

EDUARDO VELASCO

**Aspectos epidemiológicos de infecções da corrente
sangüínea e fatores de risco associados ao óbito em
pacientes internados no Hospital do Câncer, Rio de
Janeiro, no período de 1993 a 1994**

Curso de Pós-graduação em Clínica Médica

Área de Concentração: Hematologia

Nível: Doutorado

Faculdade de .Medicina

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

1998

**Aspectos epidemiológicos de infecções da corrente
sangüínea e fatores de risco associados ao óbito em
pacientes internados no Hospital do Câncer, Rio de
Janeiro, no período de 1993 a 1994**

EDUARDO VELASCO

Orientador: Prof. Márcio Nucci

Tese submetida ao Corpo Docente do curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, área de concentração em Hematologia, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Medicina.

Aprovada emde julho de 1998

Banca examinadora:

Prof. _____
(Presidente da Banca)

Prof. _____

Prof. _____

Prof. _____

Prof. _____

Rio de Janeiro, RJ

Julho, 1998

Velasco, Eduardo

Aspectos epidemiológicos de infecções da corrente sangüínea e fatores de risco associados ao óbito em pacientes internados no Hospital do Câncer, Rio de Janeiro

XIII, 96 f.

Tese: Doutor em Medicina (Clínica Médica, área de concentração em Hematologia)

1. Infecção da corrente sangüínea. 2. Epidemiologia. 3. Fatores de risco 4. Letalidade

I Universidade Federal do Rio de Janeiro

II. Título

*A função da ciência não é
acrescentar mais anos à vida,
mas acrescentar mais vida aos anos.*

Bertrand Russel

Aos meus pais, Licínio e Lucíola,
que, responsáveis pela minha formação pessoal e profissional,
infelizmente não puderam testemunhar esta etapa da minha carreira.

AGRADECIMENTOS

A conclusão deste trabalho só foi possível pela participação das diversas pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a sua elaboração.

À minha esposa Marília, amiga e companheira de todos os momentos, minha gratidão pelo incentivo, compreensão e paciência durante as inúmeras horas despendidas durante os estudos e na realização dos projetos da minha profissão. À sua personalidade e apoio nas horas mais difíceis devo a maior parte da conclusão desse projeto.

À minha filha Cristiana pela paciência nas revisões preliminares e sugestões ao longo de toda a Tese e ao meu querido filho Mateu pelo irrestrito apoio e generosidade durante todo o tempo em que compartilhamos juntos o mesmo ambiente de “trabalho”.

Aos meus familiares e em especial aos meus irmãos e à “vovó” Aparecida pela maneira especial de me incentivarem desde sempre.

À minha queridíssima Marcelle com todo o carinho pelo incentivo e dedicação nas revisões da Tese.

Aos amigos João Luiz e Luiz Antônio pelo apoio e estímulo durante todo este período.

Ao amigo Luis Claudio pela inestimável ajuda e sugestões no delineamento e desenvolvimento da Tese.

À amiga Flávia pela ajuda e carinho na confecção dos diapositivos para a apresentação oral.

Aos meus amigos da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital de Câncer, Carlos Alberto, Leda, Vânia e Tito, pelas inestimáveis sugestões e ajuda em todo o projeto, assim como pela “paciência” e compreensão principalmente nos momentos difíceis.

A toda a equipe do Laboratório de Microbiologia do Hospital do Câncer pela ajuda nas consultas e fornecimento dos relatórios de hemoculturas.

Ao Serviço do Arquivo Médico pela incansável colaboração durante a fase de coleta de dados.

Ao amigo e orientador Márcio Nucci, um obrigado de todo o coração pelas

valiosas sugestões e críticas que, indiscutivelmente, enriqueceram o conteúdo da tese e contribuíram na elaboração do manuscrito enviado para posterior publicação.

Ao Serviço de Epidemiologia da Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP) da Fio-Cruz, em especial ao Professor Evandro da Silva Coutinho pela colaboração, orientação e apoio.

A todos os professores dos cursos de pós-graduação da Faculdade de Medicina da UFRJ, com os quais tive contato durante todo o período da Tese.

RESUMO

A infecção da corrente sanguínea (ICS) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes com câncer. Durante um período de 24 meses, 349 pacientes internados no Hospital do Câncer do Rio de Janeiro, Brasil, desenvolveram 435 episódios de ICS (3,5 episódios/1000 pacientes-dia). As infecções nosocomiais foram responsáveis por 68,3% das ICS, e entre estas infecções predominaram os pacientes com idade inferior a 40 anos e não-neutropênicos. Em 74,9% dos casos as infecções foram unimicrobianas. A origem foi desconhecida em 52,8%. Os principais agentes etiológicos foram os estafilococos (31,8%) e a terapia antimicrobiana inicial foi adequada em 60,5% dos episódios.

A análise multivariada identificou a presença de CVC (OR=6,71), o baixo escore do status da performance (OR=3,4), a perda de peso (OR=2,47), a doença hematológica (OR=2,24) e o uso de antimicrobianos (OR=2,12) como fatores independentes de risco para o desenvolvimento de ICS em pacientes adultos.

Os principais fatores independentes de risco de ICS associados ao óbito foram o baixo status da performance (RR=4,71), a hipotensão arterial (RR=2,88), a perda de peso (RR=2,68) e a ausência de febre (RR=2,37). A taxa de letalidade atribuída às ICS foi de 21,9%.

O estudo permitiu identificar variáveis de risco de ICS passíveis de modificação e a implementação de estratégias visando a redução da morbidade e da mortalidade.

ABSTRACT

Bloodstream infection (BSI) is one of the main causes of morbidity and mortality in cancer patients. During a 24-month study, there were 435 episodes of BSIs in 349 patients (3,5 episodes/1000 patients-day) admitted to the Hospital do Câncer in Rio de Janeiro, Brazil. Nosocomial infections were responsible for 68,3% of the BSI and non-neutropenic patients below 40-years of age predominated. The unimicrobial infections were responsible for 74.9% of cases. In 52,8% the origin could not be determined. The main etiologic pathogens were staphylococci (31.8%). The initial antimicrobial therapy was adequate in 60,5% of cases.

Multivariate analysis identified the central venous catheter [odds ratio (OR) 6.71], poor performance status (OR 3.40), weight loss (OR 2.47), hematologic diseases (OR 2.24), and previous antimicrobial therapy (OR 2.12) as independent factors for BSIs in adults.

