropenia-dia e com base nos critérios da IMMUNOCOMPROMISED HOST SOCIETY (1990), de infecções clinicamente documentadas, microbiologicamente documentadas, FOI e indivíduos sem infecção a fim de identificar os fatores de risco para a população de pacientes com doença onco-hematológicas ou anemia aplástica do HC-UNICAMP.

OBJETIVOS

- 2.1 Determinar a densidade de incidência das infecções hospitalares (IH) e da febre de origem indeterminada (FOI) nos pacientes com doenças onco-hematológicas ou anemia aplástica no HC- Unicamp
- 2.2 Identificar os fatores de risco para a ocorrência dos episódios febris nos pacientes com doenças onco-hematológicas ou anemia aplástica no HC–Unicamp
- 2.3 Identificar os agentes etiológicos das IH, isolados nos pacientes onco-hematológicos ou com anemia aplástica no HC-Unicamp durante o período do estudo.

CASUÍSTICA E METÓDO

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo observacional prospectivo, realizado no período de outubro de 2001 a outubro de 2003, sendo que os pacientes foram acompanhados consecutivamente.

3.2 LOCAL DO ESTUDO

O Hospital de Clínicas (HC) da UNICAMP é um hospital terciário, de ensino, vinculado a Faculdade de Ciências Médicas, que atende principalmente pacientes adultos e pediátricos do SUS, da região metropolitana de Campinas, que possui 5.000.000 habitantes e eventualmente de outros estados do País, tem caráter assistencial e de desenvolvimento de pesquisas. O HC possui 400 leitos, com média de 14.216 internações/ ano; e além das unidades de internação, é composto por ambulatórios, centro cirúrgico, unidade de terapia intensiva, pronto socorro e laboratórios especializados (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS – HOSPITAL DAS CLÍNICAS, 2005).

A especialidade de Hematologia (10 leitos) do HC UNICAMP localiza-se no 5º andar do Hospital de Clínicas, na mesma unidade de atendimento aos pacientes da cirurgia vascular, reumatologia, dermatologia e endocrinologia. A ala é provida de 02 postos de enfermagem para os 32 leitos, sala para procedimentos invasivos, copa, sala de higiene e limpeza e sala de reuniões. Os quartos da hematologia possuem 02 leitos, sendo todos providos de banheiros para os pacientes, pias com dispensadores de clorexidina e almotolias de álcool para higiene das mãos da equipe. A unidade não possui quartos específicos para as precauções de aerossóis, gotículas e contato, sendo os quartos transformados de acordo com as normas padronizadas pelo CDC (APECIH, 1999). Quartos com filtro HEPA e pressão positiva também não fazem parte da estrutura física desta ala.

Esta unidade atende pacientes que necessitam de cuidados intensivos, semi-intensivos e intermediários da equipe de enfermagem que é composta por enfermeiros, técnicos e auxiliares de enfermagem, sendo que a equipe de enfermagem é fixa e passa por treinamentos contínuos do serviço de educação continuada do departamento de enfermagem do hospital.

Estes pacientes são acompanhados por residentes do segundo ano, que são orientados diretamente pelos docentes da disciplina de Hematologia, através de visitas médicas e reuniões científicas para a discussão de casos. Há também uma equipe de apoio, composta por nutricionistas, fisioterapeutas, odontologistas e assistentes sociais que atendem a estes pacientes.

O Hemocentro é o Centro de Hematologia e Hemoterapia da UNICAMP, atua como nível de referência terciário, realiza atividades assistenciais na área de hematologia, através de consultas médicas, coleta de exames laboratoriais e tratamentos quimioterápicos e transfusionais em caráter ambulatorial e é onde a disciplina de hematologia realiza o acompanhamento ambulatorial de seus pacientes (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS – HEMOCENTRO, 2005).

3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Adultos portadores de doenças onco-hematológicas ou anemia aplástica, acompanhados pela disciplina de hematologia, admitidos no HC UNICAMP, via pronto socorro (urgência) ou internação eletiva (agendamento). Estes pacientes foram acompanhados do dia da admissão até a data de saída do hospital, por alta ou óbito. Os pacientes que internaram e deixaram o hospital com menos de 48 horas não foram acompanhados, conforme os critérios de vigilância de IH do sistema NNIS.

3.4 DEFINIÇÃO DE NEUTROPENIA: CRITÉRIOS UTILIZADOS

A neutropenia é considerada como o número absoluto de neutrófilos menor que 02 desvios padrão da média referencial para idade.

Em nosso estudo consideramos:

- Não neutropenia (NN): Contagem de GRAN (granulócitos) acima de 1000 células/mm³
- Neutropenia Leve (NL): Contagem de GRAN entre 500 e 1000 células/mm³
- Neutropenia Moderada (NM): Contagem de GRAN entre 100 e 500 células/mm³
- Neutropenia Grave (NG): Contagem de GRAN abaixo de 100 células/mm³

3.5 DIAGNÓSTICO DOS EPISÓDIOS FEBRIS: CRITÉRIOS UTILIZADOS

O diagnóstico das IH foi realizado de acordo com os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de Atlanta, Estados Unidos (GARNER, *et al.*, 1998) (ANEXO 1)

As definições seguiram os seguintes critérios:

- a) todos os pacientes admitidos, foram monitorizados para a ocorrência de IH, com base nas definições do CDC, desde sua admissão até a saída do hospital por alta ou óbito.
- b) a informação utilizada para determinar a presença e a classificação de uma infecção envolveu a combinação de achados clínicos específicos, resultados de exames laboratoriais e outros exames diagnósticos.
- c) diagnóstico médico, por visualização direta do sítio (endoscopias, cirurgias) ou baseado em avaliação clínica foi um critério aceitável, desde que não houvessem evidências que provasse o contrário.
- d) não foram considerados casos no qual a infecção já estava presente ou em incubação na admissão, porém os episódios febris e os sinais clínicos ou microbiológicos de infecção em pacientes com re-internações no período de zero a 10 dias após a alta hospitalar, foram considerados como episódios hospitalares.
- e) as complicações ou extensão de infecções já presentes na admissão, não foram consideradas como IH exceto nos casos de mudança de patógenos ou sintomas de aquisição de uma nova infecção
- f) vigilância ativa de IH pós alta não foi realizada
- g) as IH foram registradas no dia de início da febre, ou da data de coleta da amostras de culturas com resultados positivos, ou do início do tratamento antimicrobiano, para que pudéssemos estratificar as infecções por grau de neutropenia.
- h) a definição da febre de origem indeterminada (FOI) foi incluída nas topografias infecciosas e alterações foram feitas na definição de ICS do CDC, no que se diz respeito aos contaminantes de pele em hemoculturas.

FOI: Presença de febre em pacientes neutropênicos com ausência de: (1)Evidência de infecção específica em qualquer outro sítio, (2)Identificação de microrganismos em amostras coletadas de espécies corporais (VENDITT, *et al.*, 2003). Onde, a febre é definida

por temperatura oral $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ou axilar $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ e neutropenia é definida pela contagem de neutrófilos ≤ 500 células/ mm^3 ou uma contagem < 1000 células/ mm^3 com prognóstico de decair para ≤ 500 células/ mm^3 em 48 horas (HUGHES, *et al.*, 2002).

ICS: Os microrganismos, inclusive os contaminantes de pele (*Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium jeikeium*) isolados em hemoculturas coletadas de veias periféricas foram considerados mesmo com apenas 01 amostra quando em presença de um dos seguintes critérios: presença de CVC ou início de antimicrobiano e um dos seguintes: temperatura corpórea ≥ 38 ou ≤ 36 , tremores e pressão sistólica $\leq 90\text{mmHg}$ (WISPLINGHOFF, *et al.*, 2003).

- i) As ICS foram registradas de acordo com a utilização ou não de CVC, as PN de acordo com a utilização de VM e as ITU de acordo com SVD

3.6 VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DAS INFECÇÕES HOSPITALARES

As infecções hospitalares foram registradas pela equipe da CCIH, segundo as definições do CDC (ANEXO 1) através da busca ativa dos casos, com base na verificação diária dos resultados microbiológicos de espécimes coletadas dos pacientes, das solicitações dos formulários de antimicrobianos não padronizados pela CCIH (preenchida pela equipe médica) e semanalmente foram observadas as anotações e prescrições de enfermagem, as fichas de sinais vitais e as prescrições médicas de todos os pacientes internados e acompanhados pelo estudo.

3.6.1 DADOS COLETADOS

Da data de admissão até a saída por alta ou óbito os pacientes foram acompanhados diariamente em relação a febre, contagem de granulócitos, presença de ventilação mecânica, cateterização vesical e cateteres venosos centrais. Os resultados microbiológicos foram registrados no dia em que a amostra foi coletada. (APÊNDICE 1)

3.6.2 METODOLOGIA NNIS (NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTION SURVEILLANCE - CDC) ADAPTADA PARA PACIENTES COM ALTERAÇÃO NA CONTAGEM DOS GRANULÓCITOS

Um sistema baseado no NNIS foi utilizado (APÊNDICE 2), onde foram feitas adaptações para suprir as necessidades desta população específica; sendo coletados dados diários referentes:

1. Número admissões, número de altas hospitalares
2. Total de pacientes - estratificados por grau de neutropenia;
3. Dispositivos/dia: ventilação mecânica, cateterização vesical de demora e cateteres venosos centrais (estratificados em: Port-a cath[®], Hickman[®] e Intracath[®] e outros).

3.6.2.1 CÁLCULOS UTILIZADOS PARA OS ÍNDICES OBTIDOS COM O NNIS

A análise epidemiológica das IH em pacientes com DOH e AA coletados pela metodologia NNIS (APÊNDICE 2) foi baseada nas seguintes medidas de frequência:

$$\text{Densidade de Incidência da IH} = \frac{\text{Nº de casos de IH}}{\text{total de pacientes-dia}} \times 1000$$

onde: pacientes-dia = Σ dias de internação de todos os pacientes

$$\text{Densidade de Incidência da FOI} = \frac{\text{Nº de casos de FOI}}{\text{total de pacientes-dia}} \times 1000$$

onde: pacientes-dia = Σ dias de internação de todos os pacientes

As densidades de incidência para FOI e IH (topografias) foram calculadas, estratificadas por subgrupos (grau de neutropenia) através do número total de pacientes com infecção (numerador) e do total de pacientes-dia (denominador), sendo o resultado multiplicado por 1000.

Ex.:

$$\text{Densidade de Incidência da IH} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de casos de IH registrados na neutropenia grave}}{\text{total de pacientes neutropênicos grave-dia}} \times 100$$

onde: pacientes neutropênicos grave-dia = Σ dias de neutropenia grave durante a internação de todos os pacientes

$$\text{Taxa de utilização de SVD} = \frac{\text{n}^\circ \text{ cateter vesical-dia} \times 100}{\text{total de pacientes-dia}}$$

$$\text{Taxa de utilização de VM} = \frac{\text{n}^\circ \text{ ventilação mecânica-dia} \times 100}{\text{total de pacientes-dia}}$$

$$\text{Taxa de utilização de CVC} = \frac{\text{n}^\circ \text{ cateter venoso central-dia} \times 100}{\text{total de pacientes-dia}}$$

$$\text{Densidade de Incidência de ITU} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de casos de ITU em pacientes com SVD}}{\text{n}^\circ \text{ de SVD-dia}} \times 1000$$

associada a SVD

onde: o n° de SVD-dia = Σ de dias de uso de cateter vesical de todos os pacientes internados

Densidade de Incidência de PN = $\frac{\text{n}^\circ \text{ de casos de PN em pacientes com VM}}{\text{n}^\circ \text{ de VM-dia}} \times 1000$
 associada a VM
 onde: o n° de ventilação mecânica-dia = Σ de dias de uso de ventilação mecânica de todos os pacientes internados

Densidade de Incidência de ICS = $\frac{\text{n}^\circ \text{ de casos de ICS em pacientes com CVC}}{\text{n}^\circ \text{ de CVC-dia}} \times 1000$
 associada a CVC
 onde: o n° de cateter venoso central-dia = Σ de dias de uso de cateter venoso central de todos os pacientes internados

Taxa de Mortalidade = $\frac{\text{n}^\circ \text{ de óbitos}}{\text{total de pacientes}} \times 1000$

3.7 ANÁLISES MICROBIOLÓGICAS

Amostras microbiológicas dos pacientes para culturas clínicas, foram coletadas conforme solicitação da equipe médica, não sendo coletadas culturas de vigilância. As coletas foram efetuadas pela equipe de enfermagem e médica, conforme as normas padronizadas pelo serviço de microbiologia e CCIH do hospital. (ANEXO 2)

Os exames microbiológicos foram processados pela área de Microbiologia do Laboratório de Patologia Clínica do HC – UNICAMP.

A identificação e antibiograma das bactérias foi realizada de acordo com os critérios estabelecidos pelo “Manual of Clinical Microbiology” (MURRAY, *et al.*, 1995) foram processados pelo equipamento automatizado Vitek® Biolab Merrieux (BAUER, *et al.*, 1996).

As cepas de bactérias Gram-negativas não fermentadoras foram inicialmente cultivadas em placas de Mac Conkey, identificadas pelo método convencional de Gram,

prova da oxidase e inoculadas em cartões de identificação apropriados do sistema Vitek® para os seguintes antimicrobianos: ampicilina, carbenicilina, ticarcilina, cefazolina, cefalotina, cefoxitina, cefotaxima, ceftazidima, cefoperazona, ceftriaxona, cefepima, gentamicina, amikacina, netilmicina, tobramicina, tetraciclina, cloranfenicol, imipenem, ofloxacina, pefloxacina, ciprofloxacina, sulfametoxazol + trimetoprima e ampicilina + sulbactam.

As cepas de bactérias Gram-positivas foram inicialmente cultivadas em placas de Agar sangue 5%, identificadas pelo sistema Vitek® e testadas para os seguintes antimicrobianos: ampicilina, oxacilina, penicilina G, cefalotina, ceftriaxona, trimetoprima, pefloxacina, ciprofloxacina e ofloxacina.

A identificação das leveduras foi realizada a partir do crescimento em placas de Saburaud e identificadas através da prova de filamentação em Ágar-Fubá e ou cartões do Vitek®. A identificação do *Fusarium* spp. foi feita a partir crescimento placa de Saburaud e técnica de microcultivo segundo LACAZ, PORTO, MARTINS (1991).

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados pelo ANEXO 2 foram registrados em um banco de dados através do programa Epi-Info (versão 6.04b do CDC, Atlanta, GA). Para verificar associações ou comparar proporções observadas com esperadas utilizou-se o teste Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher, para variáveis categóricas e o teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas. O nível de significância adotado nos testes foi de 5%.

3.9 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

Este estudo teve suas informações coletadas dos prontuários dos pacientes: evoluções médicas e de enfermagem, resultados de exames suporte e foi utilizado também a ficha antropométrica, onde a especialidade de hematologia registrou diariamente o grau de neutropenia dos pacientes internados.

Como o estudo não implicou risco direto aos pacientes, foi solicitado ao Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas a liberação da necessidade de obtenção do termo de livre consentimento dos pacientes.

O Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas aprovou sem restrições o protocolo desta pesquisa com o parecer N° 045/2004.

3.10 SUPORTE FINANCEIRO

Esta pesquisa não recebeu auxílio financeiro

3.11 REFERÊNCIAS E CITAÇÕES BIBLIOGRÁFICAS

As referências e citações bibliográficas estão de acordo com as normas preconizadas pela Faculdade de Ciências Médicas e Biblioteca Central da UNICAMP, que seguem os padrões estabelecidos pela NBR 6023 da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) de agosto de 2000.

RESULTADOS

4.1 POPULAÇÃO ESTUDADA

No período do estudo 352 pacientes foram acompanhados, sendo que 211 (59,9%) pertenciam ao sexo masculino e 141 (40,1%) ao sexo feminino, a mediana de idade da população foi de 48,5 anos (Mín=15; Máx=93). As doenças acompanhadas foram Linfoma Não Hodgkin (34,9%), Leucemia Mielóide Aguda (20,5%), Mieloma Múltiplo (15,1%), Leucemia Linfocítica Aguda (10,2%), Leucemia Mielóide Crônica (6,3%), Linfoma de Hodgkin (5,1%), Anemia Aplástica (3,1%), Leucemia Linfocítica Crônica (3,1%) e Síndrome Mielodisplásica (1,7%) (Tabela 1)

Tabela 1: Distribuição dos 352 pacientes, de acordo com sexo e doença de base – Hematologia, Hospital das Clínicas da Unicamp. Outubro de 2001 a outubro de 2003

Doença de Base *	Sexo		Total
	Feminino <i>n</i> (%)	Masculino <i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
LNH	40 (28,4)	83 (39,3)	123 (34,9)
LMA	29 (20,5)	43 (20,4)	72 (20,5)
MM	24 (17,0)	29 (13,7)	53 (15,1)
LLA	20 (14,2)	16 (7,6)	36 (10,2)
LMC	8 (5,7)	14 (6,6)	22 (6,3)
LH	5 (3,5)	13 (6,2)	18 (5,1)
AA	7 (4,9)	4 (1,9)	11 (3,1)
LLC	5 (3,5)	6 (2,8)	11 (3,1)
SMD	3 (2,1)	3 (1,4)	6 (1,7)
TOTAL	141(40,1)	211(59,9)	352 (100,0)

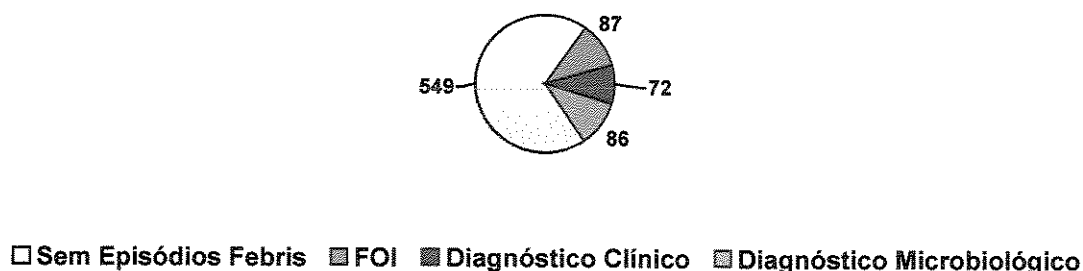
*LNH= Linfoma Não Hodgkin, LMA= Leucemia Mielóide Aguda, MM= Mieloma Múltiplo, LLA= Leucemia Linfocítica Aguda, LMC= Leucemia Mielóide Crônica, LH= Linfoma de Hodgkin, AA= Anemia Aplástica, LLC= Leucemia Linfocítica Crônica, SMD= Síndrome Mielodisplásica

Os 352 pacientes foram acompanhados em 794 admissões hospitalares, média de 2,3 internações por paciente.

Dentre as 794 internações foram diagnosticados 245 episódios febris, dos quais foram definidos 87 (35,5%) casos como FOI, 86 (35,1%) infecções microbiologicamente documentadas e 72 (29,4%) das infecções foram clinicamente diagnosticadas (Figura 1).

A mediana de dias de permanência dos pacientes no hospital, durante as 794 internações foi de 7 dias (Mín= 2; Máx=72), enquanto que a permanência hospitalar para os pacientes que apresentaram FOI e IH foi de 13 dias (Mín=2; Máx=40) e 14 dias (Mín=2; Máx=72) respectivamente, a permanência dos pacientes sem episódios febris apresentou a mediana de 6 dias (Mín=2; Máx=61) ($p < 0,001$).

Figura 1: Episódios febris (n= 245) diagnosticados durante as 794 internações dos pacientes onco-hematológicos ou anemia aplástica – Hematologia, Hospital das Clínicas da Unicamp. Outubro de 2001 a outubro de 2003



A mediana dos dias de duração de neutropenia no período de internação prévio ao episódio febril está descrita na Tabela 02, que demonstra o período de NM com maior mediana nas internações gerais.

Dentre as 794 internações, foram registrados 639 (80,5%) episódios de NN, 99 (12,5%) de NL, 185 (23,3%), e 328 (41,3%) de NG prévios aos episódios de febre.

Tabela 2: Distribuição da mediana dos dias da contagem de granulócitos, durante os períodos das internações hospitalares dos pacientes sem episódios febris e com episódios febris – Hematologia, Hospital das Clínicas da Unicamp. Outubro de 2001 a outubro de 2003

Contagem de Granulócitos^{&}	Duração da Contagem de Granulócitos MD (Min- Máx)*			
	Assintomático	FOI	IH	Global
NN	1 (1-38)	2 (1-15)	5 (1-63)	5 (1-63)
NL	1 (1-16)	1 (1-12)	2 (1-19)	1 (1-19)
NM	2 (1-13)	3 (1-36)	2 (1-9)	1 (1-36)
NG	4 (1-34)	5 (1-34)	7 (1-40)	5 (1-40)
TOTAL	549	87	158	794

[&]NN= Não Neutropênico, NL= Neutropenia Leve, NM= Neutropenia Moderada, NG= Neutropenia Grave

*Tempo de internação em dias (Mín-Max)

4.2 DISPOSITIVOS INVASIVOS

4.2.1 CATETER VESICAL DE DEMORA

Setenta e três (9,19%) procedimentos de cateterização vesical de demora (SVD) foram realizados nas 794 internações, sendo a mediana dos dias de permanência dos cateteres vesicais de 5 dias (Mín= 1; Máx=36). O total de dias de SVD foi 706 e a taxa de utilização dos cateteres vesicais foi de 8,9/ 100 pacientes- dia. Dezesete ITU foram diagnosticadas, destas 06 foram registradas em pacientes com SVD ($p= 0,002$) (Tabela 3).

Tabela 3: Distribuição da população estudada de acordo com o uso cateter vesical e com o diagnóstico de infecção do trato urinário – Hematologia, Hospital das Clínicas da Unicamp. Outubro de 2001 a outubro de 2003

Uso de SVD		ITU*		Total <i>n</i> (%)	Valor de <i>p</i>
		Não <i>n</i> (%)	Sim <i>n</i> (%)		
SVD&	Não	710 (98,5)	11 (1,5)	721 (100,0)	0,002
	Sim	67 (91,8)	6 (8,2)	73 (100,0)	
		777 (97,8)	17 (2,1)	794 (100,0)	

*ITU= Infecção do trato urinário

&SVD= Sonda vesical de demora

4.2.2 VENTILAÇÃO MECÂNICA

A assistência ventilatória mecânica (VM) foi necessária em 45 (5,66%) internações dentre as 794. O total de dias de VM foi 331, por tanto a taxa de utilização de VM foi de 4,18/100 pacientes-dia. A mediana dos dias de permanência da VM foi de 4,5 dias (Mín= 1; Máx=36). Trinta e um episódios de pneumonia (PN) foram diagnosticados, sendo 12 em pacientes com VM ($p= 0,000$) (Tabela 4).