The independent variables for BSI associated with death, identified by multivariate analysis, were poor performance status (RR 4.71), hypotension (RR 2.88), weight loss (RR 2.66) and absence of fever (RR 2.37). Mortality rate attributable to the BSIs was 21.9%.

The study allowed the identification of modifiable risk factors for BSIs and implementations concerning morbidity and mortality reduction.

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição dos episódios de infecção da corrente sanguínea e coeficientes de letalidade de acordo com as faixas etárias.....	37
Tabela 2. Distribuição dos episódios de infecção da corrente sanguínea e coeficientes de letalidade de acordo com os setores de origem dos pacientes....	38
Tabela 3. Distribuição dos episódios de infecção da corrente sanguínea e coeficientes de letalidade de acordo com as doenças de base.....	39
Tabela 4. Distribuição dos episódios de infecção da corrente sanguínea e coeficientes de letalidade de acordo com o sítio primário do tumor sólido.....	40
Tabela 5. Distribuição dos episódios de infecção da corrente sanguínea e coeficientes de letalidade de acordo com a classificação e fontes de origem da infecção.....	44
Tabela 6. Distribuição dos episódios de infecção da corrente sanguínea de acordo com a avaliação dos neutrófilos e das plaquetas em relação à primeira hemocultura positiva e coeficientes de letalidade.....	46
Tabela 7. Distribuição proporcional das infecções da corrente sanguínea em relação às diversas variáveis e análise univariada do risco de óbito.....	48
Tabela 8. Análise múltipla por regressão logística dos fatores de risco de óbito durante os episódios de infecção da corrente sanguínea.....	50
Tabela 9. Microorganismos isolados nas infecções da corrente sanguínea.....	51
Tabela 10. Microorganismos isolados nas hemoculturas durante os episódios de infecção da corrente sanguínea em relação à contagem absoluta dos neutrófilos.....	53
Tabela 11. Comparação das características demográficas e doenças de base dos casos e controles.....	56
Tabela 12. Análise dos fatores de risco de infecção da corrente sanguínea em um estudo do tipo caso-controle, emparelhado para idade e data da coleta da primeira hemocultura.....	58
Tabela 13. Análise multivariada dos fatores de risco de infecção da corrente sanguínea.....	59

SUMÁRIO**RESUMO****ABSTRACT****ÍNDICE DE TABELAS**

1. INTRODUÇÃO.....	01
2. REVISÃO DA LITERATURA	
2.1. Classificação das hemoculturas.....	05
2.2. Definição do episódio de infecção da corrente sangüínea.....	05
2.3. Incidência das infecções da corrente sangüínea.....	06
2.4. Sítio de aquisição das ICS e fatores associados ao óbito.....	07
2.5. Infecções da corrente sangüínea	
2.5.1. ICS primárias.....	08
2.5.2. ICS secundárias.....	10
2.6. Características clínicas e demográficas dos pacientes	
2.6.1. Considerações gerais.....	10
2.6.2. Sexo e idade.....	12
2.6.3. Temperatura corporal.....	13
2.6.4. Gravidade da doença de base.....	14
2.6.5. Procedimentos cirúrgicos.....	15
2.6.6. Neutropenia.....	16
2.6.7. Cateter venoso central e nutrição parenteral.....	17
2.6.8. Outros fatores.....	19
2.7. Agentes etiológicos	
2.7.1. Microorganismos gram-negativos.....	20
2.7.2. Microorganismos gram-positivos.....	20
2.7.3. Fungos.....	22
2.8. Resumo da literatura.....	24
3. OBJETIVOS.....	26

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1. Local do estudo.....	27
4.1. Delineamento do estudo.....	27
4.2. Escolha dos fatores de risco.....	28
4.3. Definições.	
4.4.1. Episódio clínico infeccioso.....	29
4.4.2. Características do episódio clínico infeccioso.....	29
4.4.3. Local de aquisição e origem das ICS.....	30
4.4.4. Variáveis clínicas.....	31
4.4.5. Terapia antimicrobiana empírica.....	33
4.4.6. Letalidade por ICS.....	34
4.5. Microbiologia das ICS.....	34
4.6. Análise estatística.....	34

5. RESULTADOS

5.1. Estudo descritivo das infecções da corrente sanguínea.....	36
5.1.1. Características clínico-demográficas, e coeficientes de letalidade dos episódios de ICS.....	36
5.1.2. Classificação, fontes de origem e coeficientes de letalidade das ICS.....	41
5.1.3. Avaliação dos neutrófilos, das e coeficientes de letalidade das ICS.....	45
5.1.4. Fatores predisponentes à ICS e sua evolução.....	47
5.1.5. Análise multivariada dos fatores de risco associados ao óbito.....	50
5.1.6. Agentes etiológicos das ICS e sua evolução.....	50
5.1.7. Avaliação da terapia antimicrobiana.....	54
5.2. Estudo do tipo caso-controle dos possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento de ICS	
5.2.1. Comparação das proporções das características demográficas e doenças de base.....	55
5.2.2. Análise emparelhada dos fatores predisponentes de ICS.....	57
5.2.3. Análise dos fatores de risco predisponentes de ICS em	

pacientes neutropênicos.....	59
5.2 3. Análise multivariada dos fatores de risco predisponentes de ICS.....	59
5.2.4. Letalidade atribuível.....	60
6. DISCUSSÃO	
6.1. Considerações gerais relativas ao delineamento do estudo.....	61
6.2. Avaliação do episódio clínico-infeccioso.....	61
6.3. Primeira parte: análise epidemiológica das ICS e dos fatores de risco associados ao óbito.....	62
6.3.1. Local de aquisição das ICS.....	62
6.3.2. Características clínicas e demográficas.....	63
6.3.3. Serviços de origem e doenças de base.....	65
6.3.4. Avaliação laboratorial.....	66
6.3.5. Fontes de origem das ICS.....	68
6.3.6. Características das ICS.....	68
6.3.7. Presença de cateter venoso central e de nutrição parenteral.....	70
6.3.8. Microorganismos relacionados às ICS.....	72
6.3.9. Terapia antimicrobiana empírica.....	74
6.4. Segunda parte: estudo do tipo caso-controle dos fatores de risco de desenvolvimento de ICS em pacientes adultos	
6.4.1. Considerações gerais.....	75
6.4.2. Fatores de risco.....	76
6.4.3. Letalidade atribuível.....	78
7. CONCLUSÕES.....	80
8. RECOMENDAÇÕES.....	81
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	82

Aspectos epidemiológicos de infecções da corrente sangüínea e fatores de risco associados ao óbito em pacientes internados no Hospital do Câncer, Rio de Janeiro

1.INTRODUÇÃO

Com o progressivo aumento da população de pacientes imunodeprimidos, sobretudo entre portadores de neoplasias malignas e AIDS, e o atual desenvolvimento da tecnologia de transplantes de órgãos, a incidência de complicações infecciosas vem apresentando um incremento em todo o mundo. Por esta razão, grupos de doentes altamente susceptíveis aos mais diversos agentes microbianos representam verdadeiros desafios à medicina moderna.