Tabela 4: Distribuição da população estudada de acordo com o uso de ventilação mecânica e com o diagnóstico de pneumonia – Hematologia, Hospital das Clínicas da Unicamp. Outubro de 2001 a outubro de 2003

Uso de VM		PN*		Total <i>n</i> (%)	Valor de <i>p</i>
		Não <i>n</i> (%)	Sim <i>n</i> (%)		
VM&	Não	730 (97,5)	19 (2,5)	749 (100,0)	0,000
	Sim	33 (73,3)	12 (26,6)	45 (100,0)	
		763 (96,1)	31 (3,9)	794 (100,0)	

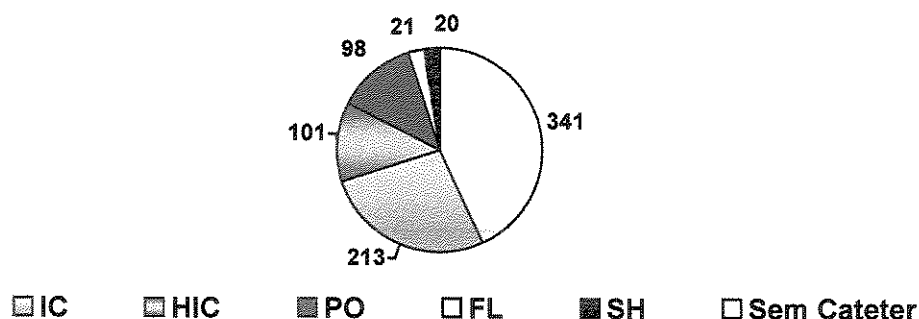
* PN= Pneumonia

& VM= Ventilação mecânica

4.2.3 CATETERES VENOSOS CENTRAIS (CVC)

Os dispositivos vasculares centrais foram utilizados pelos pacientes do estudo em 453 (57%) das 794 internações. Do total de CVC, 213 (47,01%) eram IC, 101 (22,29%) HIC, 98 (21,63%) PO, 21 (4,63%) FL e 20 (4,41%) SH (Figura 2).

Figura 02: Distribuição dos cateteres vasculares centrais na população estudada – Hematologia, Hospital das Clínicas da Unicamp. Outubro de 2001 a outubro de 2003



O total de dias de CVC foi de 3849 (IC= 1749, HIC= 1227, PO=565, Outros=308). A taxa de utilização dos CVC durante o período de internação hospitalar foi de 48,6/100 CVC-dia, sendo para o IC 22,1; HIC 15,5; PO 7,1 e outros 3,9/ 100 OT-dia.

Os cateteres de curta permanência IC, SH e FL foram inseridos e removidos durante a internação hospitalar, já os cateteres de longa permanência HIC e PO permaneceram durante o período de acompanhamento ambulatorial dos pacientes, não sendo registrado os dias de permanência total destes cateteres. A mediana dos dias de permanência dos cateteres de curta permanência foi de 5 dias (Mín=1; Máx=53) para IC; 6 dias (Mín=2; Máx=26) para FL e 4,5 dias (Mín=1; Máx=36) para o SH.

A relação entre a utilização dos dispositivos vasculares pela população estudada e os diagnósticos da ICS estão descritos na tabela 05, que demonstra na análise bivariada entre os CVC e a ICS valores significativos quando foram utilizados HIC ($p= 0,000$) e SH ($p= 0,005$).

Tabela 5: Distribuição da população estudada de acordo com a utilização de cateter venoso central e com o diagnóstico de infecção da corrente sangüínea – Hematologia, Hospital das Clínicas da Unicamp. Outubro de 2001 a outubro de 2003

CVC*		ICS ^{&}		Total	valor de p
		Sim n (%)	Não n (%)	n (%)	
IC	Sim	25 (11,7)	188 (88,3)	213 (100)	0,086
	Não	44 (7,6)	537 (92,4)	581 (100)	
	Total	69 (8,7)	725 (91,3)	794 (100)	
HIC	Sim	23 (22,8)	78 (72,7)	101 (100)	0,000
	Não	46 (6,6)	647 (93,3)	693 (100)	
	Total	69 (8,7)	725 (91,3)	794 (100)	
PO	Sim	12 (12,2)	86 (87,7)	98 (100)	0,181
	Não	57 (8,2)	639 (91,8)	696 (100)	
	Total	69 (8,7)	725 (91,3)	794 (100)	
FL	Sim	3 (14,3)	18 (85,7)	21 (100)	0,417
	Não	66 (8,5)	707 (91,4)	773 (100)	
	Total	69 (8,7)	725 (91,3)	794 (100)	
SH	Sim	6 (30,0)	14 (70,0)	20 (100)	0,005
	Não	63 (8,1)	711 (91,8)	774 (100)	
	Total	69 (8,7)	725 (91,3)	794 (100)	

* CVC= Cateter venoso central, IC= Cateter venoso central de curta permanência; HIC= cateter venoso central de longa permanência semi-implantável; PO= Cateter venoso central de longa permanência totalmente implantável; FL= punção venosa central de curta permanência através de dissecação da veia; SH= cateter de hemodiálise

[&] Infecção de corrente sangüínea

4.3 CONTAGEM DE GRANULÓCITOS

A tabela 6 demonstra a relação estatística entre os graus de neutropenia registrados durante a hospitalização e prévios aos diagnósticos dos 245 episódios febris que ocorreram nas 794 internações, estratificados pelas topografias infecciosas e pela FOI.

Na análise bivariada entre as topografias e as alterações na contagem dos granulócitos prévios aos episódios febris, a neutropenia grave teve relação significativa com os episódios de FOI ($p= 0,000$), CSEP ($p= 0,019$), PELE ($p= 0,019$), GI ($p=0,01$), VASC ($p=0,046$), PN ($p=0,023$) e ICS ($p= 0,000$); a neutropenia moderada teve significância em relação a ICS ($p= 0,003$), PN ($p= 0,000$) e VASC ($p= 0,007$); já a neutropenia leve teve significado estatístico com relação a ICS ($p= 0,007$), 2^a ICS ($p= 0,022$) e VASC ($p= 0,035$) (Tabela 6).

Tabela 6: Distribuição dos graus de neutropenia anterior aos episódios febris, ocorridos durante as 794 internações da população estudada – Hematologia, Hospital das Clínicas da Unicamp. Outubro de 2001 a outubro de 2003

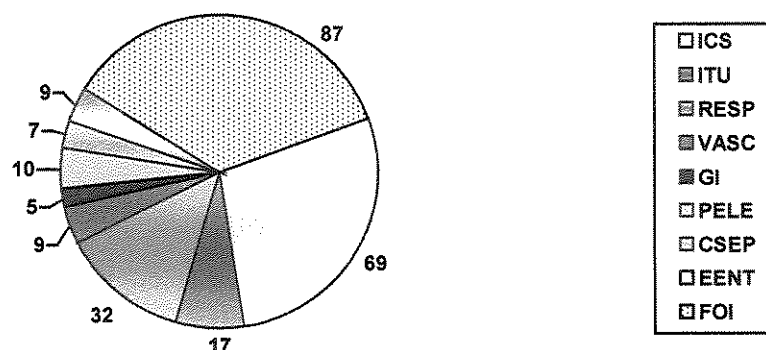
Topografias *		Leve		Valor de <i>p</i>	Moderado		Valor de <i>p</i>	Grave		Valor de <i>p</i>
		Não	Sim		Não	Sim		Não	Sim	
FOI (<i>n</i> =87)	Sim	70	17	0,030	42	45	0,000	10	77	0,000
	Não	625	82		567	140		456	251	
ICS (<i>n</i> =65)	Sim	50	15	0,007	40	25	0,003	18	47	0,000
	Não	645	84		569	160		448	281	
PN (<i>n</i> =31)	Sim	26	5	0,400	15	16	0,000	10	21	0,002
	Não	669	94		594	169		456	307	
ITU (<i>n</i> =17)	Sim	15	2	1,000	18	4	1,000	8	9	0,320
	Não	680	97		596	181		458	319	
PELE (<i>n</i> =10)	Sim	8	2	0,360	6	4	0,250	2	8	0,019
	Não	687	97		603	181		464	320	
VASC (<i>n</i> =9)	Sim	5	4	0,004	3	6	0,007	1	8	0,005
	Não	690	95		606	179		465	320	
CSEP (<i>n</i> =7)	Sim	6	1	1,000	4	3	0,200	0	7	0,019
	Não	689	98		605	182		466	321	
GI (<i>n</i> =5)	Sim	5	0	1,000	3	2	0,330	0	5	0,010
	Não	690	99		606	183		466	323	
2a ICS (<i>n</i> =4)	Sim	2	2	0,022	2	2	0,200	1	3	0,170
	Não	693	97		607	183		465	325	
UR (<i>n</i> =3)	Sim	3	0	1,000	1	2	0,130	0	3	0,070
	Não	692	99		608	183		466	325	
EAR (<i>n</i> =2)	Sim	2	0	1,000	1	1	0,410	0	2	0,170
	Não	693	99		608	184		466	326	
SINU (<i>n</i> =2)	Sim	1	1	0,230	1	1	0,411	0	2	0,170
	Não	694	98		608	184		466	326	
ORAL (<i>n</i> =2)	Sim	2	0	1,000	0	2	0,050	1	1	1,000
	Não	693	99		609	189		465	327	
RB (<i>n</i> =1)	Sim	1	0	1,000	1	0	1,000	0	1	0,410
	Não	694	99		608	185		466	327	

* FOI= febre de origem indeterminada, ICS= Infecção da corrente sanguínea; PN= pneumonia ITU: Infecção de trato urinário; PELE= infecção de pele, VASC= infecção sítio de inserção de cateter periférico ou central; CSEP= sepse clínica, GI= tiúrite; 2ª ICS= Segunda infecção de corrente sanguínea; UR= Infecção do Trato Respiratório Superior; EAR= Otite; SINU= Sinusite; ORAL= Infecção de Cavidade Oral; RB= Abscesso Pulmonar

4.4 EPISÓDIOS FEBRIS

Neste estudo, as ICS e as ITU, foram as infecções hospitalares confirmadas através de análises microbiológicas. Os demais casos de infecções hospitalares foram confirmadas através de diagnósticos clínicos (Figura 3).

Figura 3: Distribuição dos Episódios febris na população estudada – Hematologia, Hospital das Clínicas da Unicamp. Outubro de 2001 a outubro de 2003



Oitenta e sete episódios febris foram diagnosticados como febre de origem indeterminada (FOI), 47 (54,1%) foram registrados no momento da re-internação e 40 (45,9%) desenvolveram a FOI durante o período de permanência no hospital; a mediana de dias para a ocorrência de FOI foi 9,5 dias (Mín= 2; Máx= 32) (Tabela 7).

Sessenta e nove casos de ICS foram diagnosticadas nas 794 internações, sendo 4 episódios diagnosticados como segunda ICS (diagnosticados na mesma internação). A densidade de incidência das ICS associadas a CVC foi de 17,9/ 1000 cateteres-dia e a densidade de incidência de ICS por tipo de CVC foi: IC 14,3; HIC 18,7; PO 21,2 e outros (FL e SH) 29,2 ICS/ 1000 cateteres-dia. A mediana de dias de internação hospitalar para a ocorrência da 1ª ICS foi 19,4 dias (Mín= 4; Máx= 72) e da 2ª ICS foi 16 dias (Mín=7; Máx=32) (Tabela 7).

Trinta e dois casos de infecções do trato respiratório (RESP) foram diagnosticadas, sendo 31 como pneumonias (PN) e 1 abscesso pulmonar (RB). O total de dias de VM foi de 331, sendo a densidade de incidência de PN associadas a VM de 36,3/ 1000 VM-dia. Quatro pacientes re-internaram com PN; 27 desenvolveram PN durante a internação hospitalar e 1 abscesso pulmonar, sendo a mediana de dias de internação para ocorrência de RESP 15 dias (Mín= 3; Máx= 40)(Tabela 7).

Dezessete casos de ITU foram registrados, sendo 11 (64,7%) em pacientes sem cateter vesical e 6 (35,3%) na presença de SVD. O total de dias de cateter vesical foi 706. A densidade de incidência de 8,5 ITU associadas a SVD/ 1000 SVD-dia. A mediana de dias de internação hospitalar para a ocorrência da ITU foi de 18 dias (Mín= 5; Máx=49) (Tabela 7).

Também foram diagnosticadas 10 episódios de infecção de PELE com mediana de 16,6 dias (Mín=3; Máx=46) de internação hospitalar, 9 episódios de infecção do sítio de inserção dos cateteres vasculares periféricos e centrais (VASC), com 23,3 dias (Mín=7; Máx=36) de mediana de dias de internação hospitalar. Nove casos de infecções de ouvidos, nariz, garganta e boca (EENT) foram diagnosticadas, sendo 4 do trato respiratório superior (UR), 2 sinusites (SI) e 3 da cavidade oral (ORAL); destes 9 casos, 2 (1 ORAL e 1 UR) foram diagnosticados em re-internações. Dentre os 7 casos que ocorreram durante a internação hospitalar, a mediana foi de 21 dias (Mín=4; Máx=27) de internação. Sete casos de sepse clínica (CSEP) e 5 casos de tiflite (GI) também foram diagnosticadas, com medianas de 17,3 e 14,2 dias de internação respectivamente (Tabela 7).

Tabela 7: Mediana de dias de internação hospitalar até a ocorrência de episódios febris de acordo com as topografias de infecção e FOI da população estudada – Hematologia, Hospital das Clínicas da Unicamp. Outubro de 2001 a outubro de 2003

Topografias [§]	Mediana de Dias ^{&}	Episódios Febris ocorridos nas internações* (n= 192)
ICS	19,4 (4-72)	65
FOI	9,5 (2-32)	40
RESP	15,0 (3-40)	28
ITU	18,0 (5-49)	17
PELE	16,6 (3-46)	10
VASC	23,3 (7-36)	9
EENT	21,0 (4-27)	7
CSEP	17,3 (5-32)	7
GI	14,2 (7-30)	5
2ª ICS	16,0 (7-32)	4

[&] Dias de Internação MED (Máx- Mín)

* Episódios ocorridos em re-internações: 4 PN, 2 EENT e 47 FOI, não entraram na contagem dos dias das infecções desenvolvidas durante as internações

[§] FOI= febre de origem indeterminada, ICS= Infecção da corrente sanguínea; RESP= pneumonias e abscesso pulmonar; ITU: Infecção de trato urinário; PELE= infecção de pele, VASC= infecção sítio de inserção de cateter periférico ou central; EENT= ouvidos, nariz, garganta e boca; CSEP= sepse clínica GI= tífite; 2ª ICS= Segunda infecção de corrente sanguínea

4.5 EPISÓDIOS FEBRIS ESTRATIFICADOS POR GRAU DE NEUTROPENIA E PACIENTES-DIAS

Tabela 8. Densidade de Incidência (por 1000 pacientes-dia) de IH ou FOI estratificados pelo grau de neutropenia nos pacientes onco-hematológicos ou com anemia aplástica – Hematologia, Hospital das Clínicas da Unicamp. Outubro de 2001 a outubro de 2003

Topografias [§]	Contagem de Granulócitos*				
	NN DI (n)	NL DI (n)	NM DI (n)	NG DI (n)	Total DI (n)
ICS	3,96 (19)	11,79 (4)	9,45 (7)	19,17 (39)	8,73 (69)
CSEP	0,41 (2)			2,45 (5)	0,88 (7)
VASC	1,04 (5)	2,99 (1)	2,70 (2)	0,49 (1)	1,14 (9)
PELE	1,04 (5)	2,99 (1)		1,97 (4)	1,26 (10)
RESP	2,92 (14)		6,75 (5)	6,39 (13)	4,04 (32)
ITU	2,29 (11)	2,99 (1)		2,46 (5)	2,15 (17)
GI			1,35 (1)	1,97 (4)	0,63 (5)
EENT			1,35 (1)	3,92 (8)	1,13 (9)
FOI		17,96 (6)	12,16 (9)	35,39 (72)	11,00 (87)
Paciente- Dia ^{&}	4794	334	740	2034	7902
Total sem a FOI	11,68 (56)	20,95 (7)	21,62 (16)	38,83 (79)	19,99 (158)

* NN= não neutropênicos (granulócitos ≥ 1000 cels/ mm³); NL= neutropenia leve (granulócitos entre 500 a 1000 cels/ mm³); NM= neutropenia moderada (granulócitos entre 100 e 500 cels/ mm³); NG= neutropenia grave (granulócitos ≤ 100 cels/ mm³)

[&] Paciente-dia= Somatória dias dos pacientes internados

[§] ICS= Infecção da corrente sanguínea; RESP= pneumonia e abscesso pulmonar, ITU= Infecção de trato urinário; VASC= infecção sítio de inserção de cateter periférico ou central; GI= tífite; PELE= infecção de pele; CSEP= sepses clínica; EENT= infecções de ouvidos, nariz, garganta e boca

DI= Densidade de Incidência, (n)= número de casos

No período estudo foram registrados 7902 pacientes-dia, sendo 4794 não neutropênicos, 334 neutropenia leve, 740 neutropenia moderada e 2034 com neutropenia grave (Tabela 8).

A incidência de episódios febris ($n=245$) foi de 31/1000 pacientes-dia, tendo a FOI ($n=87$) índice de 11/1000 pacientes-dia e as IH mais freqüentes foram a ICS ($n=69$) com 8,73/1000 pacientes-dia, a RESP ($n=32$) e a ITU ($n=17$) com 4,04 e 2,15/ 1000 pacientes-dia (Tabela 8).

ICS, CSEP, GI e EENT tiveram predomínio de diagnóstico no período em que os pacientes encontravam-se com contagem de granulócitos abaixo de 100, diferente da RESP, VASC e ITU que foram diagnosticadas durante período de não neutropenia, porém ao realizarmos os cálculos de densidade de incidência, todas as topografias apresentaram densidade de incidência superior nos períodos em que a contagem de granulócitos estava abaixo de 1000 cels/ mm³ (Tabela 8).

4.6 AGENTES ETIOLÓGICOS

Foram isolados 110 agentes etiológicos, 86 (78,18%) em hemoculturas e 24 (21,81%) em uroculturas (Tabela 9).

Dentre as 69 ICS diagnosticadas, 15 (21,74%) foram polimicrobianas. Quarenta e duas (48,8%) bactérias Gram-negativas foram identificadas sendo os mais freqüentes *Escherichia coli* ($n=10$; 23,8%), *Acinetobacter* spp. ($n=10$; 23,8%), *Enterobacter cloacae* ($n=6$; 14,3%), *Pseudomonas aeruginosa* ($n=5$; 11,9%), *Klebsiella pneumoniae* ($n=3$; 7,1%). Dentre as 40 (46,5%) bactérias Gram-positivas, os mais prevalente foram *Staphylococcus aureus* ($n=11$; 27,5%), *Staphylococcus coagulase negativo* ($n=9$; 20%), *Corynebacterium jeikeium* ($n=6$; 15%), *Streptococcus viridans* ($n=5$; 12,5%) e *Enterococcus faecalis* ($n=5$; 12,5%). Apenas 3 (3,5%) infecções foram causadas por *Candida* spp. e 1 (1,2%) infecção por *Fusarium* spp.

Vinte e quatro agentes etiológicos foram identificados nas 17 ITU. Destas, 7 (41%) foram infecções polimicrobianas. Vinte (83,3%) bactérias Gram-negativas, foram

identificadas nas ITU, prevalecendo sobre as bactérias Gram-positivas, 1 (4,16%) *Staphylococcus epidermidis* foi isolado e sobre as leveduras, (n=3; 12,5%). Os principais microrganismos detectados nas ITU foram *Enterobacter cloacae* (n=9; 45%) e *Escherichia coli* (n=3; 15%) (Tabela 9).

Tabela 9: Distribuição dos 110 agentes etiológicos das ICS e das ITU nos pacientes onco-hematológicos ou anemia aplástica – Hematologia, Hospital das Clínicas da Unicamp. Outubro de 2001 a outubro de 2003

Agente Etiológico		ICS (n = 86)	ITU (n = 24)	TOTAL (n = 110)
Bactérias Gram Negativas	<i>E. cloacae</i>	6	9	15
	<i>Escherichia coli</i>	10	3	13
	<i>A. baumannii</i>	8	2	10
	<i>A. lwoffii</i>	1		1
	<i>A. calcoaceticus</i>	1		1
	<i>P. aeruginosa</i>	5	2	7
	<i>K. pneumoniae</i>	3	2	5
	<i>K. oxytoca</i>		1	1
	bgnff(1)	2		2
	<i>S. maltophilia</i>	2		2
	<i>P. mirabilis</i>	1	1	2
	<i>A. faecalis</i>	1		1
	<i>B. pickettii</i>	1		1
	<i>S. marcescens</i>	1		1
	Total*	42	20	62(56,36)
Bactérias Gram Positivas	<i>S. aureus</i>	11		11
	<i>S. epidermidis</i>	5	1	6
	<i>S. haemolyticus</i>	3		3
	<i>S. simulans</i>	1		1
	<i>C. jeikeium</i>	6		6
	<i>S. viridans</i>	5		5
	<i>S. mitis</i>	2		2
	<i>E. faecalis</i>	5		5
	<i>Micrococcus</i> spp.	1		1
	<i>Rhodococcus</i> spp.	1		1
	Total*	40	1	41(37,27)
Leveduras	<i>C. albicans</i>	1	1	2
	<i>C. krusei</i>	1		1
	<i>C. parapsilosis</i>	1	1	2
	<i>C. glabrata</i>		1	1
	Total*	3	3	6(5,45)
Fungos Filamentosos	<i>Fusarium</i> spp.	1		1
	Total*	1		1(0,90)

*os valores representam n (%) de microrganismos isolados

ICS= Infecção de Corrente Sangüínea; ITU= Infecção do Trato Urinário

(1) BGNNF= Bacilos Gram-negativos não fermentadores de lactose que não foram identificados a nível de espécie

4.7 ÓBITOS

Cento e dezessete (33,24%) pacientes evoluíram para óbito durante a internação hospitalar, sendo que a mortalidade da população estudada foi de 14,8 óbitos/ 1000 pacientes-dia.

A frequência dos óbitos de acordo com os diagnósticos está descrita na tabela 10 tendo sido encontrado valor estatisticamente significativo na análise bivariada entre os diagnósticos de LNH e LMA e os óbitos.

Tabela 10: Distribuição dos óbitos de acordo com os diagnósticos dos pacientes onco-hematológicos ou anemia aplástica - Acompanhados pela Hematologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, outubro de 2001 a outubro de 2003

Diagnósticos (n)	Óbitos		Valor <i>p</i>
	Sim n(%)	Não n(%)	
LNH (123)	31 (25,2)	92 (74,8)	0,010
LMA (72)	34 (47,2)	38 (52,7)	0,004
MM (53)	17 (32,1)	36 (67,9)	0,840
LLA (36)	13 (36,1)	23 (63,8)	0,699
LMC (22)	7 (31,8)	15 (68,2)	0,884
LH (18)	6 (33,3)	12 (66,6)	0,382
LLC (11)	5 (45,5)	6 (54,5)	0,993
AA (11)	0 (0,0)	11 (100,0)	-----
SMD (6)	4 (66,6)	2 (33,3)	0,079
TOTAL (352)	117 (33,2)	235 (66,7)	

§ LNH= Linfoma Não Hodgkin, LMA= Leucemia Mielóide Aguda, MM= Mieloma Múltiplo, LLA= Leucemia Linfocítica Aguda, LMC= Leucemia Mielóide Crônica, LLC= Leucemia Linfocítica Crônica, LH= Linfoma de Hodgkin, AA= Anemia Aplástica, SMD= Síndrome Mielodisplásica

Na análise bivariada entre óbito e presença de episódio febril, observamos valor significativo ($p=0,000$) (Tabela 11) e na análise estatística entre óbito e as topografias infecciosas encontramos valores significativos para ICS ($p= 0,000$), 2ª ICS ($p= 0,0006$), CSEP ($p=0,001$) e PN ($p= 0,000$) (Tabela 12).

Tabela 11: Óbitos e episódios febris da população estudada – Hematologia, Hospital das Clínicas da Unicamp. Outubro de 2001 a outubro de 2003

Óbito	Episódios febris		Total <i>n</i> (%)	Valor de p
	Não <i>n</i> (%)	Sim <i>n</i> (%)		
Não	529 (78,1)	148 (21,9)	677 (100)	0,000
Sim	63 (53,8)	54 (46,2)	117 (100)	
Total	586 (73,8)	202 (25,5)	794 (100)	

Tabela 12: Óbitos e topografias infecciosas da população estudada – Hematologia, Hospital das Clínicas da Unicamp. Outubro de 2001 a outubro de 2003

Topografias *		Óbito		Valor de <i>p</i>
		Não	Sim	
FOI (<i>n</i> =87)	Sim	72	15	0,480
	Não	605	102	
ICS (<i>n</i> =65)	Sim	44	21	0,000
	Não	633	96	
PN (<i>n</i> =31)	Sim	15	16	0,000
	Não	662	101	
ITU (<i>n</i> =17)	Sim	13	4	0,290
	Não	664	113	
PELE (<i>n</i> =10)	Sim	9	1	1,000
	Não	668	116	
VASC (<i>n</i> =9)	Sim	7	2	0,620
	Não	670	115	
CSEP (<i>n</i> =7)	Sim	3	4	0,001
	Não	674	113	
GI (<i>n</i> =5)	Sim	5	0	1,000
	Não	672	117	
2a ICS (<i>n</i> =4)	Sim	1	3	0,001
	Não	676	114	
UR (<i>n</i> =3)	Sim	3	0	1,000
	Não	674	117	
EAR (<i>n</i> =2)	Sim	2	0	1,000
	Não	675	117	
SINU (<i>n</i> =2)	Sim	2	0	1,000
	Não	675	117	
ORAL (<i>n</i> =2)	Sim	1	1	0,270
	Não	676	116	
RB (<i>n</i> =1)	Sim	1	0	1,000
	Não	676	117	

ICS= Infecção da corrente sangüínea; 2ª ICS= Segunda infecção de corrente sangüínea; PN= pneumonia ITU: Infecção de trato urinário; VASC= infecção sítio de inserção de cateter periférico ou central; GI= tífite; PELE= infecção de pele; CSEP= sepse clínica; RB= abscesso pulmonar; ORAL= Cavidade Oral; UR= Respiratória Alta; SINU= Sinusite ; EAR= Orite; FOI= febre de origem indeterminada

DISCUSSÃO

A terapêutica agressiva para o tratamento dos pacientes hemato-oncológicos resulta num período prolongado de neutropenia favorecendo a alta incidência de IH (RAYMOND, 2000; ENGELHART, 2002; URREA, 2004), devido às alterações qualitativas e quantitativas na imunidade celular e humoral, o que favorece infecções com microrganismos oriundos da flora endógena, através da translocação microbiana.

As terapêuticas atuais aumentam a sobrevida dos pacientes, porém alteram o sistema de defesa do organismo, prolongam a estadia no hospital, aumentam a utilização de antibióticos de amplo espectro e dispositivos invasivos como VM, SVD e CVC necessários no tratamento suporte, ocasionando a quebra de barreiras muco-cutâneas e favorecendo a colonização por microrganismos hospitalares, seleção de bactérias multi-resistentes, infecções fúngicas e transmissão de infecção cruzada devido a manipulação inadequada de dispositivos, aumentando a probabilidade de aquisição de IH.

Os dados encontrados em literatura nem sempre foram passíveis de comparação devido às diferenças metodológicas, como a população referir-se a pacientes com tumor sólido, hemato-oncológicos e receptores de medula óssea e cálculos variados foram utilizados para obter as taxas e os índices. Além destas, há as adaptações feitas pelos pesquisadores nas definições das topografias e diagnósticos das infecções e a grande maioria dos trabalhos referem-se a estudos microbiológicos relacionados a ICS. Esta dificuldade também foi percebida por outros autores como LARSON (2004), a autora descreve que a vigilância dos pacientes neutropênicos não é comum nos SCIH dos hospitais e devido a isto existem poucos estudos a respeito, GONZALES-BARCA (2001) refere que poucos estudos tem o foco da atenção nos pacientes hematológicos e em particular no risco de infecção dos episódios de neutropenia e ENGELHART (2002) comenta que os dados sobre as complicações infecciosas neste grupo de pacientes é limitado. Falhas de definições em determinadas instituições no que se diz respeito aos episódios febris, também dificultam a comparação de dados (CARLISLE, GUCALPE, WIERNIK, 1993; VELASCO, *et al.* 1997).

Acreditamos que mesmo havendo diferenças metodológicas, os hospitais devem realizar a vigilância de IH em seus pacientes pois, como concluíram SIMON, *et al.* (2000)

no seu estudo, muitas infecções em pacientes de risco não podem ser prevenidas apenas com medidas de controle de infecção, mas as taxas específicas de IH permitem a identificação de fatores de risco e norteiam os programas, sendo a vigilância prospectiva indispensável ao controle de qualidade interna.

Entre os pacientes com doenças onco-hematológicas ou anemia aplástica acompanhados neste estudo 59,9% pertenciam ao sexo masculino, sendo a mediana de idade 48,5 anos (Mín=15; Máx=93), o diagnóstico predominante foi o LNH (34,9%) e o menos freqüente a SMD (1,7%). OFFIDANI (2004) em seu estudo de infecções em pacientes com LLA, encontrou que a idade maior a 60 anos foi fator de risco para o desenvolvimento de febre. Em nosso estudo não encontramos relação entre sexo e diagnóstico com os episódios febris.

Os 352 pacientes foram acompanhados em 794 admissões hospitalares, média de 2,3 internações por paciente, com mediana de hospitalização de 7 dias (Mín=2; Máx=72) para as internações. WISPLINGHOFF, *et al.* (2003b) em seu estudo de ICS nos pacientes hemato-oncológicos encontraram mediana de 32 dias (Mín=8; Máx=135) para internação hospitalar. Em nosso estudo observamos que a conduta da disciplina de hematologia em dar alta hospitalar logo após a quimioterapia para os pacientes sem complicações tende a diminuir o risco de IH, sendo que todos os pacientes que retornaram ao ambulatório com neutropenia e febre foram re-internados para tratamento do episódio febril. RÓKUSZ (2003) cita que nos países com sistemas de saúde avançado, pacientes com poucos fatores de risco devem ser tratados ambulatorialmente, mas com condições para isto: colaboração do paciente, adequada comunicação com a equipe assistencial, transporte, medicamentos ambulatoriais e regulares consultas médicas. TURLURE (2004) descreve que manter os pacientes neutropênicos em casa preserva a qualidade de vida e reduz os custos, contudo condições específicas são necessárias para a organização do tratamento domiciliar e devem ser aplicadas para diminuir o risco de morbi-mortalidade ocasionadas pela infecção.

A mediana de dias para as internações nas quais os pacientes apresentaram episódios febris foi de 14 dias (Mín=2; Máx=72) para os pacientes com IH e 13 dias

(Mín=2; Máx=40) para os pacientes com FOI, números estes, superiores ao das internações dos pacientes sem episódios febris e que resultaram em 6 dias excedentes de internação, além deste dado a diferença estatística foi significativa entre a mediana de dias de internação dos pacientes sem episódios febris e com episódios febris. FONSECA (2002) em seu estudo descreve que os pacientes com IH permanecem internados por tempo maior que os pacientes sem IH.

Em nosso estudo observamos nas 794 internações que as medianas de duração da contagem de granulócitos prévias aos episódios febris nos períodos de NN e NG, foram superiores às dos períodos de NL e NM. WISPLINGHOFF, *et al.* (2003) em seu estudo de ICS nos pacientes hemato-oncológicos encontraram mediana de 17 dias (Mín=4; Máx=49) para duração da neutropenia (definida como ≤ 500 gran/mm³). Assim como a mediana dos dias de internação, a duração da neutropenia em nosso estudo foi pequena, pois como já citado, os pacientes sem complicações foram encaminhados para o domicílio e acompanhados através de consultas ambulatoriais no Hemocentro da Unicamp.

Dentre as 794 admissões hospitalares, diagnosticamos 245 episódios febris, destes definimos 35,5% como FOI e 64,5% como episódios infecciosos, sendo 35,1% infecções microbiológicas documentadas e 29,4% infecções clinicamente documentadas. RÓKUSZ (2003) encontrou em seu estudo dentre os episódios febris, FOI em 33,8%, infecções microbiológicas documentadas em 49,3% e clinicamente documentada em 16,9% da sua população. GENCER, SALPECI, OZER (2003) encontraram na população estudada 17,3% de infecções documentadas microbiologicamente e 13,2% basearam-se em diagnósticos clínicos. URREA (2004) encontrou 16,6% de FOI em seu estudo. Observamos com estes dados, porcentagem superior a de URREA (2004) e semelhante em relação a FOI de nosso estudo e no de RÓKUSZ (2003), já este diagnosticou mais infecções baseadas em achados microbiológicos do que encontramos em nosso estudo. GENCER, SALPECI, OZER (2003) apresentaram porcentagens de diagnósticos inferiores aos nossos e não citaram em seus estudos os episódios de FOI.

A FOI em nossa casuística foi a manifestação febril mais freqüente. Oitenta e sete casos (35,5%) dos episódios febris foram diagnosticados como FOI, sendo a densidade de incidência desta 11/1000 pacientes-dia. HUGHES, *et al.*, (2002) citam em seu estudo de agentes antimicrobianos em pacientes com câncer que metade dos neutropênicos possuem uma infecção oculta e ENGELHART (2002) em seu estudo em pacientes onco-hematológicos encontrou 8,2 FOI/ 1000 pacientes-dia.

A alta mortalidade devido a IH nesta população faz com que uma terapia empírica seja administrada no início do episódio febril, o que dificulta a realização de diagnósticos microbiológicos e a identificação de agentes etiológicos, uma vez que antibióticos podem alterar o resultado das culturas, resultando em falsos negativos. URREA (2004) e ENGELHART (2002) em seus estudos consideraram a FOI como IH, mas ENGELHART (2002) coloca que existem controvérsias se devemos considerá-la IH ou não, pois nem sempre a febre é de origem infecciosa. Em nosso estudo, identificamos e registramos os episódios de FOI mas estes não foram analisados em conjunto com as outras IH registradas.

A mediana de dias para a ocorrência da FOI nos pacientes internados foi de 9,5 dias (Mín=2; Máx=35), sendo que no nosso estudo 47 (54%) dos casos de FOI foram registrados no dia da internação; isto se deu pela rotina de acompanhamento e atendimento da disciplina de Hematologia. Ao estratificarmos a FOI de acordo com o grau de neutropenia no qual cada episódio foi registrado, observamos que a maioria dos episódios (n= 72) foram registrados durante o período de NG, sendo apenas 9 casos registrados durante a NM e 6 na NL, comprovando assim que os períodos de neutropenia mais intensos e prolongados favorecem a ocorrência de episódios febris.

Em nosso estudo consideramos as ITU e ICS como as infecções documentadas através de análises microbiológicas e as CSEP, VASC, PELE, RESP, GI e as EENT documentadas através de diagnósticos clínicos.

A densidade global de incidência de IH foi de 19,99/ 1000 pacientes-dia, sendo ICS (n= 69) 8,73; CSEP (n= 7) 0,88; VASC (n= 9) 1,14; PELE (n= 10) 1,26; RESP (n= 32)

4,04; ITU ($n=17$) 2,15; GI ($n=5$) 0,63 e EENT ($n=9$) 1,14/ 1000 pacientes-dia. URREA (2004) encontrou incidência de 17,7 IH/ 1000 pacientes-dia e ENGELHART (2002) 11 IH/ 1000 pacientes-dia, sendo que URREA considerou a FOI como IH, por tanto o nosso índice de IH foi superior ao literário. Exceto em relação a ICS, não encontramos dados de densidade de incidência das topografias, mas com os nossos dados observamos predomínio de casos nas topografias ICS, RESP e ITU.

Em nossos estudo a ICS ($n=69$; 43,7%) teve incidência de 8,7 ICS/ 1000 pacientes-dia, sendo a mais freqüente dentre as IH diagnosticadas, o que representou uma parcela de 28,2% dos episódios febris documentados. A mediana de dias de internação prévios a ocorrência da 1ª ICS ($n=65$) foi de 19,4 dias (Min=4; Max=72) e da 2ª ICS ($n=4$) foi de 16 dias (Min=7; Max=32). A mediana de dias de internação para ocorrer a 2ª ICS foi inferior a do 1º episódio de ICS, o que nos leva a crer que os pacientes com 2 episódios de ICS na mesma internação apresentaram o 1º no início da internação. Na literatura encontramos taxas de ICS entre 11% a 55% (ROSSI, KLASTERSKI, 1996; KLASTERSKY, 1998; SERODY, 2000; RÓKUSZ, 2003; URREA, 2004) com mediana de estadia de 15-22 dias prévios ao diagnóstico de ICS (WISPLINGHOFF, *et al.*, 2003a, 2003b). PITTET & WENZEL (1995) citam que os episódios de ICS nos pacientes neutropênicos são superiores aos das demais populações de pacientes. DIGIOVINE, *et al.*, (1999); WARREN, *et al.*, (2001) encontraram em seus estudos 1,3 e 14,5 ICS/ 1000 pacientes-dia e 21-24 ICS/ 1000 admissões em UTI. PITTET, WOOLSON, WENZEL, (1997) relataram a ocorrência de 250.000 casos de ICS/ano nos Estados Unidos e o NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTION SURVEILLANCE SYSTEM, (2000) referiu a ICS como 13ª causa de morte nos Estados Unidos. Os nossos dados de freqüência de ICS e dos dias prévios ao diagnóstico são semelhantes aos achados literários e apesar da citação de PITTET, WENZEL (1995) que a incidência de ICS é superior nos pacientes neutropênicos, os nossos dados não foram diferentes aos encontrados por WARREN, *et al.*, (2001) e DIGIOVINE, *et al.*, (1999) em pacientes de UTI.

Nas internações hospitalares 57% necessitaram de cateteres; a densidade de utilização dos CVC foi de 0,48. A taxa de utilização estratificada por CVC foi: IC= 22,1;

HIC= 15,5; PO=7,1 e OT= 3,9/ 100 pacientes-dia e a frequência destes foi IC=47%; HIC=22,3%; PO=21,6% e OT=9%. Observamos que o IC foi o mais utilizado dentre os CVC em nosso estudo. Nos dados reportados pelo CDC (2004a) encontramos que a densidade de CVC em UTI nos Estados Unidos está entre 0,36 a 0,83 (média de 0,55) e no estudo de ENGELHART (2002) a densidade de utilização dos CVC foi de 0,96. Por tanto a nossa taxa de utilização de CVC é inferior a média de utilização de CVC reportada pelo estudo NNIS e no estudo de ENGELHART (2002).

Em nosso estudo, não foi possível realizar diagnósticos precisos de ICS relacionadas aos CVC, pois culturas pareadas não foram analisadas, apenas identificamos que 100% das ICS diagnosticadas ocorreram na presença de CVC. Com base nestes dados calculamos a densidade de incidência de ICS relacionada a CVC que foi de 17,9/ 1000 CVC-dia. E, ao estratificarmos encontramos: 14,3/ 1000 IC-dia; 18,7/ 1000 HIC-dia; 21,2/ 1000 PO-dia e 29,2/ 1000 OT-dia. Dentre os CVC utilizados, na análise bivariada, o HIC ($p= 0,000$) e o SH ($p=0,005$) apresentaram risco para o desenvolvimento da ICS. Observamos com estes dados, que o PO apesar de não apresentar valor significativo na análise bivariada apresentou densidade de ICS mais elevada que o IC e o HIC, dado este que não está de acordo com a literatura, pois o CDC (2002) e MERMEL, *et al.*, (2001) relatam que as taxas de infecção sanguínea relacionadas aos cateteres dependem do tipo de cateter, manipulação e fatores predisponentes do paciente, sendo que os cateteres totalmente implantáveis (PO) e semi-implantáveis (HIC) tem risco de infecção menor do que os CVC de curta permanência (IC, SH). O CDC (2004a) relata que os dados dos Estados Unidos revelam incidência de 1,8 a 5,2 (média= 3,58) ICS/ 1000 CVC-dia em UTI. URREA, 2004 relata que CVC foi fator de risco extrínseco para IH e WISPLINGHOFF, *et al.* (2003a) descrevem que o risco mais prevalente em sua população foi o CVC, estando presente em 90% dos pacientes neutropênicos e em 80% dos pacientes não-neutropênicos. ROSENTHAL, GUZMAN, CRNICH (2004) em estudo realizado em UTI encontraram taxa de 30,3 ICS /1000 CVC-dia. Assim como no estudo de WISPLINGHOFF, *et al.* (2003a) o CVC foi o fator de risco mais prevalente em nossa população. A incidência de ICS/1000 CVC-dia foi superior em nosso estudo quando comparada a incidência geral dos Estados Unidos.

Ao estratificarmos as 69 ICS pelo grau de neutropenia encontramos que 19 casos ocorreram durante o período de NN, 4 durante a NL, 7 na NM e 39 casos foram registrados durante a NG. Ao realizarmos os cálculos de densidade de incidência, obtivemos de nossa população uma densidade de 8,73 ICS/1000 pacientes-dia e 19,17 ICS/ 1000 pacientes neutropênicos-grave-dia, sendo este o mais elevado. WISPLINGHOFF, *et al.*, (2003a, 2003b) encontraram que 30% dos pacientes hemato-oncológicos e com tumor sólido, no momento da ICS estavam neutropênicos e em estudo caso-controle de ICS em pacientes neutropênicos e não neutropênicos encontraram taxas de 20,1 ICS/ 100 pacientes e 143 ICS/ 1000 episódios de neutropenia. Não foi possível realizar a comparação dos nossos dados com os estudos de WISPLINGHOFF, *et al.*, (2003a, 2003b), pois o nosso cálculo foi baseado em neutropenia-dia e os trabalhos citados basearam-se em denominadores diferentes do nosso e em episódios de neutropenia. Mas, com nosso estudo observamos em nossa população que os casos de ICS foram predominantes durante o período NG, reforçando assim que a neutropenia é risco para IH.

A topografia RESP ($n=32$), onde 31 casos de PN e 1 abscesso pulmonar foram registrados, foi a 2ª IH mais freqüente, representando 20,3% das IH e 13% dos episódios febris. Quatro casos de PN foram registradas no 1º dia de internação, ou seja oriundas de internações anteriores e 28 foram diagnosticadas com mediana de 15 dias de internação (Mín=3; Máx=40). URREA (2004) encontrou 5,5% de PN em seu estudo e GENCER, SALPECI, OZER (2003) encontraram 11,4% de PN. Os diagnósticos de RESP do nosso estudo foram baseados em achados clínicos e radiológicos, sendo semelhante aos dados encontrados por GENCER, SALPECI, OZER (2003) e superiores aos de URREA (2004).

Ao estratificarmos os casos de RESP de acordo com os graus de neutropenia nos quais foram registrados, encontramos 14 durante o período de NN, 5 durante a NM e 13 (12 PN e 1 RB) durante a NG. Apesar do maior número no período de NN ao realizarmos os cálculos de densidade de incidência obtivemos maior índice no período de neutropenia moderada, 6,75/ 1000 pacientes neutropênico moderado-dia e obtivemos um índice global de 4,0 RESP/ 1000 pacientes-dia.

A assistência ventilatória mecânica (VM) foi necessária no tratamento suporte dos pacientes em 5,66% das internações do estudo. A mediana de permanência do dispositivo de VM foi de 6,9 dias (Mín=1; Máx=36). A densidade de utilização de VM foi de 0,04 e a densidade de incidência de PN relacionada a VM foi de 36,3/ 1000 VM-dia. WISPLINGHOFF, *et al.*, (2003a) relatam 4% a 7% de utilização de VM na sua população com episódio febril e ROSENTHAL, GUZMAN, CRNICH (2004) em seu estudo em UTI encontraram 46,3 PN/ 1000 VM-dia. Os dados reportados pelo NNIS (CDC, 2004a) apontaram média de densidade de utilização de VM de 0,43 e o índice de PN relacionadas a VM foi 7,5/ 1000 pacientes-dia. Não foi possível realizar comparação da frequência de utilização de VM com o estudo de WISPLINGHOFF, *et al.*, (2003a), tendo em vista que os autores consideraram apenas a população com episódios febris e apesar de apresentarmos taxa de utilização de VM inferior a relatada pelo NNIS a nossa incidência de PN, assim como a de ROSENTHAL, GUZMAN, CRNICH (2004) foi elevada em relação ao estudo NNIS (CDC, 2004a).

Na análise bivariada entre a presença do dispositivo de VM e PN, encontramos valor significativo ($p=0,000$) valor este, esperado e de acordo com os dados literários, pois segundo as recomendações do CDC (2004), a VM invasiva é fator de risco para aquisição de PN em ambiente hospitalar, a ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE CONTROLE DE INFECÇÕES HOSPITALARES (2005) descreve que a PN é responsável por aproximadamente de 13% a 18% de todas as IH e estão associadas a mortalidade variando entre 20% a 75% e LARSEN (1996) refere que a maioria dos episódios de PN estão associados aos uso de ventilação mecânica invasiva.