As infecções da corrente sangüínea (ICS) constituem um dos mais sérios problemas de saúde pública devido à alta morbidade e mortalidade a elas associadas¹. Tais infecções indicam geralmente um processo infeccioso grave e disseminado, que por sua vez ocasiona um aumento significativo do tempo de hospitalização e dos custos atribuídos aos cuidados despendidos com o paciente.^{2,3} Em um estudo de vigilância epidemiológica das infecções nosocomiais no Hospital do Câncer-Rio de Janeiro,⁴ observamos que o tempo de internação de pacientes infectados foi significativamente superior ao dos pacientes sem infecção (22 dias 6,5 dias; $p < 0.05$).

A invasão da corrente sangüínea resulta, principalmente, de uma dificuldade da defesa imunológica do hospedeiro em conter uma infecção localizada ou da impossibilidade do médico de erradicar um processo inflamatório localizado¹. Além disso, os pacientes gravemente enfermos colonizados por uma flora bacteriana hospitalar apresentam uma maior “translocação” de bactérias intestinais com conseqüente invasão da corrente sangüínea.⁵ Contudo, a presença de microorganismos em hemoculturas (HCs) nem sempre é

cl clinicamente relevante, devido à possibilidade de ocorrência de um resultado falso-positivo ou mesmo de um processo infeccioso auto-limitado.⁶

As pseudobacteriemias ou hemoculturas falso-positivas têm sido objeto de avaliação em diversos trabalhos,⁷⁻¹¹ nos quais se discute a importância destas culturas nas interpretações clínicas dos eventos infecciosos. Maki¹² observou que, freqüentemente, uma HC contaminada induzia a um tratamento antimicrobiano inadequado, impedindo, ou mesmo atrasando, o diagnóstico final do sítio de origem da infecção, o que ocasionava, por conseguinte, um aumento nos custos hospitalares. O isolamento de microorganismos supostamente contaminadores no sangue representa, algumas vezes, um problema de difícil interpretação médica entre culturas de sangue verdadeiras e falsas.

Diversos autores mostram que os pacientes com bacteriemias hospitalares apresentam taxas de mortalidade mais elevadas do que aqueles com bacteriemias de origem comunitária.¹³⁻¹⁶ Tais taxas são determinadas principalmente por fatores relacionados às alterações induzidas por infecção aguda, doenças graves e debilitantes ou pelo tipo de tratamento antimicrobiano e suporte terapêutico.^{17,18} Além disso, o crescente aumento do número de pacientes submetidos aos transplantes de medula óssea e de órgãos sólidos também contribui para esta alta mortalidade¹⁹. Outra variável importante é o grau de resistência dos microorganismos hospitalares aos antibióticos usualmente empregados. McGowan²⁰ demonstrou que os microorganismos isolados durante os episódios de ICS nosocomiais eram proporcionalmente mais resistentes do que os de origem comunitária, o que propiciou o aparecimento de infecções mais graves e de difícil tratamento.

Mais recentemente, um estudo de vigilância epidemiológica das infecções hospitalares em pacientes oncológicos internados no Hospital de Câncer do Rio de Janeiro²¹ revelou que 11,8% destes doentes desenvolveram algum tipo de infecção e 10,3% destas infecções foram causadas por bacteriemias e fungemias. Estes pacientes com câncer freqüentemente apresentavam múltiplos episódios simultâneos ou seqüenciais de infecção. Tais processos infecciosos foram resultantes de inúmeros fatores de risco de infecção inerentes à própria doença de base ou decorrentes de complicações induzidas pela terapia antineoplásica e

procedimentos invasivos. Devido à imunodepressão e às freqüentes hospitalizações e visitas ambulatoriais, os pacientes tornam-se colonizados por microorganismos nosocomiais.²² Portanto, na prática, a identificação da origem das infecções neste grupo diferenciado de pacientes, sejam elas adquiridas em ambiente hospitalar ou comunitário, torna-se pouco relevante, principalmente na abordagem terapêutica antimicrobiana empírica.

Os recentes avanços tecnológicos e a melhoria dos cuidados médicos e terapêuticos oferecidos aos pacientes com câncer permitiram uma melhora considerável do tempo de sobrevida sem evidência de doença clinicamente detectável.²³ Desta forma, os eventos infecciosos tornaram-se as principais causas de complicações durante esse período de tratamento. A doença neoplásica, assim como a presença de neutropenia, a disfunção imuno-celular, os procedimentos cirúrgicos e o uso de antibióticos e cateteres intravasculares e vesicais têm proporcionado alterações significativas na epidemiologia e etiologia das infecções que ocorrem nestes pacientes.

Halley e cols.,²⁴ ao analisarem uma amostra representativa de hospitais dos Estados Unidos da América do Norte obtida através do Projeto SENIC - *Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control*,²⁵ evidenciaram que aproximadamente 32% das infecções nosocomiais poderiam ter sido prevenidas caso os hospitais da amostra avaliada tivessem adotado um programa mais eficaz de controle de infecção hospitalar. McGowan e cols.²⁶ também demonstraram que aproximadamente 25% das ICS endêmicas são passíveis de prevenção através de medidas rígidas de vigilância e controle de infecções, sobretudo se direcionadas aos procedimentos invasivos. Essas contribuições enfatizam, portanto, a importância de se conhecer melhor os possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de infecções e a necessidade da implementação de programas rigorosos de controle e prevenção de tais complicações.