Em nosso estudo as ITU ($n=17$) representaram 10,56% dos casos registrados de IH e 6,9% dos episódios febris sendo a terceira IH mais frequente em nossa casuística. A mediana de dias de internação para ocorrer a ITU foi de 18 dias (Mín=5; Máx=45). GENCER, SALPECI, OZER (2003) encontraram 6,4% de ITU em seu estudo. BURKE (1986), LARSON (1996), HEILBERG, SCHOR, (2002), descrevem que as ITU são responsáveis por 40% das IH nas estatísticas americanas. Nosso estudo demonstrou frequência de diagnósticos de ITU semelhante a de GENCER, SALPECI, OZER (2003).

Dentre os 17 episódios de ITU registrados, 11 ocorreram durante período NN, 1 durante a NL e 5 durante a NG. O índice global para ITU foi 2,15/ 1000 pacientes-dia, apesar do período prévio de neutropenia não ter sido significativo para esta topografia e de termos encontrado o maior número de casos registrados no período NN, ao realizarmos a densidade de incidência estratificada pelo grau de neutropenia, encontramos o maior índice de ITU na NG, 2,46/ 1000 pacientes neutropênico grave-dia.

O cateter vesical de demora foi necessário em 9,19% da população do estudo, sendo a mediana de duração da cateterização vesical de 7,6 dias (Mín=1; Máx=36). A densidade de utilização de SVD foi de 0,089 e a densidade de ITU relacionada a SVD foi de 8,5/ 1000 SVD-dia. A presença de SVD demonstrou valor estatístico significativo ($p= 0,002$) na análise bivariada com ITU. Os dados relatados pelo NNIS (2004) indicam uma densidade de utilização de SVD em UTI de 0,75 (0,3 a 0,93) e 4,1 (2,4 a 6) ITU relacionadas a SVD/1000 SVD-dia. ENGELHART (2002) encontrou em seu estudo densidade de utilização de SVD 0,06; WISPLINGHOFF, *et al.*, (2003a) relatam 12% a 23% de utilização de SVD na sua população com episódio febril e ROSENTHAL, GUZMAN, CRNICH (2004) em seu estudo em UTI encontraram 18,5 ITU/ 1000 SVD-dia. A frequência de utilização de SVD não pode ser comparada com a de WISPLINGHOFF, *et al.*, (2003a), pois este analisou apenas os episódios febris. A nossa taxa de utilização de SVD é inferior das UTI do estudo NNIS (2004) e superior a de ENGELHART (2002), porém a densidade de incidência de ITU relacionada a SVD, assim como a de ROSENTHAL, GUZMAN, CRNICH (2004) é superior aos dados do estudo NNIS (CDC; 2004a), dado este semelhante ao encontrado em relação a PN, onde observamos taxas de utilização de dispositivos inferiores ao do NNIS, porém com uma maior incidência de IH.

Dentre as IH, a VASC, PELE, CSEP, GI, e EENT, foram as topografias que obtivemos menor número de casos; sendo que a VASC apresentou maior mediana de dias para a ocorrência do episódio de infecção com 23,3 dias (Min=7; Max=36), seguida pela EENT com 21 dias (Min=4; Max=27), destes 2 casos de EENT foram registrados no 1º dia de internação, ou seja IH oriundas de internações anteriores; CSEP ocorreu com mediana

de 17,3 dias de internação (Mín=5; Máx=32); PELE com 16,6 dias (Mín=3; Max=46) e GI com 14,2 dias (Mín=7; Máx=30). Ao estratificarmos estas topografias pelo grau de neutropenia observamos que a GI e a EENT não apresentaram episódios durante o período de NN, já a VASC e CSEP tiveram casos registrados neste período, porém ao realizarmos os cálculos de densidade de incidência estratificados pelo grau de neutropenia obtivemos índices mais elevados nos períodos em que a contagem de granulócitos estava abaixo de 1000 céls/mm³.

Em nossa casuística os períodos de neutropenia (GRAN $\leq$ 1000 céls/mm³) prévios aos episódios febris foram significativos quando realizamos a análise bivariada com a ICS, 2ª ICS, PN, VASC, GI, PELE, CSEP e FOI, porém não apresentaram valores significativos com as topografias RB, EAR, UR, ITU, ORAL e SINU. Lembramos que as topografias com poucos casos diagnosticados, limitam os resultados dos cálculos estatísticos. URREA (2004) cita a neutropenia como fator intrínseco associado a um maior índice de IH. CARLISLE, GUCALP, WIERNIK (1993) citam em seu estudo que 40% das infecções estão associadas a neutropenia grave.

Em nosso estudo 110 agentes etiológicos foram isolados, com predomínio das bactérias Gram-negativas (56,63%). As bactérias identificadas com maior frequência foram *Enterobacter cloacae* (n=15), *Escherichia coli* (n=13), *Staphylococcus aureus* (n=11) e o *Acinetobacter baumannii* (n=10). Seis infecções por *Candida* spp. e 1 fungo filamentoso foram identificadas e nenhuma infecção viral foi registrada, devido as dificuldades de diagnósticos laboratoriais em nosso serviço.

Em nosso estudo 21,7% das ICS foram polimicrobianas. Nas ICS 48,8% foram causadas por bactérias Gram-negativas; 46,5% por bactérias Gram-positivas; 3,5% foram candidemias e 1,16% infecções causadas por *Fusarium* spp. Os principais microrganismos isolados nas ICS foram: *S. aureus* (n=11) *Acinetobacter* spp. (n=10), *E.coli* (n=10), *Staphylococcus* coagulase-negativo (n=9), *Streptococcus* spp. (n=7), *E. cloacae* (n=6) e *C. jeikeium* (n=6). Três candidas foram identificadas; *C. albicans*, *C. krusei* e *C. parapsilosis* e 1 caso de fusariose. Na literatura encontramos trabalhos nos quais as bactérias Gram-

positivas foram as predominantes com frequência entre 56% a 78,6%, bactérias Gram-negativas de 24,4% a 40% e os fungos de 4% a 13,3% sendo que os microrganismos mais frequentes foram *Staphylococcus* coagulase-negativo 22% a 30%, *Enterococcus* spp. 14%, *S. aureus* 6%-11%, *E. coli* 19%, *Streptococcus* spp. 17%; de 14% a 17% das ICS foram polimicrobianas RÓKUSZ, (2003) WISPLINGHOFF, *et al.*, (2003a, 2003b); POYART, MORAND, BUZIN, (2004); URREA, (2004). VELASCO, *et al.*, (2004) encontraram proporção similar entre as bactérias Gram-negativas (45%) e Gram-positivas (42,1%) e *Candida* spp. (8%) e BUTT, *et al.* (2004); CHEN, *et al.*, (2004); OFFIDANI (2004) encontraram predominância de bactérias Gram-negativas (57%-73%), sendo *E. coli* (13%) e a *Klebsiella* spp. (12%) os microrganismos predominantes. BUTT, *et al.*, (2004) encontrou 10,8% das amostras como polimicrobianas. PFALLER (2000) relata que a *C. albicans* representa 50% a 70% dos casos de doença invasiva e a *C. parapsilosis* está associada ao uso de CVC, procedimentos cirúrgicos, NPP e infecções cruzadas por intermédio das mãos dos profissionais de saúde (KOMSHIAN, *et al.*, 1989; WEEMS, 1992) e a *C. tropicalis* apresenta maior virulência que a *C. albicans* e tem sido diagnosticada em pacientes com câncer e neutropenia (PFALLER, 1996), sendo a maioria dos casos reconhecida como de aquisição endógena, porém mais raramente em surtos intra-hospitalares (ISENBERG, *et al.*, 1989). NUCCI & COLOMBO, (2002a) relatam que a frequência de cepas resistentes em pacientes neutropênicos e com câncer é baixa e limita-se a *C. glabrata* e *C. krusei*, algumas cepas de *C. albicans* resistentes também têm sido reportadas. Os dados acima citados apontam que em nossa casuística observamos maior número de casos de ICS polimicrobianas do que os achados em literatura. Assim como BUTT, *et al.* (2004); CHEN, *et al.*, (2004); OFFIDANI (2004) encontramos predominância de bactérias Gram-negativas e maior número de infecções polimicrobianas, dados estes discordantes da maioria dos trabalhos literários, o que nos leva a acreditar que apesar da existência de um serviço estruturado em nossa instituição para o atendimento dos pacientes hemato-oncológicos, pode estar ocorrendo falhas na assistência prestada a estes pacientes e mudança na flora colonizante destes devido a utilização de antimicrobianos profiláticos e empíricos ao longo dos anos. VELASCO, *et al.*, (2004) identificaram número superior de candidemias do que a encontrada em nosso estudo, acreditamos que a baixa incidência de candidemias em nossa população se deve a utilização de profilaxia com fluconazol.

Dentre as ITU, 41,2% foram polimicrobianas e os principais agentes foram as bactérias Gram-negativas (83,3%). *C. glabrata*, (n=1) *C. albicans* (n=1) e *C. parapsilosis* (n=1) foram isoladas em 3 uroculturas (12,5%) e apenas uma (4,16%) bactéria Gram-positiva foi isolada. Nossos achados demonstraram número considerável de amostras polimicrobianas, sendo que os microrganismos isolados em maior frequência foram patógenos habituais das ITU, pois em indivíduos suscetíveis, as bactérias Gram-negativas podem ascender do trato gênito-urinário baixo para a bexiga, levando a ITU.

Em nossa casuística obtivemos uma taxa de mortalidade de 14,8 óbitos/1000 pacientes-dia com uma frequência de 33,3% (n=117) da população estudada (n=352) até o fim do estudo. Ao analisarmos a relação entre os episódios febris e o óbito encontramos valores estatísticos significativos para as ICS ($p= 0,000$ e $0,000$), a CSEP ($p= 0,001$) e a PN ($p= 0,000$). A FOI não foi significativa para evolução do paciente ao óbito ($p= 0,59$). O diagnóstico de SMD foi o que apresentou incidência mais elevada de pacientes que evoluíram para óbito (57,1%), seguida da LLC (29,4%), mas na análise bivariada entre os diagnósticos e os óbitos, encontramos valores significativo para LLA ($p= 0,004$) e LNH ($p=0,010$). Na literatura encontramos mortalidade de 5%-42% (EHNY, RELLER, ELISON, 1991; KREMERY, *et al.*, 1998; KRUPOVA, *et al.*, 1998; COLLIN, *et al.*, 2001; GENCER, SALPECI, OZER, 2003; WISPLINGHOFF, *et al.*, 2003a, 2003b). Nossa frequência está semelhante aos dados da literatura, apesar de não termos encontrado na literatura taxas de óbito para realizarmos comparação. SALOMÃO, *et al.* (1993) descrevem que as ICS estão entre as mais graves adquiridas em ambiente hospitalar; em um estudo realizado em um Hospital Universitário em São Paulo a letalidade de pacientes com bacteriemia foi seis vezes maior quando comparada aos que não sofreram este agravo. Este dado é semelhante aos nossos achados, onde observamos correlação entre ICS, CESP e óbito ($p= 0,000$). EHNI, RELLER, ELLISON, (1991); SPANIK, *et al.*, (1997) WISPLINGHOFF, *et al.*, (2003b) citam que a taxa de mortalidade varia de acordo com o patógeno que causou infecção, sendo que indivíduos com infecções sistêmicas por *E.coli*, *P.aeruginosa*, *Streptococcus* spp.; *Enterococcus* spp., *S. aureus* e *Staphylococcus* coagulase-negativo

apresentam taxas de mortalidade mais elevadas. Em nosso estudo não realizamos a análise entre os microrganismos isolados e a ocorrência de óbito.

Nosso estudo demonstrou que 35,5% dos episódios febris foram FOI, número expressivo que deve ser registrado, mas acreditamos que este deve ser separado das demais topografias infecciosas, já que o episódio pode não estar relacionado a infecção; outro fato observado no estudo foi o número de pacientes que re-internam com FOI ($n=47$) ser superior ao número de pacientes que desenvolveram a FOI durante o período de internação ($n=40$). KLASTERSKY (2004) comenta em seu estudo que há a necessidade de identificar pacientes neutropênicos febris de alto risco, para que estes sejam tratados internados. BALLY, MARCHETTI, COMETTA (2003) ao analisarem pacientes febris de alto e baixo risco para complicações infecciosas, descreveram que antimicrobianos administrados via oral foram efetivos nos pacientes de baixo risco e concluem que estudos deverão ser realizados a fim de detectar as vantagens e limitações do tratamento ambulatorial dos episódios febris.

Em nossa casuística a ICS, PN e ITU foram os diagnósticos mais freqüentes dentre as IH, sendo que na análise bivariada ICS, CESP e PN foram riscos para o paciente evoluir ao óbito e o tempo de internação dos pacientes com episódios febris foi superior ao dos demais pacientes, dados estes que confirmam a literatura, a IH aumenta o tempo de internação e mortalidade da população, o que reforça a necessidade de programas estruturados de SCIH nesta população específica e de risco.

O método de vigilância NNIS por componentes forneceu a densidade de incidência dos episódios febris estratificados por grau de neutropenia, o que colaborou no conhecimento da localização topográfica das IH nos diferentes graus de neutropenia, demonstrando maior incidência no período NG. Apesar deste dado ter sido de suma importância em nosso achados, não encontramos na literatura cálculos semelhantes para que pudéssemos comparar nosso dados.

Os dados reportados pelo NNIS (CDC; 2004a) utilizados na comparação com a nossa população revelam taxas de utilização inferiores para VM e SVD, porém com índices

superiores de infecções relacionadas a estes. É importante lembrar que, assim como no NNIS os nossos cálculos foram baseados em dispositivos-dia e pacientes-dia, porém a nossa população é diferente da citada (CDC; 2004a).

Diferenças nas metodologias empregadas, dificuldades na utilização dos critérios diagnósticos validados para imunocompetentes em pacientes imunossuprimidos e a falta de critérios validados especificamente para esta população dificultam a comparação dos dados obtidos com os trabalhos existentes na literatura, o que reforça a necessidade de estudos colaborativos que utilizem critérios uniformizados, passíveis de serem validados para pacientes neutropênicos.

Este estudo apresentou como limitações:

- os poucos números de diagnósticos nas topografias RB, EAR, ORAL, SINUS, podem ter ocasionado falhas nos resultados nas análises bivariadas com estas topografias.
- houve dificuldade em diagnosticar infecções de CVC relacionadas a ICS pois no nosso serviço apesar das amostras serem processadas no VITEK®, os resultados das culturas pareadas (coletadas de cateteres e por veia periférica) não foram fornecidos nos tempos em que as amostras ficaram positivas.
- diagnósticos para infecções virais não foram realizados. URREA (2004) também relatou dificuldade para realizar os diagnósticos de infecções causadas por vírus.
- em nosso estudo as secreções respiratórias não foram utilizadas como determinante de agentes etiológicos para PN. Biópsias e broncoscopias foram pouco realizadas, devido as condições clínicas dos pacientes e a falta de protocolos para tal. Os diagnósticos presuntivos com o auxílio de exames específicos como galactomanan e o PCR não foram utilizados devido aos custos. ZIHLIF, *et al.* (2005) referem em seu estudo que as biópsias para diagnósticos específicos nos pacientes com doenças hematológicas malignas e receptores de TMO com infiltrados pulmonares podem mudar a terapêutica e melhorar a clínica do paciente.

- os critérios para diagnósticos das infecções foram baseados no CDC, que não contempla os pacientes com resposta inflamatória diminuída, o que dificultou os diagnósticos clínicos nesta população específica e estes critérios também não fazem considerações a respeito da FOI em pacientes neutropênicos.

CONCLUSÃO

1. A densidade global de Infecção Hospitalar foi de 19,9 IH/ 1000 pacientes-dia e a da Febre de Origem Indeterminada foi de 11 FOI/ 1000 pacientes-dia.
2. A densidade de incidência dos episódios febris foi superior no período de neutropenia grave.
3. Os períodos de neutropenia prévios aos episódios febris foram identificados como risco para ICS, PN, VASC, GI, PELE, CSEP e FOI.
4. Dentre os dispositivos invasivos acompanhados no estudo; VM foi risco PN, SVD para ITU e dentre os CVC, SH e HIC foram risco para ICS.
5. As bactérias Gram-negativas predominaram na população estudada e poucas infecções fúngicas foram identificadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABI-SAID, D.; ANAISSIE, E.; UZUN, O. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. **Clin Infect Dis**, 24:1122-8, 1997

ASCIOGLU, S.; REX, J.H.; PAUW, B.; BENNETT, J.E.; BILLE, J.; CROAKAERT, F.; *et al.* Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: International Consensus. **Clin Infect Dis**; 34: 7-14, 2002

ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR (APECIH), **Precauções e isolamentos**. 1ª edição, São Paulo, 1999

ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR (APECIH), **Prevenção de Infecção de Trato Respiratório**, 2ª edição revisada, São Paulo, 2005

BALLY, F.; MARCHETI, O.; COMETTA, A. Febrile Neutropenia. **Rev Prat**; 15;53 (19):2101-7, 2003

BAUER, A.W.; KIRBY, W.M.M.; SHERRIS, J.; TURCK, M. Antibiotic susceptibility testing by standardized single risk method. **Am J Clin Pathol**, 45: 493-96, 1996

BRACHMAN, P. S. Nosocomial Infections surveillance. **Infec Control Hosp Epidemiol** 14 (4): 194-196, 1993

BRANCHINI, M.L.M. **Estudo comparativo entre dois sistemas de coleta de dados para detecção de infecção hospitalar**. Campinas, 1989 (Tese - Doutorado – Faculdade de ciências Médicas – Universidade Estadual de Campinas)

BRANCHINI, M.L.M. **Paciente em foco: Principais infecções fúngicas no paciente imunocomprometido**, n.02, parte 01, PlanMark, maio 2002a

BRANCHINI, M.L.M. **Paciente em foco: Infecções no paciente imunocomprometido**, n.03, PlanMark, junho 2002b

BRASIL, Agência Nacional de vigilância Sanitária – Projeto Sinais. Disponível em < www.anvisa.gov.br/servicosaude/sinais/index.htm > acessado em 13 maio 2005

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria nº2.616** de 12 de maio de 1998

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria nº930** de 1992

BURKE J.P. & RILEY D.K. Nosocomial urinary tract infections *In*: MAYHALL, C.G.; **Hospital Epidemiology and Infection Control**, Willians & Wilkins 1986.

BUTT, T.; AFZAL, R.K.; AHMAAD, R.N; SALMAN, M.; MAHMOOD, A.; ANWAR, M. Bloodstream infections in febrile neutropenic patients: bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility pattern. **J Ayub Med Coll Abbottabad.**; 16(1):18-22, 2004

CARLISLE, P.S.; GUCALP, R.; WIERNIK, P.H. Nosocomial Infections in neutropenic cancer patients. **Infect Control Hosp Epidemiol**;14:320-324, 1993

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Guidelines for prevention of catheter-associated urinary tract infections**. Disponível em < www.cdc.gov/ncidod/hip/guide/urittract.htm > Acesso em 13 ago. 2002

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. **MMWR**, 51, No. RR-10, Aug 2002

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia. **MMWR**, 53 (RR03), Mar 2004

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. **Am J Infect Control**; 32:470-85. 2004a

CHEN, C.Y.; TANG, J.L.; HSUEH, P.R.; YAO, M.; HUANG, S.Y.; CHEN, Y.C.; *et al.* Trends and antimicrobial resistance of pathogens causing bloodstream infections among febrile neutropenic adults with hematological malignancy. **J Formos Med Assoc**; 103(7):526-32, 2004

COLLIN, B.A.; LEATHER, H.L.; WINGARD, J.R.; RAMPHAL, R. Evolution, incidence and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. **Clin Infect Dis**; 33:947-53, 2001

COUTINHO & COUTINHO Leucocitoses e leucopenias: alterações morfológicas e funcionais dos leucócitos. *In*: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. – **Hematologia: Fundamentos e prática**. São Paulo, editora Atheneu, 2001. p. 87-95

CRAWFORD, J.; DALE, D.C.; LYMAN, G.H.; Chemotherapy – induced neutropenia: risks, consequences and new directions for its management. **Cancer**. 15;100(2): 228-37, 2004

DANTAS, S.R.P.E. **Estudo da colonização por bactérias multi droga resistentes em secreções respiratórias e tipagem molecular de cepas de *Acinetobacter baumannii* isoladas em pacientes assistidos no pronto socorro do Hospital de Clínicas – UNICAMP**. Campinas, 2000 (Tese - Mestrado - Universidade Estadual de Campinas – Faculdade de ciências Médicas)

DE PAUW, B.E.; MEUNIER, F. The challenge of invasive fungal infection. **Chemotherapy**; 45 (supl 1):1-14, 1999

DIGIOVINE, B.; CHENOWETH, C.; WATTS, C.; HIGGINS, M. The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the intensive care unit. **Am J Respir Crit Care Med**; 160:976-981, 1999

EHNI, W.F.; RELLER, L.B.; ELLISON, R.T. Bacteremia in granulocytopenic patients in a tertiary-care general hospital. **Reviews of Infectious Diseases**;13:613-19, 1991

EMORI, T.G.; CULVER, D.H.; HORAN, T.C. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS): description of surveillance methods. **Am J Infect Control**. 19:19-35, 1991

ENGELHART, S.; GLASMACHER, A.; EXNER, M.; KRAMER, M.H. Surveillance for nosocomial infections and fever of unknown origin among adult hematology-oncology patients **Infect Control Hosp Epidemiol** 23(5):244-8, 2002

EUROPEAN GROUP FOR BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION (EBMT). **Definitions of infectious Diseases and Complications after Stem Cell Transplant**, EBMT. 2001

FERNANDES, A.T. O desafio da infecção hospitalar: a tecnologia invade um sistema em desequilíbrio. *In*: FERNANDES, A.T.; FERNANDES, M.O.V.; RIBEIRO FILHO, N. **Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde**. São paulo, Atheneu, 2000b, p.129-160

FERNANDES, A.T.; RIBEIRO FILHO, N. Acelulares *In*: FERNANDES, A.T.; FERNANDES, M.O.V.; RIBEIRO FILHO, N. **Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde**. São Paulo, Atheneu, 2000, p.1535-49

FERNANDES, A.T. As bases do hospital contemporâneo: a enfermagem, os caçadores de micróbios e o controle de infecção. *In*: FERNANDES, A.T.; FERNANDES, M.O.V.;

RIBEIRO FILHO, N. **Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde**. São Paulo, Atheneu, 2000a, p.91-128

FLUCKIIGER, U.; ZIMMERLI, W.; SAX, H.; FREI, R.; WIDMER, A.F. Clinical impact of an infectious diseases service on the management of bloodstream infection. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**; 29:493-500, 2000

FONSECA, M.R.C.C. **Adequação do uso de antimicrobianos e os fatores de risco para infecção hospitalar no Hospital das Clínicas da UNICAMP**. Campinas 2002 (Tese – Doutorado- Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas)

FONSECA, S.M.; ALMEIDA, E.P.M.; MASSUNAGA, V.M. Protocolo de intervenções de enfermagem frente às reações adversas aos quimioterápicos antineoplásicos. *In*: FONSECA, S.M.; MACHADO, R.C.L.; PAIVA, D.R.S.; ALMEIDA, E.P.M.; MASSUNAGA, V.M.; ROTEJA JUNIOR, W.; KOIKE, C.T.; TADOKORO, H. **Manual de quimioterapia anti-neoplásica** – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina, Rio de Janeiro, Reichman & Affonso, 2000, p.33-4

FONSECA, S.M.; MACHADO, R.C.L.; PAIVA, D.R.S.; ALMEIDA, E.P.M.; MASSUNAGA, V.M.; ROTEJA, JUNIOR W.; *et al.* **Manual de quimioterapia antineoplásica**, Rio de Janeiro, ed. Reichmann & Affonso, 2000, p.33-34,99

GARCIA-CARBONERO, R.; MAYORDOMO, J.L.; TORNAMIRA, M.V.; LOPEZ-BREA, M.; RUEDA, A.; GUILLEM, V.; *et al.* Granulocyte colony-stimulation factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. **Journal the National Cancer Institute**; 93:31-38, 2001

GARNER, J.S.; JARVIS, W.R.; EMORI, T.G.; HORAN, T.C.; HUGHES, J.M. CDC definitions for nosocomial infections. **Am J Infect Control**; 16:128-40, 1988

GARROUSTE-ORGEAS, M.; CHEVRET, S.; MAINARD, J.L.; TIMSIT, J.L.; MISSET B.; CARLET, J. A one-year prospective study of nosocomial bacteraemia in ICU and non-ICU patients and its impact on patient outcome. **J Hosp Infect**; 44:206-213, 2000

GAYNES, R.P.; HORAN, T.C. Surveillance of Nosocomial Infections *In*: MAYHALL, C.G. **Hospital Epidemiology and Infection Control**, Wilians e Wilkins, 1996, p.1017-31

GENCER, S.; SALPECI, T.; OZER, S. Evaluation of infections etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients. **J Infect.**; 47(1):65-72, 2003

GONZALES-BARCA, E.; CARRATALÀ, J.; MYKIETIUK, A. Predisposing factors and outcome of Staphylococcus aureus bacteremia in neutropenic patients with cancer. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**; 20:1179, 2001

GONZALES-BARCA, E.; FERNANDES SEVILLA, A.; CARRATALÀ, J.; GRANENA, A.; GUDIOL, F. Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**; 15:291-6, 1996

HANN, I.; VISCOLI, C.; PAESMANS, M.; GAYA, H.; GLAUSER, M. A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: results from four EORTC studies. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). **Br J Haematol**; 99:580-8, 1997

HEILBERG I.P., SCHOR N. Infecção do trato urinário *In*: AZJEN H., SCHOR N. **Guia de Nefrologia**, Universidade Federal de São Paulo. ed. Manole, 2002, p.119-36

HUGHES W.T., WILIANS B.G., FLYNN P.M. Nosocomial Infection in Patients with Neoplastic Diseases. *In*: MAYHALL, C.G **Hospital Epidemiology and infection Control**. Wilians e Wilkins, 1996, p.618-31.

HUGHES, W.T.; ARMSTRONG, D.; BODEY, G.P. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. **Clin Infect Dis**; 25: 551-73, 1997

HUGHES, W.T.; ARMSTRONG, D.; BODEY, G.P.; BOW, E.J.; BROWN, A.E.; CALANDRA, T.; *et al.* Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. **Clin Infect Dis**; 34:730-51, 2002

IMMUNOCOMPROMISED HOST SOCIETY. The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. **JID**; 161:397-401, 1990

ISENBERG, H.D.; TUCCI, V.; SINGER, C.; WEINSTEIN, G.S.; TYRAS, D.H. Single source outbreak of *Candida tropicalis* complicating coronary bypass surgery. **J Clin Microbiol**. 27:2426-8, 1989

JARVIS, W.R.; COOKSON, S.T.; ROBLES, M.B. Prevention of nosocomial bloodstream infections: a national and international priority. **Infect Control Hosp Epidemiol**; 17:272-275, 1996

KLASTERSKY, J. Current attitudes for therapy for febrile neutropenia with consideration to cost-effectiveness. **Curr Opin Oncol**; 10:284-8, 1998

KLASTERSKY, J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. **Clin Infect Dis**. 15;39 Suppl 1:S32-7, 2004

KOMSHIAN, S.V.; UWAYDAH, A.K.; SOBEL, J.D.; CRANE, L.R. Fungemia caused by *Candida* species and *Torulopsis glabrata* in the hospitalized patient: frequency, characteristics, and evaluation of factors influencing outcome. **Rev Infect Dis**. 11:379-90, 1989

KRUPOVA, I.; KAISEROVA, E.; FOLTINOVA, A. Bacteremia and fungemia in pediatric versus adult cancer patients after chemotherapy: comparison of etiology, risk factors and outcome. **J Chemother**; 10:236-242, 1998

LACAZ, C.A.; PORTO, E.; MARTINS, J.E.C. **Micologia Médica**. Sarvier, São Paulo, 1991, p.216-24, 421-30, 435-42

LACERDA, R.A. O significado político-social das infecções hospitalares e seu controle para saúde coletiva. *In*: FENANDES, A.T.; FERNANDES, M.OV.; RIBEIRO FILHO, N. **Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde**. São Paulo, Atheneu, 2000, p.1618-1632

LARSEN, R.A. Nosocomial Infections. *In*: HOEPRICH, P. D. & JORDAN, M.C. **Infections Diseases: A modern treatment of infectious process**. 4^a ed. Philadelphia, J. B. Lippincott Company, 1996 p.35-40

LEÓN-ROSALES, S.P.; MOLINAR-RAMOS, F.; DOMINGUEZ-CHERIT, G.; RANGEL-FRUSTO, S.; VALQUEZ-RAMOS, V.G. Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: a multicenter study. **Crit Care Med**, 28(5): 1316-1321, 2001

LYYTÄINEN, O.; LUNIO, J.; SARKKINEN, H. Nosocomial bloodstream infections in Finnish hospitals during 1999-2002. **Clin infect Dis**; 29:60-66, 1999

McCANN S.; BYRNE, J.L.; ROVIRA, M.; SHAW, P.; RIBAUD, P.; SICA, S.; *et al.* Outbreaks of infectious diseases in stem cell transplant units: a silent cause of death for patients and transplant programmes. **Bone Marrow Transplantation**, 33:519-29, 2004

MERMEL, A.L.; FARR, B.M.; SHERERTZ, R.J., RAAD, I.I.; GRADY, N.O.; HARRIS, J.S.; CRAVEN, D.E. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. **Clin Infect Dis**, 32:1249-72, 2001

MURRAY, P.R.; BARON, E.J.; PFALLER, M.A.; TENOVER, F.C.; YOLKEN, R.H..
Manual of Clinical Microbiology. Washington: ASM PRESS, 1995, p.1773

NATIONAL CANCER INSTITUTE CANCER THERAPY EVALUATION TEAM.
Common toxicity criteria manual: Common toxicity criteria version 2.0 Disponível em:
http://ctep.cancer.gov/forms/CTCManual_v4_10-4-99.pdf Acesso: Maio 2004

NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTION SURVEILLANCE (NNIS) SYSTEM. National
Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) System report: data summary from January 1992-
April 2000. **Am J Infect Control**; 28:429-48, 2000

NUCCI, M. Infecções no paciente com neoplasias hematológicas: diagnóstico, tratamento e
prevenção. In: ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. **Hematologia, fundamentos
e prática**. São Paulo, editora Atheneu, 2001. p. 424

NUCCI, M. Terapêutica suporte das aplasias e mielodisplasias: infecções. **Série de
Monografias da Escola Brasileira de Hematologia**, vol.7. p.91 a 97, 2000

NUCCI, M.; ANAISSE, E.J.; QUEIROZ-TELLES, F.; MARTINS, C.A.; TRABASSO, P.;
SOUZA, M.D.; *et al.* Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignances and
Fusarium infection. **Cancer**, 98:315-19, 2003

NUCCI, M.; COLOMBO, A.L. Emergence of resistant *Candida* in neutropenic patients.
Braz J Infect Dis.; 6(3):124-8, 2002a

NUCCI, M.; COLOMBO, A.L. Risk factors for breakthrough candidemia. **Eur J Clin
Microbiol Infect Dis.**; 21(3):209-11, 2002b

NUCCI, M.; MARR A.K., QUEIROZ-TELLES, F.; MARTINS, C.A.; TRABASSO, P.; COSTA, S.; *et al.* Fusarium infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. **Clinical Infectious Diseases**; 38:1237-42, 2004

NUCCI, M.; PULCHERI, W.; SPECTOR, N.; BUENO, A.P.; BACHA, P.C.; CAIUBY, M.J., *et al.* Fungal infections in neutropenic patients. A 8-year prospective study. **Rev Inst Med Trop São Paulo.**; 37(5):397-406, 1995

NUCCI, M.; SPECTOR, N.; BUENO, A.P.; SOLZA, C.; PERECMANIS, T.; BACHA P.C.; PULCHERI, W. Risk factors and attributable mortality associated with superinfections in neutropenic patients with cancer. **Clin Infect Dis.**; 24(4): 575-9, 1997

OFFIDANI, M.; CORVATTA, L.; MALERBA, L.; MARCONI, M.; LEONI P. Infectious Complications in adult Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Experience at one single center. **Leukemia & Lymphoma**; 45(8):1617-21, 2004

OLIVEIRA, T. C.; BRANCHINI, M. L. M. – Infection Control in a Brazilian regional multihospital system. **Am J Infect Control**, 27 (3):262-269,1999

PADOVEZE, M.C.; TRABASSO, P.; BRANCHINI, M.L.M.. Nosocomial infections among HIV-positive and HIV-negative patients in a Brazilian infectious diseases unit. **Am J Infect Control**, 30:346-50, 2002

PAESMANS M. Risk factors assesment in febrile neutropenia. **Inter J Antimicrob Agents.**;16:107-17, 2000

PANNUTI, C.S.; GRINBAUM, R.S. An overview of nosocomial infection control in Brazil. **Infect Control Hosp Epidemiol**, 16(3):170-4, 1995

PARVEZ, T. Fungal infection in neutropenic patients. **J Coll Physicians Surg Pk.**; 13(11):669-73, 2003

PASQUINI, R. Fundamentos e biologia do transplante de células hematopoiéticas. *In*: ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. **Hematologia, fundamentos e prática**. São Paulo, editora Atheneu, 2001. p. 920-1

PFALLER, M.A. Nosocomial candidiasis. Emerging species, reservoirs and modes of transmission. **Clin Infect Dis** 22S:89-94, 1996

PFALLER, M.A. Epidemiology of nosocomial candidiasis. The importance of molecular typing. **Braz J Infect Dis** 4:161-7, 2000

PITTET, D.; LI, N.; WOOLSON, R.F.; WENZEL, R.P. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: a 6-year validated , population-based model. **Clin Infect Dis**; 24:1068-78, 1997

PITTET, D.; TARARA, D.; WENZEL, R.P. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. **JAMA**; 271:1598-601, 1994

PITTET, D.; WENZEL, R.P. Nosocomial bloodstream infections: secular trends in rates, mortality and contribution to total hospital deaths. **Arch Intern Med**; 155:1177-84, 1995

POYART, C.; MORAND, P.; BUZYN, A. Étiologie des infections bactériennes chez les patients neutropéniques fébriles. **Presse Med**;33:460-6, 2004

RAMALHO, M.O.; VICENTINI A. Infecção de cabeça e pescoço *In*: FERNANDES, A.T.; FERNANDES, M.O.V.; RIBEIRO FILHO, N. **Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde**. São Paulo, Atheneu, 2000, cap. 33, p.720-33

RAMPHAL, R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. **Clin Infect Dis.** 15;39 Suppl 1:S25-31, 2004

RAYMOND, J.; AUJARD, Y. The European Study Group. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. **Infect Control Hosp Epidemiol**; 21:260-3, 2000

RIBEIRO FILHO, N.; LOPES, H.V.; GRINBAUM, R.S. Uso profilático de antibióticos em Clínica e cirurgia. *In*: FERNANDES, A.T.; FERNANDES, M.O.V.; RIBEIRO FILHO, N. **Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde**. São paulo, Atheneu, 2000, p.309-29

RÓKUSZ, L. Infections of febrile neutropenic patients in malignant hematological diseases **Mil Med**, 168(5):355-9, 2003

ROSELO-URGELL, J.; VAQUE-RAFARD, J.; HERMOSILLA-PEREZ, E.; ALLEPUZ-PALAU, A.; EPINE Group. An approach to the study of potentially preventable nosocomial infections. **Infect Control Hosp Epidemiol**.; 25(1):41-6, 2004

ROSENTHAL, V.D.; GUZMAN S., CRNICH C. Device-associated nosocomial infection rates in intensive care units of Argentina. **Infect Control Hosp Epidemiol**.; 25(3):251-5, 2004

ROSSI, C.; LASTERSKY, J. Initial empirical antibiotic therapy for neutropenic fever: analysis of the causes of death. **Support Care Cancer**; 4:207-12, 1996

RUBIO, M.; PALAU, L.; VIVAS, J.R. Predominance of Gram-positive microorganisms as a cause of septicemia in patients with hematological malignancies. **Infect Control Hosp Epidemiol**; 10:101-4, 1994

SALOMÃO, R.; CASTELO FILHO, A.; PIGNATARI, A.C.C.; WEY, S.B. – Nosocomial and community acquired bacteremia: variables associated with outcomes. **Rev Paul Med**, 111 (6): 456-461, 1993

SÃO PAULO, Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE)- “Prof. Alexandre Vranjac” **Planilhas para envio de dados de IH de instituições do Estado de São Paulo**. Disponível em < [http:// www.cve.saude.sp.gov.br/html/ih/ih_sve.html](http://www.cve.saude.sp.gov.br/html/ih/ih_sve.html).> Acesso em 08 mar. 2005

SCHIMPF, S.C. Infections in the Cancer Patient – Diagnosis, Prevention and treatment *In: MANDELL, G.L.; BENNETT, J.E.; DOLIN, R. Principles and Practice of Infectious Diseases.*: Churchill Livingstone, 1995 p. 2666-8

SERODY, I.S. Fever in immunocompromised patients. **Engl J Med**; 342:217-9, 2000

SPANIK, S.; KUKUCKOVA, E.; PICHNA, P. Analysis of 553 episodes of monomicrobial bacteraemia in cancer patients: any association between risk factors and outcome to particular pathogen? **Support Care Cancer**; 5:330-3, 1997

STARLING, C.E.F.; COUTO, B.R.G.M., PINHEIRO, S.M.C. Applying the centers for disease control and prevention and nosocomial surveillance system methods in Brazilian hospitals. **Am J Infect Control**, 25 (4): 303-311, 1997

TOKARS, J.I.; RICHARDS, C.; ANDRUS, M.; KLEVENS, M.; CURTIS, A. ; HORAN, T.; JERNIGAN, J.; CARDO, D. The changing face of surveillance for health care-associated infections. **Clin Infect Dis**, 39:1347-52, 2004

TURLURE, P.; DURAND-ZALESKI I. Approche organisationnelle et économique en France du traitement ambulatoire des neutropénies fébriles. **Presse Med**;33:338-42, 2004

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS – Hospital de Clínicas. Dados estatísticos. Disponível em < <http://www.hc.unicamp.br/servicos/estatistica/index.html> > Acessado em 03 mar de 2005

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS, Hemocentro. Informações gerais. Disponível em < http://www.cgu.unicamp.br/pei/planejamento/Planes_HEMOCENTRO.pdf > Acessado em 03 mar 2005

UPTON, A.; FORD-JONES E.L. Nosocomial infections in the pediatric patients: an update. **Am J Infect Control**; 18:176-93, 1990

URABE, A. Clinical features of the neutropenic host: Definitions and initial evaluation. **Clin Infect Dis**;39:S53-5, 2004

URREA, M.; RIVES, S.; CRUZ, O.; NAVARRO, A.; GARCIA, J.J.; ESTELLA, J. Nosocomial infections among pediatric hematology/oncology patients: Results of a prospective incidence study. **Am J Infect Control**; 32(4):205-8, 2004

VAN BURIK, J.H.; LEISERING, W.; MYERSON, D. The effect of prophylactic fluconazole on the clinical spectrum of fungal diseases in bone marrow transplant recipients with special attention to hepatic candidiasis. An autopsy study of 355 patients. **Medicine (Baltimore)**;77:246-54, 1998

VELASCO, E.; THULER, L.C.S.; MARTINS, C.A.S.M.; DIAS, L.M.C.; GONÇALVES, V.M.S.C. Prognostic factors in adult cancer patients with a bloodstream infections. **Clin Microbiol Infect**;3 (Suppl 2):S328, 1997

VELASCO, E; BYINGTON, R; MARTINS, C.S.A.; SCIRMER, M.; DIAS, L.C.M.; GONÇALVES, V.M.S.C. Bloodstream infection surveillance in a cancer centre: a prospective look at clinical microbiology aspects **Clin Microbiol Infect**, 10(6):542-8, 2004

VENDITTI, M.; FALCONE, M.; MICOZZI, A.; CARFAGNA, P.; TAGLIETTI, F.; SERRA, P.F.; MARTINO, P. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with hematologic malignancies: a retrospective case-control study. **Journal of hematology** 88(8):923-30, 2003

WANKE, B.; LAZÉRA, M.S.; NUCCI, M. Fungal infections in the immunocompromised host. **Mem Inst Oswaldo Cruz**; 95 (Supl 1):153-8, 2000

WARREN, D.K.; ZACK, J.E.; ELWARD, A.M.; COX, M.J.; FRASER, V.J. Nosocomial primary bloodstream infections in intensive care unit patients in a non teaching community medical center: a 21-month prospective study. **Clin Infect Dis**; 33:1329-55, 2001

WEEMS, J.J. JR. *Candida parapsilosis*: epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations, and antimicrobial susceptibility. **Clin Infect Dis** 14:756-6, 1992

WEINSTEIN, M.P.; TOWNS M.L.; QUARTEY, S.M. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology and outcome of bacteremia and fungemia in adults. **Clin Infect Dis**; 24:584-602, 1997

WENZEL, R.P.; NETTLEMAN, M. D. Principles of Applied Epidemiology for infection control. In: MAYHALL, C.G. **Hospital Epidemiology and Infection Control**. Baltimore, Williams and Wilkins, 1996. p.73-79

WEY, S.B. Imunocomprometidos e AIDS/SIDA In: RODRIGUES, E.A. **Infecção Hospitalar – Prevenção Controle**, São Paulo: Savier, 1997. p. 280-9

WINSTON, D.J. Infections in Bone Marrow Transplant Recipients In: MANDELL, G.L.; BENNETT, J.E., DOLIN, R **Principles and Practice of Infectious Diseases**. Churchill Livingstone, 1995, p. 2717-2722

WISPLINGHOFF, H.; REINERT, R.R.; CORNELY, O.; SEIFERT, H. Molecular relationships and antimicrobial susceptibilities of viridans group streptococci isolate from blood of neutropenic cancer patients. **J Clin Microbiol**; 37:1876-80, 1999

WISPLINGHOFF, H.; SEIFERT, H.; WENZEL, R.P.; EDMOND, M.B. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. **Clin Infect Dis**; 36:1103-10, 2003a

WISPLINGHOFF, H.; CORNELY, A.O.; MOSER, S.; BETHE, U.; STÜTZER, H.; SALZBERGER, B.; FÄTKENHEUER, G.; SEIFERT, H. Outcomes of nosocomial bloodstream infections in adult neutropenic patients: a prospective cohort and matched case control study. **Infect Control hosp Epidemiol** 24(12):905-11, 2003

WISPLINGHOFF, H.; SEIFERT, H.; WENZEL, R.P.; EDMOND, M.B. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in U.S. hospitals. **Clin Infect Dis**; 36:1103-10, 2003b

ZIHLIF, M.; KHANCHANDANI, G.; AHMED, H.P.; SOUBANI, A.O. Surgical lung biopsy in patients with hematological malignancy or hematopoietic stem cell transplantation and unexplained pylmonary infiltrates: improved outcome with specific diagnosis. **Am J Hematol**. 78 (2):94-99, 2005

ANEXOS

INFECÇÃO DO SÍTIO CIRÚRGICO - FC

■ Incisional superficial

Infecção dentro de 30 dias após o ato operatório e ...
envolve somente pele ou tecido celular sub-cutâneo da incisão e...
pelo menos um dos seguintes:

1. Drenagem purulenta da incisão superficial; ou
2. Isolamento de microrganismos em cultura de fluidos ou tecidos obtidos de modo asséptico da incisão superficial; ou
3. Pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas: dor, edema, calor ou rubor e a incisão superficial é deliberadamente aberta pelo cirurgião ainda que a cultura da secreção seja negativa.

O seguinte não é relacionado como infecção incisional superficial:

- a) Abscesso do ponto: inflamação mínima ou drenagem confinada aos pontos de penetração da sutura;
- b) Infecção de episiotomia ou de circuncisão do neonato;
- c) Queimaduras infectadas;
- d) Infecção incisional que se estende aos planos da fáscia e músculos

■ Incisional profunda

Infecção ocorre dentro de 30 dias após o ato cirúrgico se não for deixado implante local ou dentro de 1 ano se for deixado implante local e a infecção aparenta estar relacionada com o ato operatório e...
Infecção envolve tecidos moles profundos (planos musculares/fáscia) da incisão e...

Pelo menos um dos seguintes:

1. Drenagem purulenta da incisão profunda não de órgão/espaco componente do sítio cirúrgico; ou
2. Deiscência espontânea de incisão profunda ou esta é deliberadamente aberta pelo cirurgião quando o paciente apresenta pelo menos 1 dos seguintes: febre > 38°C, dor localizada (ou aumento da sensibilidade), AINDA QUE a cultura da incisão seja negativa; ou
3. Abscesso ou outra evidência de infecção envolvendo a incisão profunda é encontrado no exame direto, durante reoperação ou por exame radiológico ou histopatológico; ou
4. Diagnóstico de infecção incisional profunda pelo cirurgião ou médico-assistente.

■ Infecção de órgão/espaco

Infecção ocorre dentro de 30 dias após ato operatório se não há colocação de implante ou dentro de 1 ANO se há colocação de implante e a infecção aparenta estar relacionada com o ato operatório; ou...

Infecção envolve qualquer parte da anatomia outra que a incisão aberta ou manipulada durante o ato operatório; e...