A rapidez na queda dos neutrófilos em direção a uma neutropenia e sua longa duração são descritas como os principais fatores de risco causadores de complicações febris em pacientes oncológicos.²⁷ Estes eventos determinam a hospitalização imediata dos pacientes para a administração de terapia empírica com antibióticos sistêmicos de largo espectro. O risco de infecção e a mortalidade

direta ou indiretamente associada variam amplamente conforme o grupo de pacientes em estudo, o tipo e as doses de quimioterápicos e o tratamento antimicrobiano instituído.²⁸⁻³⁰

Portanto, o conhecimento das características epidemiológicas dos pacientes com neoplasias malignas e a identificação de possíveis fatores de risco para o desenvolvimento das ICS tornam-se extremamente relevantes para a implementação de medidas preventivas e controle destas graves complicações infecciosas.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Classificação das hemoculturas

Um grande percentual de HCs positivas é na realidade falso-positivo, devido principalmente à contaminação por microorganismos da pele, considerados como contaminadores. O termo pseudobacteriemia tem sido também utilizado para descrever estas HCs falso-positivas. Diversos autores, ao utilizarem critérios microbiológicos e clínicos, relataram taxas elevadas de HCs falso-positivas em pacientes adultos. Weinstein e cols.¹⁸ analisaram 966 microorganismos isolados das culturas de sangue e consideraram que 35,5% eram contaminadores, enquanto que Little e cols.,³¹ em estudo prospectivo realizado em um hospital universitário, classificaram 51,3% das HCs como falso-positivas. Estes autores observaram que as culturas positivas eram provavelmente verdadeiras se obtidas de pacientes com doenças malignas ou quando se tornavam positivas nas primeiras 48 horas de incubação. Em um outro estudo, realizado por Thuler e cols.,³² em que se avaliou o impacto dos resultados de HCs falso-positivas em crianças, verificou-se que estas culturas ocasionaram um tempo desnecessário de hospitalização, o uso de antimicrobianos e a realização de testes microbiológicos, o que acarretou certamente um aumento direto nos custos hospitalares.

2.2. Definição do episódio de infecção da corrente sanguínea

Não existe uma padronização na definição do episódio de ICS, o que limita a interpretação dos resultados e a comparação de diferentes estudos dentro deste contexto. O número de HCs positivas não caracteriza exatamente o número de episódios de bacteriemias e fungemias porque a maioria destes pacientes apresenta múltiplas culturas positivas. Além disso, o número de pacientes com HCs positivas também não representa o número de episódios, pois o mesmo paciente pode ter mais de um episódio distinto de ICS. Na interpretação de MacGowan e cols.,³³ o episódio infeccioso caracteriza-se pelo isolamento de um microorganismo da mesma espécie em uma ou mais amostras de HCs, o que dificulta, principalmente, a definição de um episódio polimicrobiano. Outros

autores definiram o episódio com base no período de duração entre as HCs positivas. Weinstein e cols.¹⁸ o definiram como a primeira HC positiva ou a ocorrência de uma nova cultura positiva 48 horas após a precedente. Qualquer cultura positiva obtida dentro deste período de 48 horas foi considerada como representativa de um mesmo episódio. Entretanto, esta definição não foi seguida por outros autores. Whimbey e cols.³⁴ consideraram um período de 24 horas entre as HCs positivas para definir o episódio infeccioso, enquanto que outros pesquisadores utilizaram o período de 72 horas³⁵ ou até mesmo de uma semana.³⁶ Roberts³⁷ analisou os microorganismos isolados nas HCs em relação à origem e, se esta era comum, considerou-os como decorrentes do mesmo episódio infeccioso.

2.3. Incidência das infecções da corrente sanguínea

Os aspectos clínico-epidemiológico e microbiológico das infecções têm sido amplamente discutidos e são objeto de numerosas publicações nos últimos anos. Isto se deve, principalmente, a uma elevação expressiva do número de doenças crônico-degenerativas e à tendência de uma sobrevida mais longa dos pacientes com câncer e outras doenças graves. Diversos autores^{38,39} demonstraram que, nas últimas décadas, houve um aumento significativo na incidência das ICS nosocomiais, com as taxas variando, conforme a metodologia empregada, de 4,2 a 21,3/1000 altas. Segundo estes pesquisadores, ficou claro que houve uma mudança relevante na epidemiologia e na distribuição dos agentes etiológicos causadores dessas infecções, tanto nas comunitárias quanto nas contraídas em ambientes hospitalares. Esta propensão ficou evidente nos recentes dados liberados pelo Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica das Infecções Nosocomiais em hospitais Norte-americanos (*National Nosocomial Infection Study System - NNIS - Center for Disease Control and Prevention - CDC*),⁴⁰ que indicaram um aumento nas ICS primárias ocasionadas por estafilococos coagulase-negativa, *Staphylococcus aureus*, enterococos e *Candida* spp. durante o período de 1980 a 1989. Em contraposição, as bacteriemias por microorganismos gram-negativos, seguindo uma tendência secular, mantiveram-se proporcionalmente estáveis. Este estudo e o de Bryan e cols.⁴¹ mostraram

uma grande variação da freqüência das ICS nas diversas instituições estudadas, maior nos grandes centros universitários em comparação à dos hospitais não-universitários e de menor porte. Estes resultados refletem, de um modo geral, as diferenças encontradas na população em estudo, nos cuidados médicos proporcionados aos pacientes e na tecnologia disponível em cada instituição.

2.4. Sítio de aquisição das ICS e fatores associados ao óbito

Bryan e cols.⁴¹ publicaram uma ampla revisão envolvendo 2.978 episódios de bacteriemias em quatro grandes hospitais durante os anos de 1977 a 1981, e observaram que 51% destes episódios eram de origem nosocomial. Estes autores confirmaram os resultados de outros estudos clínicos, que também mostraram taxas de bacteriemias adquiridas em ambiente hospitalar mais elevadas do que as de origem comunitária.^{19,42} O número de óbitos associados a esses eventos foi 50% mais elevado em comparação aos óbitos decorrentes de infecções comunitárias. Todavia, em um estudo envolvendo pacientes oncológicos internados no Hospital do Câncer-Rio de Janeiro,⁴³ as infecções nosocomiais não foram fatores significativos de prognóstico para óbito, se comparadas às de origem comunitária (Risco relativo [RR] 0,95; $p=0,74$). Em recente publicação, Pittet e cols.³⁸ avaliaram 3.464 episódios nosocomiais de ICS e verificaram que a taxa global destas infecções aumentou de 6,7 em 1981 para 18,4 por 1000 altas em 1992. Estes autores observaram um decréscimo significativo da mortalidade associada às ICS de 51% para 32% ($p<0,01$) durante o mesmo período de tempo. No entanto, a mortalidade global intra-hospitalar entre os pacientes sem ICS foi expressivamente menor, com uma média de 2,9% e, sem variação significativa durante o período do estudo ($p=0,98$).