Pelo menos um dos seguintes:

1. Drenagem purulenta de um dreno que esteja colocado dentro de órgão/espaco;
2. Organismos isolados de fluidos ou tecidos obtidos de modo asséptico do órgão/espaco;
3. Abscesso ou outra evidência de infecção envolvendo o órgão/espaco no exame clínico, durante reoperação ou exame histopatológico ou radiológico;

4. Diagnóstico de uma infecção de órgão/espaco pelo cirurgião ou médico-assistente.

Quando diagnosticada uma infecção de órgão/espaco, é necessário indicar o local específico da infecção.

■ quando a infecção envolve mais que um sítio específico

Infecção que envolve AMBOS sítios incisionais, superficial e profundo é classificada como incisional profunda.

Infecção de órgão/espaco que drena através da incisão é classificada como incisional profunda.

INFECÇÃO DA CORRENTE SANGUÍNEA

Inclui: infecção sanguínea confirmada laboratorialmente e sépsis .

■ Infecção sanguínea confirmada laboratorialmente

Definida por um dos seguintes critérios:

1. Microrganismo isolado em hemocultura e não está relacionada com infecção em outro local(*): ou...

2. Um dos seguintes critérios : febre ($> 38^{\circ}\text{C}$), tremores, hipotensão e pelo menos um dos seguintes:

a) Contaminante da pele (*Bacillus* sp, *Propionibacterium* sp, *Staphylococcus* coagulase negativa ou *Micrococcus*) isolado em 2 hemoculturas colhidas em ocasiões diferentes e o microrganismo não está relacionado com infecção em outro local (nesse caso considera-se como bacteremia secundária ao processo infeccioso primário).

b) Contaminante comum de pele isolado de hemocultura em pacientes com acesso intravascular e o médico institui terapêutica apropriada.

c) Teste para antígeno positivo no sangue e o microrganismo não está relacionado a infecção em outro sítio, ou...

1. Pacientes até 12 meses de idade com um dos seguintes: febre ($> 38^{\circ}\text{C}$), hipotermia ($< 37^{\circ}\text{C}$), apnéia ou bradicardia e pelo menos um dos seguintes:

a) Contaminante comum de pele isolado em 2 hemoculturas colhidas em 2 ocasiões distintas e o microrganismo não está relacionado a infecção em outro local.

b) Contaminante comum de pele isolado em hemocultura de paciente, com acesso intravascular e o médico institui antibioticoterapia apropriada.

c) Teste para antígeno positivo no sangue e o patógeno não está relacionado com infecção em outro local.

■ Sépsis

Definida por um dos seguintes critérios:

1. Um dos seguintes sinais clínicos ou sintomas sem outra causa reconhecida: febre, hipotensão (PA sistólica $< 90\text{ mm Hg}$), oligúria (debito urinário $< 20\text{ml/h}$) e pelo menos um dos seguintes:

a) Hemocultura não realizada ou negativa ou nenhum antígeno detectado no sangue.

b) Nenhuma infecção aparente em outro local.

c) Médico institui terapêutica antimicrobiana para sépsis; ou....

2. Hemocultura positiva e critérios clínicos, mesmo em presença de infecção em outro local quando um microrganismo isolado de hemocultura é compatível com uma determinada infecção hospitalar em outro sítio, a infecção sanguínea é classificada como secundária. Exceção é a infecção associada com acesso intravascular, a qual é classificada como primária mesmo que sinais de infecção estejam presentes no local do acesso; ou...

3. Pacientes até 12 meses de idade com um dos seguintes sinais clínicos ou sintomas, sem outra causa reconhecida: febre ($> 38^{\circ}\text{C}$), hipotermia ($< 37^{\circ}\text{C}$), apnéia ou bradicardia e todos os seguintes:
- a) Hemocultura não realizada ou negativa ou nenhum antígeno detectado no sangue.
 - b) Nenhuma infecção aparente em outro local.
 - c) Médico institui terapia antimicrobiana.

INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO

■ **Pneumonia**

É definida separadamente de outras infecções do trato respiratório baixo. O critério para pneumonia envolve combinação de evidência de infecção clínica, radiológica e laboratorial. Radiografias seriadas podem ser mais úteis que uma única radiografia. A Pneumonia é diagnosticada por um dos seguintes critérios:

1. Estertores ou submacicez e um dos seguintes:
 - a) Início de escarro purulento ou alteração no escarro.
 - b) Microrganismo isolado em hemocultura.
 - c) Isolamento de patógeno em material obtido por aspiração transtraqueal, lavagem brônquica ou biópsia; ou
2. RX de tórax mostra infiltrado novo ou progressivo, consolidação, cavitação ou efusão pleural e algum dos seguintes:
 - a) Início de escarro purulento ou alteração no escarro
 - b) Microrganismo isolado em hemocultura.
 - c) Isolamento de patógeno em material obtido por aspiração transtraqueal, lavagem brônquica ou biópsia.
 - d) Isolamento do vírus ou detecção de antígenos virais em secreção respiratória.
 - e) Título IgM ou aumento de 4 vezes o título IgG em amostra sanguínea.
 - f) Evidência histopatológica de pneumonia; ou
3. Paciente de até 12 meses de idade com dois dos seguintes: apnéia taquipnéia, bradicardia, sibilos, roncos ou tosse e algum dos seguintes:
 - a) Aumento de secreção respiratória .
 - b) Início de escarro purulento ou alteração no escarro.
 - c) Microrganismo isolado em hemocultura.
 - d) Isolamento de patógeno em material obtido por aspiração transtraqueal, lavagem brônquica ou biópsia.
 - e) Isolamento do vírus ou detecção de antígenos virais em secreção respiratória.
 - f) Título IgM ou aumento de 4 vezes o título IgG em amostra sanguínea.
 - g) Evidência histopatológica de pneumonia; ou
4. Paciente de até 12 meses de idade com RX de tórax com infiltrado novo ou progressivo, cavitação, consolidação ou efusão pleural e algum dos seguintes:
 - a) Aumento de secreção respiratória .
 - b) Início de escarro purulento ou alteração no escarro.
 - c) Microrganismo isolado em hemocultura.
 - d) Isolamento de patógeno em material obtido por aspiração transtraqueal, lavagem brônquica ou biópsia.
 - e) Isolamento do vírus ou detecção de antígenos virais em secreção respiratória.
 - f) Título IgM ou aumento de 4 vezes título IgG em amostra sanguínea.
 - g) Evidência histopatológica de pneumonia.

■ **Infecção respiratória alta** - (faringite, laringite, epiglote)

É diagnosticada por um dos seguintes critérios:

1. Dois dos seguintes: febre, hiperemia da faringe, dor de garganta, tosse, rouquidão ou exsudato purulento na orofaringe e algum dos seguintes:

- a) Microrganismo isolado do local.
- b) Microrganismo isolado em hemocultura.
- c) Teste para antígeno positivo (sangue ou secreção respiratória).
- d) Título IgM (único) ou aumento de 4 vezes o título IgG.
- e) Diagnóstico médico; ou

2. Abscesso visto ao exame direto, durante cirurgia ou por exame histopatológico; ou

2. Paciente de até 12 meses de idade com dois dos seguintes: febre, hipotermia, apnéia, bradicardia, secreção nasal, exsudato purulento na garganta, e pelo menos um dos seguintes:

- a) Microrganismo isolado no local.
- b) Microrganismo isolado em hemocultura.
- c) Teste para antígeno positivo (sangue ou secreção respiratória).
- d) Título IgM (único) ou aumento 4 vezes o título IgG.
- e) Diagnóstico médico.

■ **Infecção respiratória baixa** - (excluindo Pneumonia)

Inclui infecções como bronquite, traqueobronquite, bronquiolite, traqueíte, sem evidência de pneumonia.

Pode ser diagnosticada por um dos seguintes critérios:

1. Paciente sem evidência clínica e radiológica de pneumonia e dois dos seguintes: febre, tosse, aparecimento ou aumento da produção de escarro, roncos, sibilos e qualquer um dos seguintes:

- a) Microrganismo isolado de cultura obtido por aspiração transtraqueal ou broncoscopia.
- b) Teste para antígeno positivo na secreção respiratória.

2. Paciente com até 12 meses de idade sem evidência clínica ou radiológica de pneumonia e tem dois dos seguintes, sem causa reconhecida: febre, tosse, aparecimento ou aumento da produção de escarro, roncos, sibilos, *distress* respiratório, apnéia ou bradicardia e algum dos seguintes:

- a) Microrganismo isolado de cultura obtida por aspiração transtraqueal ou broncoscopia.
- b) Teste para antígeno positivo na secreção respiratória.
- c) Título de IgM (único) ou aumento de 4 vezes para IgG no sangue.

■ **Outras infecções respiratórias baixas** – (abscesso pulmonar, empiema, tuberculose)

Um dos seguintes critérios:

1. Microrganismo isolado em secreções ou de cultura de tecido pulmonar ou líquidos, incluindo líquido pleural; ou

2. Abscesso pulmonar ou empiema visto durante cirurgia ou por exame histopatológico; ou

3. Cavitação vista em RX.

■ **Sinusite** - Definida os seguintes critérios:

1. Microrganismo isolado de cultura de material obtido dos seios da face; ou

2. Um dos seguintes: febre, dor, hiperemia sobre os seios, cefaléia, exsudato purulento ou obstrução nasal e um dos seguintes:

- a) Transluminância positiva.
- b) Evidência radiológica de infecção.

INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO

Inclui infecção urinária sintomática, bacteriúria assintomática e outras infecções do trato urinário.

■ Infecção do trato urinário sintomática

Define-se com um dos seguintes critérios:

1. Um dos seguintes: febre, urgência miccional, aumento de frequência, disúria, dor suprapúbica e cultura urina $> 10^5$ colônias/ml com não mais de 2 espécies de microrganismos; ou
2. Dois dos seguintes: febre, urgência, aumento de frequência, disúria, dor suprapúbica e algum dos seguintes:
 - a) Teste positivo para esterase leucocitária e/ou nitrato.
 - b) Piúria (> 3 leucócitos/campo em urina recém-emitida).
 - c) Microrganismo visto em urina recém-emitida (Gram).
 - d) Duas culturas repetidas com o mesmo uropatógeno com $> 10^2$ colônias/ml (Gram negativos e *Staphylococcus saprophyticus*).
 - e) Urocultura com $< 10^5$ colônias/ml de uma única bactéria em paciente sendo tratado com antimicrobiano apropriado.
 - f) Diagnóstico médico.
 - g) Médico institui terapia antimicrobiana; ou
3. Pacientes até com 12 meses de idade que tenham um dos seguintes: febre, hipotermia, bradicardia, apnéia, disúria, letargia ou vômito e urocultura maior ou igual a 10^5 colônias/ml com não mais que duas espécies de microrganismos; ou
4. Pacientes com até 12 meses de idade que tenham um dos seguintes: febre, hipotermia, apnéia, bradicardia, disúria, letargia ou vômitos e um dos seguintes:
 - a) Teste para esterase leucocitária positivo.
 - b) Piúria.
 - c) Visualização de microrganismos na coloração com Gram em urina recém-emitida.
 - d) Duas uroculturas repetidas com o mesmo uropatógeno com $> 10^2$ bactérias/ml.
 - e) Urocultura com menor ou igual a 10^5 colônias/ml de um único uropatógeno em paciente sendo tratado com antimicrobiano apropriado.
 - f) Diagnóstico médico.
 - g) Médico institui terapia antimicrobiana.

■ Bacteriúria assintomática

Algum dos seguintes critérios:

1. Sondagem vesical 7 dias antes da cultura de urina e paciente sem febre, urgência, aumento da frequência, disúria ou dor suprapúbica e cultura de urina com contagem maior ou igual a 10^5 colônias/ml com não mais que duas espécies de microrganismos; ou
2. Não há cateter vesical presente antes de 7 dias de coleta da primeira de 2 uroculturas com $> 10^5$ colônias/ml, do mesmo microrganismo, com não mais que duas espécies de microrganismos e o paciente não tem qualquer sintoma urinário nem febre.

■ **Outras infecções do trato urinário** - (rim, ureter, bexiga, uretra, tecido retroperitoneal ou perinefrético) Podem ser encontradas com um dos seguintes critérios:

1. Microrganismo isolado de cultura de líquidos outros que não urina ou tecido do local afetado; ou
2. Abscesso ou outra evidência de infecção vista em exame direto, durante cirurgia ou por exame

Histopatológico; ou

3. Dois dos seguintes: febre, dor localizada ou dor no local envolvido e alguns dos seguintes:
 - a) Drenagem de material purulento do local.
 - b) Microrganismo isolado em hemocultura.
 - c) Evidência radiológica de infecção (ecografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética).
 - d) Diagnóstico médico.
 - e) Médico institui terapia apropriada.
4. Paciente com menos de 1 ano de idade com um dos seguintes: febre, hipotermia, apnéia, bradicardia, letargia ou vômito e algum dos seguintes:
 - a) Drenagem purulenta do local.
 - b) Microrganismo isolado em hemocultura.
 - c) Evidência radiológica de infecção.
 - d) Diagnóstico médico.
 - e) Médico institui terapia apropriada.

INFECÇÃO ÓSTEO-ARTICULAR

Inclui osteomielite, artrite ou bursite e discite.

■ Osteomielite

Pode ser encontrados com um dos seguintes critérios:

1. Microrganismo isolado através de cultura de osso; ou
2. Evidências de osteomielite durante cirurgia ou por exame histopatológico; ou
3. Dois dos seguintes, sem outra causa reconhecida: febre, dor localizada, calor, aumento de volume ou drenagem no local e algum dos seguintes:
 - a) Microrganismo isolado de hemocultura.
 - b) Teste para antígeno positivo no sangue.
 - c) Evidência radiológica de infecção.

■ Artrite ou bursite

Um dos seguintes critérios:

1. Microrganismo isolado de cultura de líquido sinovial ou biópsia sinovial; ou
2. Evidência de artrite ou bursite vista durante cirurgia ou exame histopatológico; ou
3. Dois dos seguintes, sem outra causa reconhecida: dor articular, aumento de volume, calor, rubor, evidência de derrame ou limitação de movimento e algum dos seguintes:
 - a) Microrganismo visto no líquido sinovial (Gram) e citologia com predomínio de neutrófilos.
 - b) Teste para antígeno positivo no sangue, urina ou líquido sinovial.
 - c) Bioquímica e citologia do líquido sinovial compatível com infecção e não explicada por doença de base (reumatológica).
 - d) Evidência radiológica de infecção.

■ Discite (infecção do espaço vertebral)

Um dos seguintes critérios:

1. Microrganismo isolado de cultura de tecido local obtido por cirurgia ou aspiração por agulha; ou
2. Evidência de infecção no local visto durante cirurgia ou por exame histopatológico; ou
3. Febre sem outra causa ou dor no local e evidência radiológica de infecção; ou

4. Febre sem outra causa e dor no local envolvido e teste de antígeno positivo no sangue ou na urina.

INFECÇÃO NO SISTEMA CARDIO-VASCULAR

Infecção no sistema cardiovascular inclui infecção venosa, arterial, endocardite, miocardite ou pericardite e mediastinite. Mediastinite é agrupada no sistema CV porque, mais freqüentemente, ocorre após cirurgia cardíaca.

■ Infecção arterial ou venosa

Pode ser encontrada por um dos seguintes critérios:

1. Microrganismo isolado de cultura de artéria ou veia removidas durante cirurgias e hemocultura não realizada ou negativa; ou
2. Evidência de infecção no local vascular visto durante cirurgia ou por exame histopatológico; ou
3. Um dos seguintes: febre, dor, eritema ou calor no local vascular envolvido e um dos seguintes:
 - a) Mais de 15 colônias cultivadas na ponta do cateter por método semi quantitativo.
 - b) Hemocultura não realizada ou negativa; ou
4. Drenagem purulenta no local vascular envolvido e hemocultura não realizada ou negativa; ou
5. Paciente com menos de 1 ano de idade com um dos seguintes: febre, hipotermia, apnéia, bradicardia, letargia, dor, eritema ou calor no local vascular envolvido e um dos seguintes:
 - a) Mais de 15 colônias cultivadas na ponta do cateter por método semi quantitativo.
 - b) Hemocultura não realizada ou negativa.

■ Endocardite

Endocardite de válvulas naturais ou próteses, diagnosticada por um dos seguintes critérios:

1. Microrganismo isolado de cultura de válvula ou vegetações; ou
2. Dois dos seguintes, sem outra causa reconhecida: febre, aparecimento ou modificação de sopro, fenômenos embólicos, manifestações cutâneas (petéquias, nódulos subcutâneos dolorosos, hemorragias, ICC, anormalidades de condução) e o médico institui terapia apropriada e algum dos seguintes:
 - a) Microrganismo isolado em 2 hemoculturas.
 - b) Microrganismo visto (Gram) em coloração de válvula quando a cultura é negativa ou não realizada.
 - c) Vegetação valvar vista durante cirurgia ou autópsia.
 - d) Testes para antígeno positivo no sangue ou urina.
 - e) Evidência de novas vegetações vistas na ecocardiografia; ou
3. Pacientes com até 12 meses de idade com 2 ou mais dos seguintes, sem outra causa conhecida: febre, hipotermia, apnéia, bradicardia, aparecimento ou mudança de sopro, fenômenos embólicos, manifestações cutâneas, ICC, anormalidades de condução, e o médico institui terapia adequada e algum dos seguintes:
 - a) Microrganismo isolado em 2 hemoculturas.
 - b) Microrganismo na coloração Gram em tecido valvar quando a cultura é negativa ou não realizada.
 - c) Vegetações valvulares são vistas durante a cirurgia ou autópsia.
 - d) Teste para antígeno positivo no sangue ou urina.
 - e) Evidência de nova vegetação vista no ecocardiograma.

■ Miocardite ou Pericardite

Pode ser encontrada com um dos seguintes critérios:

1. Microrganismo isolado de cultura de tecido ou líquido pericárdico obtido por aspiração ou durante a cirurgia; ou
2. Dois dos seguintes, sem nenhuma outra causa: febre, dor torácica, pulso paradoxal, aumento da área cardíaca e algum dos seguintes:
 - a) Anormalidade ao ECG, consistente com pericardite ou miocardite.
 - b) Teste para antígeno positivo no sangue.
 - c) Evidências de miocardite ou pericardite no exame histopatológico do coração.
 - d) Aumento de 4 vezes o título de anticorpos IgG com ou sem isolamento de vírus na faringe ou fezes.
 - e) Derrame pericárdico identificado por ecocardiograma, tomografia computadorizada, angiografia ou outra evidência radiológica de infecção; ou
3. Paciente com até 12 meses de idade com 2 dos seguintes critérios, sem outra causa aparente: febre, hipotermia, apnéia, bradicardia, pulso paradoxal, aumento da área cardíaca e algum dos seguintes:
 - a) Teste para antígeno positivo no sangue.
 - b) Evidências de Miocardite ou Pericardite no exame histopatológico do coração.
 - c) Aumento de 4 vezes o título de anticorpos IgG com ou sem isolamento de vírus na faringe ou fezes.
 - d) Derrame pericárdico identificado por ecocardiograma, CT, angiografia ou outra evidência radiológica de infecção.

■ Mediastinite

Deve ser encontrada com um dos seguintes critérios:

1. Microrganismo isolado de cultura de tecido mediastinal ou líquido, obtido durante cirurgia ou por aspiração por agulha; ou
2. Evidência de mediastinite vista durante cirurgia ou por exame histopatológico; ou
- 4) Um dos seguinte: febre, dor torácica ou instabilidade esternal e um dos seguintes:
 - 4) Drenagem purulenta do mediastino.
 - b) Microrganismo isolado em hemocultura ou cultura de líquido mediastinal.
 - c) Alargamento do mediastino ao RX; ou
4. Paciente até 12 meses de idade com um dos seguintes: febre, hipotermia, apnéia, bradicardia ou instabilidade esternal e algum dos seguintes:
 - a) Drenagem purulenta do mediastino.
 - b) Microrganismo isolado em hemocultura ou cultura de líquido mediastinal.
 - c) Alargamento do mediastino ao RX.

INFECÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Inclui infecção intracraniana, meningite ou ventriculite e abscesso espinal sem meningite.

■ Infecção intracraniana

(abscesso cerebral, infecção subdural ou peridural e encefalite)

Definada por um dos seguintes critérios:

1. Microrganismo isolado de cultura de tecido cerebral ou dura-máter; ou

2. Abscesso ou evidência de infecção intracraniana vistos durante cirurgia ou por exame histopatológico; ou
3. Dois dos seguintes, sem outra causa reconhecida: cefaléia, febre, sinais de localização neurológica, variação no nível da consciência ou confusão e o médico institui antibioticoterapia apropriada e algum das seguintes:
 - a) Microrganismo visto no exame microscópico do cérebro ou do tecido de abscesso, obtido por aspiração ou biópsia, durante cirurgia ou necrópsia.
 - b) Teste para antígeno positivo no sangue ou urina.
 - c) Evidência radiológica de infecção.
 - d) Título de IgM ou aumento de IgG para o agente 4 vezes em amostra de sangue; ou
4. Paciente com menos de 1 ano de idade com dois dos seguintes, sem outra causa reconhecida: febre, hipotermia, apnéia, bradicardia, sinais de localização neurológica ou mudança no nível de consciência e o médico institui antibioticoterapia apropriada e algum dos seguintes:
 - a) Microrganismo visto no exame microscópico do cérebro ou do tecido de abscesso, obtido por aspiração ou biópsia, durante cirurgia ou necrópsia
 - b) Teste para antígeno positivo no sangue ou urina.
 - c) Evidência radiológica de infecção.
 - d) Título de IgM ou aumento de IgG para o agente 4 vezes em amostra de sangue.

■ Meningite ou ventriculite

Definadas por um dos seguintes critérios:

1. Microrganismo isolado de cultura de líquido; ou
2. Um dos seguintes, sem outra causa reconhecida: febre, cefaléia, rigidez de nuca e outros sinais meníngeos, alterações de nervos cranianos ou irritabilidade e médico institui terapia apropriada e um dos seguintes:
 - a) Aumento de glóbulos brancos, aumento de proteína e/ou, redução de glicose no líquido.
 - b) Microrganismo visto em coloração Gram no líquido.
 - c) Microrganismo isolado de hemocultura.
 - d) Teste para antígeno positivo no líquido, sangue ou urina.
 - e) Título IgM ou aumento de 4 vezes título IgG para o agente em amostras de sangue; ou
3. Paciente até 12 meses de idade com um dos seguintes, sem causa reconhecida: febre, hipotermia, irritabilidade, bradicardia, rigidez de nuca, sinais meníngeos ou alterações de nervos cranianos, e médico institui terapia antimicrobiana apropriada e um dos seguintes:
 - a) Aumento de glóbulos brancos, aumento de proteína e/ou redução de glicose no líquido.
 - b) Microrganismo visto em coloração Gram no líquido.
 - c) Microrganismo isolado de hemocultura.
 - d) Teste para antígeno positivo no líquido, sangue ou urina.
 - e) Título IgM ou aumento de 4 vezes título IgG para o agente em amostras de sangue.