Em um estudo do tipo caso-controle realizado por Spengler e cols.² o risco de morte em pacientes com bacteriemia nosocomial foi 14 vezes maior quando comparado com o dos pacientes-controle sem evidência de bacteriemia. Além disso, a média de hospitalização dos pacientes infectados aumentou 14 dias em relação à dos controles, o que ocasionou, além da morbidade inerente, um aumento considerável nos custos hospitalares.

No relatório do CDC⁴⁴ elaborado em 1994, observou-se um crescimento linear e progressivo das taxas de mortalidade associadas às ICS nosocomiais e comunitárias ajustadas para a idade nas últimas quatro décadas. Múltiplos fatores interligados e relacionados a infecção aguda, doença primária, tratamento da afecção primária e aos cuidados gerais são tradicionalmente responsabilizados por este prognóstico reservado.^{16,18,19,45} De um modo geral, observa-se um maior número de óbitos entre os pacientes com ICS do que entre os portadores de processos infecciosos sem hemoculturas positivas. Este aspecto foi bem evidenciado no Hospital São Paulo por Salomão e cols.,⁴⁶ que mostraram uma letalidade por bacteriemia seis vezes maior do que a dos pacientes com infecções não-bacteriêmicas (33,4% *versus* 5,6%; $p < 0,001$). As ICS nosocomiais foram responsáveis por uma letalidade bem maior do que as de origem comunitária (40,5% *versus* 22,1%, respectivamente; $p < 0,001$).

2.5. Infecções da corrente sanguínea

2.5.1. ICS primárias

Em um relatório do CDC,⁴⁰ Banerjee e cols. avaliaram 25.269 ICS de origem primária no período de 1980 a 1989. Esses autores relataram que as taxas de ICS aumentaram em torno de 279% nos hospitais não-universitários de pequeno porte, em 196% nos hospitais não-universitários de grande porte, 124% nos pequenos hospitais de ensino e 70% nos universitários de grande porte. Em outro estudo, realizado por Pittet e Wenzel³⁷ que envolveu 3.464 episódios de ICS, notou-se que 59% destas infecções eram de origem primária. Novamente, observou-se um aumento progressivo da incidência, variando de 51% em 1981 a 71% em 1992.

A maioria das ICS primárias em pacientes com câncer é de origem indeterminada ou decorrente de acessos intravasculares.^{19,22,28} Ehni e cols.,⁴⁷ em um estudo sobre pacientes granulocitopênicos, observaram que 48% das ICS eram de origem desconhecida e que 18% estavam associados aos cateteres venosos centrais (CVCs), enquanto que González-Barca e cols.,⁴⁸ em outra avaliação de pacientes neutropênicos, encontraram uma incidência de 49,6% de

ICS de origem desconhecida. O local de infecção mais freqüentemente identificado foi o cateter venoso (17%). No trabalho realizado entre 1982 e 1985, Velasco e cols.³⁰ identificaram um percentual de 15,6% de episódios de ICS de origem indeterminada em doentes neutropênicos.

Rotstein e cols.⁴⁹ descreveram uma incidência de 5,98 infecções e de 3,05 ICS por 1000 cateteres-dia em 316 pacientes oncológicos. No estudo realizado no Hospital do Câncer-Rio de Janeiro, Velasco e cols.⁵⁰ relataram a experiência observada no Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO) com o uso de 57 cateteres do tipo Hickman-Broviac. Em 24 pacientes com cateteres (42,1%) houve complicações infecciosas. Embora esse trabalho não tenha sido delineado com o propósito de avaliar os possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento da sepse relacionada ao cateter, observou-se um menor número de episódios de ICS entre os pacientes neutropênicos (37%). Em outro estudo⁵¹ sobre 71 pacientes portadores de CVCs de longa duração, os autores analisaram diversos fatores de risco para o desenvolvimento de ICS e observaram que 18,3% desses doentes apresentavam infecções relacionadas aos cateteres, com uma incidência de 1,0 episódio/1000 cateteres-dia. A neutropenia foi identificada como o único fator de risco independente de infecção.

Raad e Bodey,⁵² em um trabalho sobre as complicações infecciosas associadas aos CVCs, apontaram quatro potenciais fontes de colonização e sepse relacionadas aos cateteres: o local de inserção na pele, a extremidade próxima do cateter, a sementeira do cateter por via hematogênica e a contaminação do soro de infusão. O local de inserção na pele e a extremidade proximal do CVC foram mencionados como as mais importantes fontes. Maki⁵³ mostrou que a pele constituía a fonte mais comum de colonização dos cateteres de curta duração e posterior infecção, enquanto outros autores⁵⁴ enfatizaram a contaminação da extremidade proximal dos cateteres como a mais importante, possivelmente ocasionada pelo uso mais prolongado do CVC de longa permanência. A contaminação por sementeira hematogênica do CVC a partir de um foco infeccioso distante é considerada mínima e tem sido raramente demonstrada.⁵²

As bacteriemias relacionadas às infusões de soros contaminados são geralmente causadas por bactérias gram-negativas e, na maioria das vezes, ocasionam surtos.¹²

2.5.2. ICS secundárias

No trabalho de Weinstein e cols.¹⁹ a origem das bacteriemias e fungemias foi determinada em 74,4% dos episódios. As principais topografias das ICS secundárias foram os tratos urinário e respiratório. Esses autores observaram um aumento da letalidade associada às ICS secundárias do trato respiratório ($p<0,05$), gastrintestinal e cavidade abdominal ($p<0,01$). Em um estudo de 412 episódios de ICS, Pittet e cols.⁵⁵ verificaram uma ocorrência de 31% de infecções secundárias. A letalidade de 46% associada a estas infecções foi maior do que a das primárias (28%; $p<0,001$).

2.6. Características clínicas e demográficas dos pacientes

2.6.1. Considerações gerais

Embora a maioria das ICS em pacientes com câncer seja causada por um único microorganismo, não são raras as infecções polimicrobianas que ocorrem mais comumente em ambiente hospitalar e com uma mortalidade mais elevada do que as unimicrobianas.⁵⁶ Weinstein e cols.⁴² estudaram 498 episódios de bacteriemias e fungemias, sendo 18,3% (91 episódios) de infecções polimicrobianas. Aproximadamente 75% destas infecções foram classificadas como nosocomiais, com uma maior prevalência nos serviços cirúrgicos (25,7%) e na unidade de transplante (20,8%). A maior parte destes pacientes apresentava neoplasias não-hematológicas ($p<0,05$) ou dois ou mais diagnósticos clínicos simultâneos ($p<0,05$). As principais fontes de origem destas infecções foram o intestino isoladamente e a concomitância de duas ou mais fontes. O número de óbitos diretamente relacionados à sepse polimicrobiana foi duas vezes maior que o das unimicrobianas, sendo a idade um dos principais fatores preditivos da

mortalidade. A ocorrência de óbitos entre os pacientes com idade acima de 40 anos foi quatro vezes maior (43,3% versus 12,5%).