■ Abscesso espinal sem meningite

Abscesso do espaço epidural ou subdural sem envolvimento de líquido ou estruturas ósseas adjacentes. Pode ser encontrado por um dos seguintes critérios:

1. Microrganismo isolado de cultura de abscesso do espaço epidural ou subdural; ou
2. Abscesso no espaço epi ou subdural visto durante cirurgia ou necrópsia ou por exame histopatológico; ou

3. Um dos seguintes sem outra causa reconhecida: febre, dor lombar, endurecimento local, radiculite, paraparesia ou paraplegia e médico institui terapia antimicrobiana apropriada e um dos seguintes:
 - a) Microrganismo isolado de hemocultura.
 - b) Evidência radiográfica de abscesso espinal.

INFECÇÃO DE OLHOS

As infecções oculares incluem as conjuntivites e outras infecções oculares.

■ Conjuntivites

Pode ser encontrada por um dos seguintes critérios:

1. Patógeno isolado em cultura de exsudato purulento obtido de conjuntiva ou tecido contíguo, como pálpebra, córnea e glândulas lacrimais; ou
2. Dor ou hiperemia da conjuntiva ou peri-ocular e algum dos seguintes:
 - a) Glóbulos brancos e microrganismo vistos em exsudato ou raspado conjuntival.
 - b) Exsudato purulento.
 - c) Teste para antígeno positivo no exsudato ou raspado conjuntival.
 - d) Células gigantes multinucleadas vistas no exame microscópico de exsudato ou raspado conjuntival.
 - e) Cultura para vírus positiva no exsudato.
 - f) Título de IgM ou aumento 4 vezes de título de IgG para determinado patógeno.

■ Outras infecções oculares que não conjuntivites

Encontradas com um dos critérios a seguir:

1. Microrganismo isolado em cultura da câmara anterior ou posterior ou humor vítreo, ou um dos seguintes:
 - a) Diagnóstico médico.
 - b) Testes para antígeno positivo no sangue.
 - c) Microrganismo isolado em hemocultura.

INFECÇÃO DE OUVIDOS

As infecções de ouvido incluem: otite externa, otite média, otite interna e mastoidite.

■ Otite externa

Pode ser reconhecida por um dos seguintes critérios:

1. Patógeno isolado em cultura de drenagem purulenta do conduto auditivo; ou
2. Um dos seguintes: febre, dor, hiperemia ou drenagem do conduto auditivo e microrganismos vistos no Gram de drenagem purulenta.

■ Otite média

Pode ser reconhecida por um dos seguintes critérios:

1. Microrganismo isolado de cultura de conteúdo do ouvido médio obtido por timpanocentese ou cirurgia; ou

2. Dois dos seguintes: febre, dor na membrana timpânica, inflamação, retração ou diminuição da mobilidade da membrana timpânica ou líquido atrás da membrana timpânica.

■ **Otite interna**

Pode ser reconhecida pelos seguintes critérios:

1. Microrganismo isolado em cultura de líquido do ouvido interno obtido por cirurgia; ou
2. Diagnóstico médico.

■ **Mastoidite**

Pode ser encontrada por um dos seguintes critérios:

1. Microrganismo isolado de cultura de material purulento de mastóide; ou
2. Dois dos seguintes, sem outra causa reconhecida: febre, dor, edema, eritema, cefaléia, paralisia facial e um dos seguintes:
 - a) Microrganismo visto em Gram de material purulento de mastóide.
 - b) Teste para antígeno positivo no sangue.

INFECÇÕES DE SISTEMA GASTRINTESTINAL

Compreende as infecções da cavidade oral, gastroenterites, hepatites, enterocolite necrotizante, infecções do trato gastrointestinal e as intra-abdominais não especificadas em outro local.

■ **Infecções da cavidade oral**

(boca, língua e bochechas)

Reconhecida por um dos seguintes critérios:

1. Microrganismo isolado de cultura de material purulento de tecidos da cavidade oral; ou
2. Abscesso ou outra evidência de infecção da cavidade oral em exame direto, durante cirurgia ou por exame histopatológico; ou
3. Um dos seguintes critérios: abscesso, ulceração ou placas esbranquiçadas em mucosa inflamada e um dos seguintes:
 - a) Microrganismo visto no Gram.
 - b) Coloração KOH positiva.
 - c) Esfregaço de mucosa com células gigantes multinucleadas.
 - d) Teste para antígeno positivo na secreção oral.
 - e) Título IgM ou aumento 4 vezes IgG em amostras de sangue.
 - f) Diagnóstico médico e tratamento com antifúngico tópico ou oral

■ **Gastroenterites**

Pode ser encontrado por um dos seguintes critérios:

1. Diarréia aguda (fezes líquidas por mais de 12 horas) com ou sem vômitos e febre não relacionada a causas não infecciosas (ex: testes diagnósticos, regimes terapêuticos, exacerbação de condições crônicas, *stress* psicológico); ou
2. Dois dos seguintes sem outra causa reconhecida: náusea, vômito, dor abdominal, cefaléia e algum dos seguintes:
 - a) Enteropatógeno isolado de coprocultura ou de swab perianal.
 - b) Enteropatógeno detectado por exame de rotina por eletromicroscopia.

- c) Enteropatógeno detectado por testes de antígeno ou anticorpo nas fezes.
- d) Evidências de enteropatógeno detectado por alteração citopatológica em cultura de tecido (toxina).
- e) Teste diagnóstico IgM ou 4 vezes aumento de IgG em amostras de sangue.

■ Hepatite

Diagnosticada pelos seguintes critérios:

1. Dois dos seguintes, sem outra causa reconhecida: febre, anorexia, náusea, vômito, dor abdominal, icterícia ou história de transfusão nos últimos 3 meses e algum dos seguintes:
 - a) Teste para antígeno ou anticorpo positivo para hepatite A, B ou C.
 - b) Teste de função hepática alterados (aumento de aminotransferases e bilirrubinas).
 - c) CMV detectado no sangue ou urina.

■ Enterocolite necrotizante

1. Dois dos seguintes critérios, sem outras causas conhecidas: vômito, distensão abdominal ou resíduo gástrico pré-alimentação e perda de sangue persistente nas fezes (microscópica) e algumas das seguintes alterações radiográficas:
 - a) Pneumoperitônio
 - b) Pneumatose intestinal
 - c) Alça de delgado rígida

■ Infecção do trato gastrointestinal

Compreende esôfago, estômago, intestino e reto, excluindo gastroenterite e apendicite. Encontrada pelos seguintes critérios:

1. Abscesso ou outra evidência de infecção vista durante cirurgia ou por exame histopatológico; ou
2. Dois dos seguintes sem outra causa reconhecida e compatível com infecção de órgão ou tecido envolvido: febre, náusea, vômito, dor abdominal e algum dos seguintes:
 - a) Microrganismo isolado de cultura de drenagem, obtida por cirurgia ou endoscopia.
 - b) Microrganismo visto em esfregaço (Gram ou KOH) ou células gigantes multinucleadas de tecido obtido durante cirurgia ou endoscopia.
 - c) Microrganismo isolado em hemocultura.
 - d) Evidência radiológica de infecção.
 - e) Achados de endoscopia (ex: esofagite, proctite).

■ Infecção intra-abdominal

Inclui vesícula, ducto biliar, fígado (excessão: hepatite viral), baço, pâncreas, peritônio, espaço subfrênico ou subdiafragmático, ou outro tecido intra-abdominal não especificado; pode ser encontrado por um dos seguintes critérios:

1. Microrganismo isolado de cultura de material purulento do espaço intrabdominal obtido por cirurgia ou aspiração; ou
2. Abscesso ou outra evidência vista durante cirurgia ou exame histopatológico; ou
3. Dois dos seguintes, sem outra causa reconhecida: febre, náusea, vômito, dor abdominal, icterícia e algum dos seguintes:
 - a) Microrganismo isolado de cultura de fluido de dreno colocado cirurgicamente(ex. aspiração fechada, drenagem aberta ou dreno em T).
 - b) Microrganismo visto em esfregaço (Gram), de drenagem de tecido obtido durante cirurgia ou aspiração por agulha.
 - c) Microrganismo isolado em hemocultura e evidência radiográfica de infecção.

INFECÇÃO DO SISTEMA REPRODUTOR

Inclui: endometrite, infecção em episiotomia, infecção de fundo de saco vaginal e outros do sistema reprodutor masculino ou feminino.

■ Endometrite

Por um dos seguintes critérios:

1. Microrganismo isolado de material de endométrio obtido durante cirurgia, aspiração ou raspado; ou
2. Drenagem purulenta do útero e dois dos seguintes: febre e dor abdominal.

■ Episiotomia

1. Drenagem purulenta; ou
2. Abscesso local.

■ Infecção de fundo de saco vaginal

1. Drenagem purulenta; ou
2. Abscesso; ou
3. Patógeno isolado em cultura de material vaginal.

■ Outras infecções sistema reprodutor

Compreendem: epididimite, infecção de testículo, da próstata, vagina, ovário, útero ou outros, excluindo endometrite e infecção de fundo de saco vaginal, e podem ser diagnosticadas por um dos seguintes critérios:

1. Microrganismo isolado de cultura de tecido de local afetado.
2. Abscesso ou outra evidência de infecção vista durante cirurgia ou exame histopatológico.
3. Dois dos seguintes: febre, náusea, vômito, dor, disúria e um dos seguintes:
 - a) Microrganismo isolado em hemocultura.
 - b) Diagnóstico médico.

INFECÇÃO DE PELE E PARTES MOLES

Inclui: infecção de pele tecido subcutâneo, mastite, onfalite, pustulose infantil.

Obs.- Exclui-se as infecções de Ferida Cirúrgica

■ Pele

Inclui-se as infecções localizadas ao redor de drenos e estomas.

1. Drenagem purulenta, pústulas, vesículas; ou
2. Dois dos seguintes do local afetado: dor, edema, hiperemia ou calor e algum dos seguintes:
 - a) Microrganismo isolado de cultura de local afetado; em se tratando de flora normal da pele deve ser cultura pura.
 - b) Microrganismo isolado em hemocultura.
 - c) Teste para antígeno positivo no local de sangue.
 - d) Células gigantes multinucleadas em exame microscópico.
 - e) Título IgM simples ou aumento de 4 vezes IgG em amostras sangue.

■ Infecções em partes moles

Tecido subcutâneo, fascia ou músculos (fascíte necrotizante, gangrena infecciosa, celulite necrotizante, miosite, linfadenite ou linfangite) - por um dos seguintes critérios:

1. Microrganismo isolado em cultura de tecido do local afetado; ou
2. Drenagem purulenta; ou
3. Abscesso ou outra evidência de infecção (cirurgia ou exame histopatológico), ou

4. Dois dos seguintes no local afetado: dor localizada, hiperemia, edema ou calor e alguns dos seguintes:

- a) Hemocultura positiva.
- b) Teste positivo para antígeno no sangue ou urina.
- c) Título IgM simples ou aumento 4 vezes IgG no sangue.

■ Infecção de úlcera de decúbito

Superficial ou profunda, pode ser diagnosticada por dois dos seguintes critérios: hiperemia, dor ou edema das bordas e um dos seguintes:

- 1. Microrganismo isolado de cultura do local; ou
- 2. Hemocultura positiva; ou
- 3. Secreção purulenta.

■ Infecção em queimadura

Um dos seguintes:

- 1. Mudanças na aparência da lesão como rápida separação das bordas, ou coloração marrom, preto ou violáceo das bordas, edema nas margens e exame histológico com biópsia que mostra invasão do microrganismo em tecido adjacente viável; ou
- 2. Mudança na aparência da lesão como rápida separação das bordas, coloração marrom, preta ou violácea das bordas, edema nas margens e um dos seguintes:
 - a) Microrganismo isolado na hemocultura e ausência de outro foco.
 - b) Isolamento do herpes vírus, identificação de corpúsculos de inclusão no exame histopatológico em biópsia ou raspado da lesão; ou
- 3. Queimados com dois dos seguintes: febre, hipotermia, hipotensão, oligúria, hiperglicemia (em indivíduos sem diabetes) ou confusão mental e algum dos seguintes:
 - a) Biópsia mostrando invasão de microrganismo.
 - b) Microrganismo isolado em hemocultura.
 - c) Isolamento do herpes vírus, identificação de corpúsculos de inclusão no exame histopatológico em biópsia ou raspado da lesão.

■ Mastite

Um dos seguintes critérios:

- 1. Microrganismo isolado em cultura de material local, obtido por incisão ou aspiração; ou
- 2. Abscesso em mama ou evidência de infecção vista durante cirurgia ou exame histopatológico; ou
- 3. Febre, inflamação e diagnóstico médico.

■ Onfalite

Pacientes maiores de 30 dias com um dos seguintes critérios:

- 1. Hiperemia e/ou drenagem serosa de umbigo e microrganismo isolado em hemocultura; ou
- 2. Hiperemia e drenagem purulenta de umbigo.

■ Pustulose infantil (em menores de 12 meses)

Pacientes menores de 12 meses com um dos seguintes critérios:

- 1. Criança com pústulas e diagnóstico médico; ou
- 2. Médico institui terapia antimicrobiana apropriada.

INFECÇÃO SISTÊMICA

São as que envolvem múltiplos órgãos ou sistemas, geralmente de etiologia viral e são identificadas por critério clínico: sarampo, cachumba, rubéola, varicela, AIDS, etc.

INFECÇÃO NÃO ESCLARECIDA

Infecções não localizadas e caracterizadas por febre sem foco identificável em paciente imunodeprimido.

ADENDO

Embora as definições clássicas apresentadas não as contemplem, recentemente foram incorporadas novas definições para infecções relacionadas a cateter. São elas:

Infecção Sanguínea relacionada a cateter:

-Hemocultura de sangue periférico e cultura da ponta do cateter por método semi quantitativo positivas para o mesmo microorganismo.

Infecção do túnel:

-Edema dor e calor na drenagem periférica pelo local de trajeto do cateter mais inserção do cateter mais cultura da secreção drenada e do segmento do cateter positiva para o germe.

Na metodologia NNIS por componentes, os sítios de infecção recebem os códigos relacionados no quadro abaixo. Usualmente mantém-se as siglas em inglês por uma questão de praticidade, mas os critérios diagnósticos são exatamente os mesmos.

Local Principal		Local Específico	
Trato urinário	UTI	Infecção sintomática Bacteriúria assintomática Outras infecções do trato urinário	SUTI ASB OUTI
Sítio cirúrgico	SSI	Incisional superficial Superficial após ponte coronária Superficial na perna após ponte Incisional profunda Profunda na perna após ponte [órgão/espço] Osteomielite Mastite ou abscesso mamário Miocardite ou pericardite Discite Ouvidos ou mastoidite Endometrite Endocardite Olhos não-conjuntivite Trato gastrointestinal Intra-abdominal não especificada Intra craniana, abscesso cerebral Articulação ou bursa	SKIN SKNC SKNL ST STL BONE BRST CARD DISC EAR EMET ENDO EYE GIT IAB IC JNT

		Outras do trato respiratório inferior Mediastinite Meningite ou ventriculite Cavidade oral Outras do sistema reprodutor Outras do trato urinário Abscesso espinhal sem meningite Sinusite Trato respiratório alto Arterial ou venosa Fundo de saco vaginal	LUNG MED MEN ORAL OREP OUTI SA SINU UR VASC VCUF
Pneumonia	PNEU		PNEU
Corrente sangüínea	BSI	Confirmada laboratorialmente Sépse clínica	LCBI CSEP
Ossos e articulações	BJ	Osteomielite Articulação ou bursa Discite	BONE JNT DISC
Sistema Nervoso Central	CNS	Intra craniana Meningite ou ventriculite Abscesso espinhal sem meningite	IC MEN SA
Cardio vascular	CVS	Arterial ou venosa Endocardite Miocardite ou pericardite Mediastinite	VASC ENDO CARD MED
Olhos, nariz., garganta	EENT	Conjuntivite Olhos não-conjuntivite Ouvidos e Mastoidite Cavidade oral Sinusite Trato respiratório alto	CONJ EYE EAR ORAL SINU UR
Trato gastrintestinal	GI	Gastroenterite Trato gastrintestinal Hepatite Intraabdominal não especificada Enterocolite necrotizante	GE GIT HEP IAB NEC
Trato respiratório baixo	LRI	Bronquite, traqueobronquite, traqueíte Outras do trato respiratório inferior	BRON LUNG
Trato reprodutor	REPR	Endometrite Episiotomia Fundo de saco vaginal Outras	EMET EPIS VCUF OREP
Pele e partes moles	SST	Pele Partes moles Úlcera de decúbito Queimadura Abscesso mamário ou mastite Onfalite Pustulose infantil Circuncisão recém-nascido	SKIN ST DECU BURN BRST UMB PUST CIRC
Infecção sistêmica	SYS	Infecção disseminada	DI

BIBLIOGRAFIA

1. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. In: Olmsted RN, ed.: APIC Infection Control Applied Epidemiology: Principles and Practice. St Louis: Mosby; 1996:pp. A-1-A-20.
2. Emori TG, Culver DH, Horan TC, *et al.* – National nosocomial infections surveillance system (NNIS): description of surveillance methods. *Am J Infect Control* , 20: 271-4;1991.

RECOMENDAÇÕES GERAIS PARA COLETA DE EXAMES

Alguns itens devem ser observados de maneira geral, para coleta de qualquer material:

- a indicação adequada de cultura contribuirá na identificação do microrganismo.
- anotar no pedido de exame se o paciente está em uso de antimicrobiano.
- lavar as mãos antes e após a coleta de cada amostra, e, se houver risco de contaminação com sangue ou secreções/líquidos corporais, utilizar luvas de procedimentos.
- embalar as amostras em saco plástico para transporte.
- considerar a parte externa do saco como não contaminada e, portanto, manusear sem o uso de luvas.
- encaminhar a amostra ao laboratório o mais rapidamente possível.
- armazenar frascos estéreis em local limpo e seco, livre de umidade, observando o prazo de validade identificado no rótulo.

UROCULTURA

Recomendações

- não solicitar uroculturas seriadas (em 24 horas estará disponível o resultado, tanto se houver contaminação de coleta como resultado negativo).
- solicitar preferencialmente *urina tipo I* prévia ou simultaneamente.
- se o paciente estiver em vigência de antibioticoterapia, preferencialmente aguardar 48 horas após o término para colher amostra para o controle da terapêutica.
- se for necessária a coleta durante a antibioticoterapia, coletar a amostra minutos antes da administração da próxima dose de antimicrobiano.
- informar no formulário de pedido do exame se a amostra foi colhida por punção do sistema coletor urinário ou por sondagem vesical.
- em crianças com diarreia ou em meninos nos quais o prepúcio não retrátil, considerar a possibilidade de indicação de punção supra-púbica.
- solicitar 3 amostras em dias diferentes quando se requer pesquisa e cultura de BAAR.

Obtenção de amostras de mulheres

- coletar a primeira urina da manhã ou com estase urinária mínima de 4 horas.

Técnica

- lavar as mãos.
- instalar a paciente em posição ginecológica.
- calçar luvas de procedimento não estéril.
- lavar a região com gaze embebida em água e sabão, separando os grandes lábios.
- enxaguar com água de torneira.
- desprezar o primeiro jato de urina separando os grandes lábios.
- coletar 10 a 20 ml do jato médio no frasco e tampá-lo imediatamente.
- desprezar o jato final.
- lavar as mãos.
- enviar imediatamente ao laboratório.

Obtenção de amostras em homens

- coletar a primeira urina da manhã ou com estase urinária mínima de 4 horas

Técnica

- lavar as mãos.
- calçar luvas de procedimento não estéril.
- lavar a glande com água e sabão tracionando o prepúcio.
- enxagüar com água comum.
- desprezar o primeiro jato de urina.
- coletar 10 a 20 ml do jato médio no frasco e tampá-lo imediatamente.
- desprezar o jato final.
- lavar as mãos.
- enviar imediatamente ao laboratório.

Obtenção de amostras em pacientes com sonda vesical de demora

Recomendação

- neste caso não é necessária a estase urinária

Técnica

- lavar as mãos.
- calçar luvas de procedimento não estéril.
- retirar o sistema coletor de urina em uso, inclusive a sonda.
- lavar as mãos utilizando PVP-I degermante.
- instalar uma nova sonda, utilizando luvas de procedimento estéril e técnica rigorosamente asséptica.
- desprezar o primeiro retorno de urina.
- coletar 10 a 20 ml do retorno médio no frasco.
- desprezar o jato final.
- instalar novo sistema coletor na sonda.
- lavar as mãos.
- enviar imediatamente ao laboratório.

Obtenção de amostras em pacientes com sonda vesical de demora

Técnica

- lavar as mãos
- clampear a sonda até surgir urina no tubo coletor.
- realizar desinfecção rigorosa do látex do tubo coletor com álcool 70%.
- coletar a amostra por punção do látex com seringa e agulha estéreis.
- enviar imediatamente ao laboratório na seringa ou despejando a urina em frasco estéril.

Obtenção de amostras em crianças por punção supra-púbica

Técnica

- lavar as mãos com PVP-I degermante.
- realizar anti-sepsia da pele com PVP-I tintura (alcoólico), retirando o excesso com gaze seca.
- realizar punção asséptica, utilizando luvas estéreis, campo fenestrado e máscara.
- colocar o material em frasco estéril.
- lavar as mãos.
- enviar imediatamente ao laboratório.

Obtenção e envio de amostras em crianças com auxílio de coletor adesivo

Recomendações

- na vigência de dermatite local, não se deve coletar urina por punção ou coletor adesivo.
- se a criança apresentar evacuação simultânea, desprezar a diurese, e realizar nova higiene para outra coleta.

Técnica

- lavagem da pele com água e sabão.
- enxagüar com água comum.

- secar a pele com gaze seca.
- colocar o coletor estéril de urina com técnica asséptica.
- aguardar 30 minutos, caso não apresente diurese, trocar o coletor realizando novamente a limpeza de pele.
- lavar as mãos.
- enviar o próprio coletor, fechado, imediatamente ao laboratório.