Outros autores⁵⁷ também constataram uma grande incidência de infecções polimicrobianas em pacientes com neoplasias malignas e comprovaram que a neutropenia e alguns procedimentos invasivos, incluindo as cirurgias e os CVCs, representavam fatores de risco preponderantes para o desenvolvimento de tais infecções. Em outro trabalho,⁵⁸ foram avaliados 101 episódios polimicrobianos responsáveis por 6% de todas as ICS e, em 24,7% destes episódios não se conseguiu determinar a origem. O trato gastrointestinal foi a topografia de origem mais freqüentemente identificada (16,8%). A média de idade da população estudada, 61 anos, foi elevada, e as doenças malignas, particularmente os tumores sólidos (24%), constituíram as principais doenças de base. Esses autores assinalaram que 32% dos pacientes com infecções polimicrobianas eram portadores de CVCs e destes, 24% eram pacientes em pós-operatório de cirurgias intra-abdominais e cardio-vasculares. A taxa global de mortalidade observada durante o período do estudo foi de 36%.

Pittet e cols.⁵⁵ avaliaram 283 infecções primárias e 128 secundárias. A freqüência de ICS polimicrobianas foi de 16% e 10% respectivamente. A letalidade associada às ICS polimicrobianas foi significativamente maior do que a das infecções unimicrobianas (OR [Razão de chances] 1,85; $p < 0,05$). O modelo final da análise multivariada de diversas variáveis identificou a idade, a doença de base (principalmente as doenças neoplásicas) e as ICS secundárias e polimicrobianas como os principais fatores preditivos independentes de letalidade. Nesta análise, a razão de chances estimada para as ICS secundárias foi de 2,46 e para as polimicrobianas de 2,34. Hochstein e cols.⁵⁹ avaliaram 663 pacientes com ICS e constataram 118 pacientes (17,8%) com infecções polimicrobianas. Destes, 66 (60%) tiveram diferentes espécies de microorganismos isoladas durante um período de 30 dias, enquanto que em 52 (40%), dois ou mais patógenos foram cultivados em uma única amostra de HC. A maioria destes pacientes estava em uso de quimioterapia para tratamento de leucemias, linfomas ou tumores sólidos.

2.6.2. Sexo e idade

A análise da literatura científica mostra resultados conflitantes no que se refere à incidência e mortalidade por ICS entre homens e mulheres.^{18,34,38,46} Arpi e cols.¹⁴ analisaram 3.491 episódios de ICS em um hospital universitário na Dinamarca e assinalaram uma maior incidência de infecções entre os homens do que entre mulheres (8,7/1000 admissões *versus* 5,9; $p < 0,001$). Por outro lado, Weinstein e cols.¹⁹ não notaram diferença na incidência de ICS entre os sexos (12,2/1000 admissões *versus* 13/1000; $p > 0,05$). Entretanto, na análise univariada, a mortalidade foi mais elevada entre os pacientes do sexo masculino em relação ao feminino (48% *versus* 33%; $p < 0,05$). McGowan e cols.,³⁸ em estudo realizado no Hospital de Boston, não verificaram qualquer diferença na incidência e mortalidade entre os sexos. Em um estudo efetuado no Hospital São Paulo, a letalidade por ICS também não foi influenciada pelo sexo (33,3% em homens *versus* 33,5% em mulheres).

Vários autores^{60,61} mostraram que o aumento das ICS era acompanhado por uma alta significativa da morbidade e mortalidade, especialmente entre os pacientes idosos com doenças primárias graves. No estudo de Scheckler e cols.⁶² foi demonstrado um acréscimo importante nas taxas de incidência de ICS, que aumentaram de 34/10.000 admissões no período de 1970 a 1973 para 103/10.000 admissões em 1987. Este aumento foi atribuído principalmente à população estudada, constituída por elevado número de pacientes hospitalizados com idade acima de 65 anos, portadores de doenças primárias graves associadas a outros processos mórbidos com descompensação aguda.

Alguns trabalhos referentes à epidemiologia das infecções nosocomiais em pacientes idosos demonstraram que o risco de adquirir uma ICS estava diretamente associado ao tempo de hospitalização.^{63,64} Confirmando estes achados, Saviteer e cols.⁶⁵ relataram que nos doentes com idade igual ou superior a 60 anos, a partir do 7º dia de hospitalização observava-se uma maior incidência de ICS. O risco de desenvolver bacteriemias neste grupo de pacientes foi 36% maior em comparação ao grupo mais jovem ($p < 0,05$). Meyers e cols.⁶³ analisaram a ocorrência das ICS em pacientes idosos e assinalaram que os

principais fatores diretamente associados a uma evolução fatal foram as bacteriemias por *Staphylococcus aureus*, terapia antimicrobiana inapropriada, presença concomitante de um processo pneumônico e idade acima de 85 anos. Em um estudo do tipo caso-controle, Rose e cols.⁶⁶ demonstraram elevada morbidade e mortalidade entre os pacientes idosos bacteriêmicos com um conseqüente e significativo aumento no tempo de hospitalização e no custo hospitalar. A mortalidade dos casos foi aproximadamente 4 vezes maior do que a dos controles (38% versus 10%, respectivamente). Para os pacientes bacteriêmicos o tempo médio de internação foi de 33 dias e o custo hospitalar de 6.692 dólares, enquanto que para os não-bacteriêmicos, o tempo médio de internação foi de 14 dias e o custo de 2.322 dólares.

2.6.3. Temperatura corporal

A associação entre a temperatura corporal e o prognóstico das ICS tem sido amplamente avaliada na literatura. No trabalho de Weinstein e cols.¹⁸ observou-se uma relação inversa entre a presença de hipertermia no início da sepse e a mortalidade. Todos os pacientes hipotérmicos e 42% dos normotérmicos faleceram por causas diretas ou indiretas relacionadas à ICS, enquanto que somente 29% dos pacientes febris tiveram desfecho fatal. Bryant e cols.⁶⁷ verificaram ainda um mau prognóstico entre os pacientes sépticos com temperatura baixa ou normal, enquanto que Roberts,⁶⁸ numa ampla revisão da literatura, mostrou os efeitos da elevação da temperatura corporal durante um processo infeccioso na defesa do hospedeiro. Outros pesquisadores estudaram a gravidade das ICS polimicrobianas e verificaram que o desfecho para uma evolução fatal era fortemente influenciado pela temperatura no momento do episódio séptico. A letalidade foi significativamente maior tanto nas infecções unimicrobianas quanto nas polimicrobianas, quando o paciente não era capaz de gerar uma resposta febril à infecção sistêmica.

2.6.4. Gravidade da doença de base

Numerosos autores de trabalhos científicos publicados nos últimos anos têm analisado a associação das ICS à gravidade da doença de base. Britt e cols.⁶⁹ mostraram uma relação direta entre a gravidade da doença e o risco de infecção nosocomial. Os pacientes portadores de doenças classificadas como fatais tiveram um risco 10 vezes maior de infecção nosocomial do que aqueles com afecções não-fatais. Num outro estudo, Salemi e cols.⁷⁰ observaram que, na presença de enfermidades graves, 19% das ICS contribuíram direta ou indiretamente para a morte dos pacientes.

As infecções fúngicas têm sido apontadas nos últimos anos como complicações freqüentes após terapias médicas e cirúrgicas, acometendo principalmente pacientes graves e imunodeprimidos.^{19,23} Num estudo envolvendo três hospitais do Rio de Janeiro, Nucci e cols.⁷¹ avaliaram os fatores de risco para o óbito em pacientes com câncer e fungemia. O modelo da análise multivariada revelou que o baixo status da performance dos pacientes no momento da ICS era uma das variáveis independentes significativamente relacionadas ao óbito ($p < 0,0001$).

Wenzel e cols.⁷² analisaram 412 episódios de bacteriemias e fungemias em diversos setores “críticos” e verificaram que os pacientes admitidos em unidades de transplante de medula óssea (TMO) tinham um risco 3,5 vezes maior de adquirir ICS em comparação às outras unidades do hospital. Na enfermaria de onco-hematologia o risco de ICS foi também significativamente maior ($RR=4,5$), enquanto que nas outras unidades cirúrgicas e não-cirúrgicas este risco não foi tão expressivo (1,9 e 1,7 respectivamente).

A prevalência de infecções nosocomiais em unidades de tratamento intensivo (UTI) varia principalmente em função do motivo da internação e da gravidade da doença de base. A freqüente utilização de procedimentos invasivos e terapias múltiplas torna os pacientes mais susceptíveis a estas graves complicações.⁷² Em estudo realizado na UTI do Hospital do Câncer-Rio de Janeiro,⁷³ demonstrou-se que as infecções mais freqüentes foram a pneumonia (28,9%), a infecção urinária (25,6%) e a ICS (24,1%). Seus autores não observaram correlação significativa entre as taxas globais de infecção e o uso de cateteres vesicais de demora ou

próteses ventilatórias, quando ajustadas para o tempo de permanência na unidade. Todavia, evidenciaram uma forte correlação positiva entre as ICS e o número de CVCs-dia. A taxa de ICS obtida neste sub-grupo de pacientes de alto risco foi bem mais elevada do que aquela observada em hospitais gerais.⁷⁴ Outros autores⁷⁵ analisaram a prevalência momentânea de infecções nosocomiais em pacientes críticos internados em 1.417 UTIs na Europa. Na maioria destas unidades (74,4%) estavam internados pacientes cirúrgicos e não-cirúrgicos, e as variáveis de risco diretamente associadas a um desfecho fatal foram as ICS (OR [razão de chances]=1,73), as doenças neoplásicas (OR=1,48) e a idade acima de 60 anos (OR=1,7).

2.6.5. Procedimentos cirúrgicos

Salomão e cols.⁴⁶ avaliaram doentes internados nas enfermarias cirúrgicas do Hospital São Paulo e demonstraram uma letalidade 10 vezes maior entre os pacientes com ICS em relação aos não-bacteriêmicos (42,5% *versus* 4,1%, respectivamente). Por outro lado, Velasco e cols.⁴³ analisaram a ocorrência de ICS em 313 pacientes adultos oncológicos e não perceberam uma letalidade mais elevada nos doentes cirúrgicos ($p=0,83$).

Nos anos 80, diversos autores⁷⁶⁻⁷⁹ observaram que pacientes críticos, principalmente aqueles com neoplasias malignas submetidos a cirurgias de grande porte, e que necessitaram de cuidados constantes de tratamento intensivo no pós-operatório imediato, apresentavam maior risco de adquirir ICS, principalmente por infecções fúngicas disseminadas. Dentre os fatores estudados que mais contribuíram para este acréscimo destacavam-se o uso prolongado de antibióticos de largo espectro, antiácidos ou bloqueadores H₂, a imunodeficiência do hospedeiro, as graves lesões de mucosa, o uso de cateteres intravasculares e a nutrição parenteral.^{80,81} O mecanismo de invasão dos tecidos extra-intestinais pelas bactérias e a sua conseqüente disseminação sangüínea têm sido apontados como fatores importantes na patogênese das bacteriemias e fungemias sistêmicas em pacientes imunodeprimidos.^{5,82} Além disso, a isquemia intestinal decorrente de manipulação do tubo digestivo durante o ato cirúrgico foi

também apontada como fator contribuinte importante no desenvolvimento dessas infecções.⁸³

Pittet e cols.⁸⁴ analisaram pacientes cirúrgicos criticamente enfermos e observaram uma incidência de 2,67 episódios de ICS para cada 100 admissões. A gravidade destes eventos infecciosos foi evidenciada por um excesso de mortalidade de 35%. Numa análise prospectiva de 20 meses, que incluía pacientes internados em diversas UTIs, Craven e cols.⁸⁵ observaram que os doentes submetidos a procedimentos cirúrgicos tiveram um maior número de bacteriemias em comparação aos não-cirúrgicos (8% *versus* 3%; $p < 0,05$).

Em um outro trabalho, Wenzel,⁸⁶ após salientar a importância das fungemias em pacientes no pós-operatório, mostrou que, em 1991, a candidemia foi responsável por 11,5% de todas as ICS nosocomiais e que 25% destas infecções ocorreram em pacientes cirúrgicos internados em UTIs.