HEMOCULTURA

Recomendações

- deve ser solicitada sempre que houver suspeita clínica de bacteremia/fungemia primária ou secundária. A hemocultura não deve ser solicitada como exame de rotina.
- para cultura de agentes não usuais contatar o laboratório de microbiologia para orientações antes da coleta do sangue.
- Não devem ser coletadas mais que 2 amostras, exceto nos casos de febre de origem indeterminada; nova febre após tratamento anti-infeccioso eficaz ou manutenção da febre após 48-72h de tratamento.
- As coletas devem ser feitas em diferentes locais de punção. Não há intervalo mínimo para as duas coletas, mas estas exigem novas anti-sepsia e paramentação.
- a hemocultura deve ser colhida preferencialmente na ascensão do pico febril.
- quando for necessário colher a hemocultura na vigência de antibioticoterapia, esta deverá ser coletada imediatamente antes da administração da próxima dose de antimicrobiano (uma amostra em frasco com quelante e as demais no frasco comum).
- no caso de pacientes com cateter central, a hemocultura deverá ser coletada por punção periférica e não pelo cateter. É possível a coleta durante a passagem do cateter central.
- Nos pacientes com cateters tunelados (Hickman®, Broviac® e Quinton®), com suspeita de infecção sangüínea relacionada ao cateter, podem ser coletadas simultaneamente uma amostra de sangue do cateter e outra de sangue periférico.
- sempre que se requeira a cultura para fungo, esta deve ser explicitada na solicitação
- cuidados com o frasco: não requer refrigeração. Não rotular com esparadrapo e não danificar o código de barras.
- a adequada anti-sepsia da pele do paciente é crucial para um resultado fidedigno.

Técnica

- lavar as mãos.
- selecionar a veia do paciente.
- sempre que necessário, lavar o local a ser puncionado com água e sabão para remover sujidade.
- lavar as mãos com PVP-I ou clorexidina degermantes.
- fazer a assepsia do frasco com álcool a 70%.
- realizar a anti-sepsia da pele do paciente com PVP-I tintura.
- caso seja necessário pode ser utilizado o álcool a 70% para remover o PVP-I e facilitar a visualização do campo.
- garrotear o membro.
- calçar luvas estéreis.
- palpar o vaso somente com luva estéril após a anti-sepsia.
- puncionar a veia de maneira asséptica.
- colher 5 a 10 ml para adultos e 1 a 4 ml para crianças.
- soltar o garrote.
- Realizar a desinfecção do frasco com álcool 70% antes da transferência do sangue.
- Transferir o sangue para o frasco (não é necessária a troca de agulha).
- lavar as mãos.
- encaminhar imediatamente ao laboratório.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 - FICHA DE COLETA DE DADOS

Nome _____		M	F	HC	Idade _____	Int: _____ / _____	Alta: _____ / _____
Diagnóstico _____							
DATA							
FATORES DE RISCO							
Temperatura							
Leve							
Moderada							
Grave							
Hickman							
Intracath							
PICC(1) Flebo (2)							
NPP							
SVD							
VM							
Lesão de pele							
Outros 1							
Outros 2							
Amostra Microbiológica		Sangue ()	Urina ()				
Microorganismo							
Topografia							
Classificação Final do Episódio Febril							
Microbiologicamente Documentada ()		Clinicamente Documentada ()	F.O.I ()	Não Houve ()			
Data da alta / /		() Alta	() Obito devido IH	() Obito por outras causas			

VIGILÂNCIA DE INFECÇÃO HOSPITALAR - CCIH															MÊS	ANO
DATA	ADMISSÃO	ALTA	TOTAL	GRANULÓCITOS				DISPOSITIVOS INVASIVOS							TOTAL	
				NN	NL	NM	NG	VM	SVD	IC	HIC	PO	OUTROS			
01																
02																
03																
04																
05																
06																
07																
08																
09																
10																
11																
12																
13																
14																
15																
16																
17																
18																
19																
20																
21																
22																
23																
24																
25																
26																
27																
28																
29																
30																
31																
Total																

ARTIGO ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO

PROSPECTIVE SURVEILLANCE OF NOSOCOMIAL INFECTIONS IN PATIENTS WITH ONCO-HEMATOLOGIC DISEASES OR APLASTIC ANEMIC IN A BRAZILIAN UNIVERSITY HOSPITAL.

ABSTRACT

Diagnostic and therapeutic advances have led to an increased number of individuals with immunological alterations being neutropenia one of the most important predisposing factor for infections. A prospective observational cohort study, from October 2001 to October 2003 was conducted for determine the incidence, sites and etiological agents and to verify if granulocytopenia or invasive devices are risk factors for nosocomial infections (NI) in patients with onco-hematologic diseases or aplastic anemia. There were 352 patients, corresponding to 794 hospitalizations. There were 245 febrile episodes, being 158 (64.5%) of clinically or microbiologically documented infections and 87 (35.5%) of fever of unknown origin (FUO). Infections were diagnosed as BSI (n=69); LRI (n=32); UTI (n=17); SST (n=10); VASC (n=9); EENT (n=9); CSEP (n=7) and GI (n=7). The median length of stay was superior among patients with febrile episodes. Microorganisms were recovered from 86 cases, accounting for 110 microorganisms, being 56.36% gram-negative bacteria; 37.27% gram-positive bacteria; 5.45% yeast and 0.9% filamentous fungi. Granulocytopenia was found to be risk factor in bivariate analysis for FUO ($p<0.01$); CSEP ($p=0.019$); SST ($p=0.019$); GI ($p=0.01$); PNEU ($p=0.023$); BSI ($p<0.01$) and VASC ($p=0.046$). The mortality rate was 14.8/1000 patients-day. It was concluded that neutropenia and invasive devices were risk factors for NI; gram-negative bacteria predominate.

INTRODUCTION

Nosocomial infections are a serious public health problem since they raise the death rate, morbidity, length of hospitalization and the cost of treatment^{1,2}. The recent advances in therapeutic strategies and invasive diagnostic techniques have raised the survival rates of immunocompromised individuals, neutropenia being one of the main predisposing factors for infection among them^{2,3,4}; Breaking the muco-cutaneous barriers by citotoxic chemotherapy or by utilizing vascular and/or urinary catheters and mechanical ventilation

devices also increases the risk for acquiring NI^{5,6}. Although immunocompromised patients are at such potentially enhanced risk of NI, it is hard to establish the etiology and topography of NI as there may be no signs of infection⁵ and microbiological diagnosis is not always possible as the clinical conditions are not always favorable for conducting invasive procedures. Overall, only 20% of the infections are microbiologically documented, bacterial infections being the most common complications in neutropenic patients^{5,7}. Bloodstream infections (BSI) caused by gram-positive bacteria has considerably increased and the occurrence of polymicrobial infections and infections due to anaerobic micro-organisms are not uncommon within the destruction of the mucosa of the oropharynx and digestive tract^{5,8}. Fungal infections are associated with high rates of morbidity and mortality in immunocompromised patients⁹.

It is essential that NI should be prevented in this population in which the probability of infectious complications is high. Therefore, a follow up of risk patients should be performed by the hospital infection control personnel in order to identify either individuals and/or procedures at increased risk and to establish adequate prevention measures.

METHODS

Setting and Population Study: Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) is a 400-bed tertiary care facility. Adult patients with onco-hematologic diseases or aplastic anemia are cared for at the Hematology ward despite they need intermediate, semi-intensive or intensive care.

Study Design: a prospective observational cohort study was carried out from October, 2001 to October, 2003 (25 months). All the patients who were admitted into hospital for more than 48 hours were followed until discharge or death. A daily surveillance was performed in relation to fever, granulocyte count, presence of mechanical ventilation (MV), urinary catheter (UC) and central venous catheters (CVC). A system based on the "National Nosocomial Infection Surveillance" (NNIS) System was used and adaptations were made to meet the needs of this specific population. Daily data was collected in relation to: (1) Number of patients admitted and discharged from the hospital. (2) Total number of patients, stratified according to degree of neutropenia. (3) Devices-day: MV, UC and CVC, Which was stratified as: Port-a-cath[®] (PO); Hickman[®] (HIC);

Intracath[®] (IC) or others (OT). Samples for microbiological cultures were collected according to the requests of the medical team and surveillance cultures were not collected.

Infection prevention: Besides the general measures regarding care with food (cooked food and boiled liquids) ¹⁰, the patients are prescribed ciprofloxacin and fluconazole as oral antimicrobial prophylaxis and perform oral hygiene with a 0.02% aqueous solution of chlorhexidine.

Definition of Neutropenia: we stratified granulocyte count into four degrees: Non neutropenia (NN; above 1000 cells/mm³); Mild Neutropenia (M; between 500 and 1000 cells/mm³); Moderate Neutropenia (I; between 100 and 500 cells/mm³); Severe Neutropenia (S; below 100 cells/mm³).

Diagnosis of febrile episode: a febrile episode was defined when patients had at least 2 measures of axillary temperature $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$. Febrile episodes were divided in three categories, as follows: “Clinically documented infection”, when a specific site of infection could be identified without microbiological confirmation; “Microbiologically documented infection”, when a site could be identified and at least one microorganism was identified and could be associated to the infection; and “FUO”, defined as presence of fever in neutropenic patients without evidence of specific infection or isolation of microorganism in any site. Diagnosis of sites of infection was performed according the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) criteria. We appropriately adequate the CDC definitions for BSI regarding skin contamination in blood cultures by including skin contaminants isolated in single-sample positive blood cultures in the presence of CVC or previous antimicrobial onset¹¹. The LCBI was recorded according to the utilization or not of CVC. Active surveillance of NI was not conducted after discharge from the hospital. The infection was recorded on the day of fever onset or positivity of the culture samples so that the infections were assigned to the granulocyte count.

Statistical Analysis

The results were registered in a data bank using the software Epi-Info (version 6.04b; CDC, Atlanta, GA). The Chi-square test or the Fisher’s exact test was used whenever needed to verify associations or comparisons with expected proportions between categorical variables and the Mann-Whitney test for continuous variables. The level of significance adopted was 5%.

RESULTS

A total of 352 patients were enrolled, comprising 794 admissions; the median age was 48.5 years (range 15-93). There were 211 (59.9%) males and 141 (40.1%) females. The diseases were Non-Hodgkin's Lymphoma (34.9%), Acute Myeloid Leukemia (20.5%), Multiple Myeloma (15.1%), Acute Lymphocytic Leukemia (10.2%), Chronic Myeloid Leukemia (6.3%), Hodgkin's Lymphoma (5.1%), Aplastic Anemia (3.1%), Chronic Lymphocytic Leukemia (3.1%) and Myelodysplastic Syndrome (1.7%).

The overall length of stay (LOS) was 7 days (range 1-72). The LOS of patients with FUO was 13 days (range 2-40) and the LOS of patients with documented infection was 14 days (2-72), while the LOS of patients without febrile episodes the median LOS was 6 days (2-61), a statistically significant difference ($p<0.01$) that represents an average of 7 exceeding days of hospitalization.

Among the 245 febrile episodes, 87 (35.5%) were FUO and 158 (64.5%) were microbiologically ($n=86$) or clinically ($n=72$) documented infections. Within documented infections, the most frequent was BSI, with 69 (43.67%) cases, followed by LRI with 32 (20.25%) cases, 17 (10.76%) UTI cases, 10 (6.33%) SST cases, 9 (5.7%) VASC cases, 9 (5.7%) EENT cases, 7 (4.43%) CSEP cases and 5 (3.16%) GI cases. The overall density-incidence of BSI associated with CVC was 17.9/1000 catheters-day. When stratified the density-incidence of BSI according CVC-type and found that HIC and SH catheters showed statistically significant difference ($p<0.01$). Of note, the median duration of hospitalization until the 1st episode of BSI was 19.4 days.

Thirty two cases of respiratory tract infections (LRI) were diagnosed, of which 31 were classified as pneumonia (PNEU) and 01 as pulmonary abscess (LUNG). The density of incidence of PNEU associated with MV was 36.3/1000 MV-day. The median duration of hospitalization until the occurrence of LRI was 15 days (range 3-40 days).

There were 17 UTI cases, six of them in patients with UC ($p=0.002$); density of incidence of UTI associated with UC was 8.5/1000 UC-day. The median duration of hospitalization until the occurrence of UTI was 18 days (range 5-49 days).

Among the 87 cases of FUO, 47 (54.08%) were registered at readmission. The median duration of hospitalization until occurrence of FUO was 14 days (range, 2 to 32 days).

Table 1 shows the density–incidence of final diagnosis of febrile episodes and the number of patients-day stratified according to the degree of neutropenia.

In a bivariate analysis, we found that prior neutropenia was statistically significant associated with BSI ($p<0.01$); FUO ($p<0.01$); PNEU ($p<0.01$); VASC ($p<0.01$); GI ($p=0.01$); CSEP ($p=0.019$); SST ($p=0.019$). Of note, overall BSI density-incidence was higher among neutropenic patients when comparing with non-neutropenic subjects.

Furthermore, the density-incidence of PNEU was higher in patients with moderate or severe neutropenia. It is interesting to note that density-incidence of VASC in the mild- or moderate groups were similar to the non-neutropenic and higher to the severe neutropenic patients; we speculate that it is because of definition of VASC, which states “hyperemia at the catheter’s insertion site” as the major clinical sign for diagnosis of this infection and that hyperemia is not commonly seen in patients with severe neutropenia.

Table 2 shows microorganisms isolated from BSI or UTI. Sixty-two (56.36%) of them were Gram-negative bacteria and 41 (37.3%) were Gram-positive bacteria. Fifteen (21.7%) of the 69 diagnosed LCBI and seven (41%) of the UTI were polymicrobial.

There were 117 deaths, accounting for a mortality rate of 14.8 death/1000 patients-day. In the bivariate analysis between death and presence of febrile episodes, a significant value was observed for BSI ($p=0.0006$), CSEP ($p=0.001$) and PNEU ($p=0.000$).

DISCUSSION

The data found in the literature cannot always be compared because different methodologies are used and also because surveillance of neutropenic patients is not common in hospitals and, therefore, there are few studies that focus on hospital infections in neutropenic patients^{10,15}.

Data in the literature is controversial regarding considering FUO as NI since this condition is believed to be caused by a complex interaction between chemokines, cytokines and other components of host’s immune system, without an obligatory participation of any microorganism^{40,41}. In our casuistic, FUO was the most common

febrile manifestation but we do not consider it as NI. The incidence rate of NI at our Institution was 19.99/1000 patients-day, a found higher than those reported by Engelhart and colleagues¹⁵.

The most common cause of documented NI was BSI, which represents 28.2% of the documented febrile episodes. BSI rates between 11 to 55% can be found in the literature^{15,16,17}.

The LRI topography ($n=32$) had 31 cases of PNEU and 01 of pulmonary abscess representing 20.3% of the NI and 13% of the febrile episodes. Our PNEU diagnoses are above the mean findings in the literature that range from 5.5% to 11.4%^{15,16,17}. The UTI ($n=17$) represented 10.56% of the NI cases registered and 6.9% of the febrile episodes, which made it the third most common occurrence in our study. The literature presents a 6.4% frequency of UTI in neutropenic patients¹⁷.

Among the 110 microorganisms isolated from our patients, gram-negative bacteria (56.63%) were predominant. No viral infection was registered due to the difficulties related to laboratory diagnoses in our service. Polymicrobial UTI were 41.2% of all the UTI and the main agents were the gram-negative bacteria, while 15 (21.7%) of the BSI cases were polymicrobial. There are studies in the literature demonstrating that the gram-positive bacteria were predominant and presented a frequency between 56% and 78.6%, the gram-negative bacteria ranged from 24.4% to 40% and the fungi from 4% to 13.3%, while 14 to 17% of ICS were polymicrobial^{17,19,20}. The death rate in our study was 14.8 deaths/ 100 patients-day, which was a frequency of 33.3% ($n=117$) deaths. The relationship between febrile episodes and death demonstrated statistically significant values for BSI ($p= 0.000$), CSEP ($p= 0.001$) and PNEU ($p= 0.000$). Death rates in the literature are between 5% and 42%^{11,17,18,19,20}.

CONCLUSION

Periods of neutropenia prior to febrile episodes were identified as risk factors for BSI, PNEU, VASC, GI, SST and FUO. A follow up of the invasive devices that presented a risk for NI indicated MV as a risk factor for PNEU, UC for UTI and HIC and SH for BSI. Gram-negative bacteria were predominant in this study population.

In our study, the most common NI diagnoses were BSI, PNEU, UTI, while the bivariate analysis revealed BSI, CESP and PNEU as life-threatening and having a greater duration of hospitalization in patients with febrile episodes. These data reinforce the need for structured infection control programs in this specific population. Our study demonstrated that 35.5% of febrile episodes were FUO, which is an expressive number that should be registered.

Table1. Final diagnoses of febrile episode /1000 patient-day (n) neutropenia stratified into hematology-oncology patients and aplastic anemic patients. October 2001 to October 2003

Final diagnose of Febrile Episode [§]	Density-incidence/1000 patients-day (n)				
	Granulocyte Count*				
	NN	M	I	S	Total
BSI	3,96(19)	11,79(4)	9,45(7)	19,17(39)	8,73(69)
CSEP	0,41(2)			2,45(5)	0,88(7)
VASC	1,04(5)	2,99(1)	2,70(2)	0,49(1)	1,14(9)
SST	1,04(5)	2,99(1)		1,97(4)	1,26(10)
LRI	2,92(14)		6,75(5)	6,39(13)	4,04(32)
UTI	2,29(11)	2,99(1)		2,46(5)	2,15(17)
GI			1,35(1)	1,97(4)	0,63(5)
EENT/			1,35(1)	3,92(8)	1,13(9)
FUO		17,96(6)	12,16(9)	35,39(72)	11,00(87)
Patient- Day ^{&}	4794	334		740 2034	7902
Total without FUO	11,68(56)	20,95(7)	21,62(16)	38,83(79)	19,99 (158)

(n)= number of cases, *NN= non neutropenic; M= mild neutropenia; I= moderate neutropenia; S= severe neutropenia & Patient-day= Sum of the days patient was hospitalized. [§]BSI= blood stream infection; LRI= pneumonia and pulmonary abscess; UTI: urinary tract infection; VASC= infection at catheter insertion site; GI= typhlitis; SST= skin infection; CSEP= clinical sepsis; EENT= Oral cavity and upper respiratory infection, sinusitis and otitis; FUO= fever of unknown origin.

Table 2: Distribution of 110 BSI and UTI etiological agents of patients with onco-hematologic diseases or aplastic anemia. October, 2001 to October, 2003

Etiological Agent		BSI (n=86)	UTI (n=24)	TOTAL (n=110)
Bacteria- Gram Negative	<i>A. baumannii</i>	8	2	10
	<i>A. lwoffii</i>	1		1
	<i>A. calcoaceticus</i>	1		1
	<i>Escherichia coli</i>	10	3	13
	<i>E. cloacae</i>	6	9	15
	<i>P. aeruginosa</i>	5	2	7
	<i>K. pneumoniae</i>	3	2	5
	<i>K. oxytoca</i>		1	1
	<i>nfgnb</i>	2		2
	<i>S. maltophilia</i>	2		2
	<i>B. picket</i>	1		1
	<i>A. faecalis</i>	1		1
	<i>S. marcescens</i>	1		1
	<i>P. mirabilis</i>	1	1	2
	Total*	42(48,8)	20(83,3)	62(56,36)
Bacteria- Gram Positive	<i>S. aureus</i>	11		11
	<i>S. epidermidis</i>	5	1	6
	<i>S. hemolyticus</i>	3		3
	<i>S. simulans</i>	1		1
	<i>C. jeikeium</i>	6		6
	<i>S. viridans</i>	5		5
	<i>S. mitis</i>	2		2
	<i>E. faecalis</i>	5		5
	<i>Micrococcus</i>	1		1
	<i>Rhodococcus</i>	1		1
	Total*	40(46,5)	1(4,2)	41(37,3)
Yeast	<i>C. albicans</i>	1	1	2
	<i>C. krusei</i>	1		1
	<i>C. parapsilosis</i>	1	1	2
	<i>C. glabrata</i>		1	1
	Total*	3(3,5)	3(12,5)	6(5,5)
Filamentous Fungi	<i>Fusarium</i> sp.	1		1
	Total*	1(1,2)		1(0,9)

* Values represent n (%) of isolated microorganisms. BSI= blood stream infections; UTI= urinary tract infection

REFERENCES

1. Oliveira TC, Branchini, MLM. Infection control in Brazilian regional multi-hospital system. *Am J Infect Control* 1999; **27**(3):262-269.
2. Immunocompromised Host Society. The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. *JID* 1990; **161**:397-401
3. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997; **25**: 551-73
4. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy – induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer* 2004;**15**;100(2):228-37
5. Hughes WT, Williams BG, Flynn PM. Nosocomial infection in patients with neoplastic diseases. In: Mayhall CG *Hospital Epidemiology and Infection Control*,. Williams e Wilkins, 1996; 618-631
6. Brachman PS. Nosocomial infections surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993;**14**(4):194-196
7. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004;**15**;39 Suppl 1:S25-31
8. Collin BA, Leather HL, Wingard JR, Ramphal R. Evolution, incidence and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. *Clin Infect Dis* 2001; **33**:947-53
9. Ascioglu S, Rex JH, Pauw B, Bennett JE, Bille J, Croakaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: international consensus. *CID* 2002; **34**: 7-14
10. Larson E, Faan CIC, Nirenberg A. Evidence-based nursing practice to prevent infection in hospitalized neutropenic patients with cancer. *Oncology Nursing Forum* 2004; **31**(4):717-725
11. Wisplinghoff H, Cornelly AO, Moser S, Bethe U, Stützer H, Salzberger B, Fätkenheuer G, Seifert H. Outcomes of nosocomial bloodstream infections in adult neutropenic

- patients: a prospective cohort and matched case control study. *Infect Control hosp Epidemiol* 2003; **24**(12):905-11
12. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; **16**:128-40
 13. Venditti M, Falcone M, Micozzi A, Carfagna P, Taglietti F, Serra PF, Martino P. Staphylococcus aureus bacteremia in patients with hematologic malignancies: a retrospective case-control study. *Journal of hematology* 2003;:88(8):923-30,
 14. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; **34**:730-51
 15. Engelhart S, Glasmacher A, Exner M, Kramer MH. Surveillance for nosocomial infections and fever of unknown origin among adult hematology-oncology patients *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;**23**(5):244-8
 16. Carlisle PS, Gucalp R, Wiernik PH. Nosocomial Infections in neutropenic cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993;**14**:320-324
 17. Gender S, Salpeci T, Ozer S. Evaluation of infections etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients. *J Infect* 2003.; **47**(1):65-72
 18. Serody IS. Fever in immunocompromised patients. *Engl J Med* 2000; **342**:217-9
 19. Poyart C, Morand P, Buzyn A. Étiologie des infections bactériennes chez les patients neutropéniques fébriles. *Presse Med* 2004;**33**:460-6
 20. Velasco E, Byington R, Martins CSA, Scirmer M, Dias LCM, Gonçalves VMSC. Bloodstream infection surveillance in a cancer centre: a prospective look at clinical microbiology aspects *Clinical Microbiology and Infection* 2004; **10**(6):542-8