2.6.6. Neutropenia

Em uma publicação da Sociedade de Doenças Infecciosas da América, Harthon e Lyke⁸⁷ assinalaram que os pacientes febris com contagem de neutrófilos inferior a 500 células (cels)/mm³ apresentavam probabilidade de desenvolver um processo infeccioso em torno de 60%, apesar de apenas 30 a 50% destas infecções poderem ser documentadas por HCs positivas. Lee e Pizzo⁸⁸ demonstraram que o número de pacientes com neoplasias malignas sob risco de infecção estava diretamente relacionado à intensidade e duração dos regimes de quimioterapia.

No estudo realizado no Hospital do Câncer-Rio de Janeiro durante o período de 1982 e 1985, Velasco e cols.³⁰ avaliaram 317 episódios febris em pacientes neutropênicos e demonstraram uma forte correlação positiva entre a gravidade da neutropenia e a presença concomitante de bacteriemias, infiltrados pulmonares e trombocitopenias graves. Não houve diferença estatística significativa entre a ocorrência de bacteriemias nas categorias de contagem de neutrófilos de zero a 100 cels/mm³ e de 101 a 500 cels/mm³ (26 episódios *versus* 17; $p = 0,21$). Contudo, a taxa de mortalidade foi expressivamente mais elevada no grupo de

pacientes com neutropenia mais grave (65% versus 29,4%; $p < 0,05$). Ehni e cols.⁴⁷ avaliaram 44 pacientes granulocitopênicos com HCs positivas e verificaram que em 48% das infecções a origem não foi determinada. Porém, ao analisarem os possíveis locais de origem dessas infecções, observaram que os mais frequentes foram os CVCs, o trato respiratório e o urinário. Em outro trabalho⁵⁶, ao se analisar a ocorrência de bacteriemias e fungemias em 356 pacientes com doenças neoplásicas, verificou-se que a característica mais marcante destas infecções era a alta incidência de episódios polimicrobianos entre os pacientes neutropênicos. Tais autores evidenciaram ainda uma maior letalidade em pacientes com estas infecções em comparação às unimicrobianas (62,6% versus 38,1%, respectivamente). Elting e cols.⁵⁷ avaliaram pacientes com neoplasias malignas e sepse polimicrobiana e observaram a ocorrência de neutropenia em 46% destes pacientes.

2.6.7. Cateter venoso central e nutrição parenteral

Rotstein e cols.,⁴⁹ em um estudo sobre a incidência de infecções relacionadas aos cateteres de Hickman em pacientes com câncer, mostraram que os microorganismos gram-negativos e os fungos são os principais fatores responsáveis pela remoção dos acessos vasculares. Elting e Bodey⁸⁹ analisaram 149 episódios de septicemias por *Xanthomonas* spp. e espécies de *Pseudomonas* não-*aeruginosa* e verificaram que a não-remoção dos CVCs resultou em uma taxa significativamente maior de falência terapêutica e recorrência de infecção.

A literatura médica relativa à questão da remoção ou não dos cateteres endovenosos centrais na presença de ICS permanece controversa. Embora alguns autores^{90,91} afirmem que a maioria das infecções bacterianas possa ser conduzida apropriadamente sem a remoção dos CVCs, outros indicam a sua retirada imediata na presença de ICS por estafilococos coagulase-negativa,⁹² devido à alta taxa de recorrência destas infecções e à elevada morbidade a elas associada. Estes autores demonstraram em uma análise multivariada que os pacientes sem remoção de cateteres durante o tratamento das bacteriemias estafilocócicas apresentaram uma probabilidade 2,9 vezes maior de recorrência

das infecções do que aqueles cujos cateteres foram retirados. Complicações graves consistindo em trombose séptica, sepse fatal, endocardite, osteomielite, êmbolos sépticos e abscessos metastáticos têm sido relatadas em associação às bacteriemias por *Staphylococcus aureus*.⁹³ Dugdale e cols.⁹⁴ mostraram que em pacientes com cateteres de longa duração do tipo Hickman e bacteriemias por *Staphylococcus aureus* a permanência dos cateteres resultou em uma maior taxa de recorrência da ICS e de letalidade.

Quanto às candidemias, alguns autores^{95,96} indicam a remoção imediata dos CVCs na tentativa de diminuir a persistência das fungemias e a morbidade e mortalidade associadas a estas infecções. Entretanto, outros⁹⁷ enfatizam a rápida instituição da terapia antifúngica sem necessidade da retirada imediata dos cateteres de longa duração. Estes pesquisadores sugerem a remoção dos cateteres somente quando o paciente não responde à terapia antifúngica dentro de 96 horas ou quando a candidemia persiste por mais de 48 horas, apesar da terapêutica antifúngica apropriada. Em outro estudo realizado em seis hospitais terciários no Brasil, Nucci e cols.⁹⁸ identificaram, através de um modelo estatístico, a idade avançada e a não-remoção dos CVCs como as únicas variáveis independentes de risco de morte em pacientes com candidemia. Lowder e cols.⁹⁹ estudaram 90 casos de cateteres de Broviac inseridos em pacientes com neoplasias malignas e verificaram que os pacientes com leucemias apresentavam bacteriemias e fungemias numa proporção mais elevada do que os não-leucêmicos. Este achado foi justificado pelo maior tempo de exposição aos CVCs nos pacientes com leucemias (52 dias *versus* 32,5 dias; $p < 0,01$) e pelo período de neutropenia expressivamente mais prolongado (24,7 dias *versus* 7,7 dias; $p < 0,001$). Eppes e cols.⁹⁵ examinaram o desfecho do tratamento da candidemia em crianças portadoras de CVCs e verificaram que o grupo tratado com anfotericina B e o que permaneceu com os cateteres por mais de 3 dias após a primeira HC positiva apresentaram fungemias persistentes. Neste grupo, a morbidade e a mortalidade foram significativamente mais elevadas do que no grupo, cujos CVCs foram retirados imediatamente após a suspeita ou o reconhecimento da infecção fúngica.

Fraser e cols.¹⁰⁰ analisaram a evolução de 106 pacientes com ICS e demonstraram que o uso de CVCs e de nutrição parenteral total (NPT) foi mais comum nos episódios com candidemia mantida por um período superior a 48 horas do que naqueles com hemocultura positiva por um tempo igual ou inferior a 2 dias (74% *versus* 39%; $p=0,001$). A alta mortalidade observada nesse estudo (57%) foi associada principalmente ao uso de CVCs e à presença de fungemia prolongada. Alverdy e cols.¹⁰¹ examinaram o efeito da nutrição parenteral na “translocação” de bactérias através do trato gastrintestinal. Estes autores demonstraram que as bactérias intestinais “translocavam-se” para os gânglios linfáticos mesentéricos após duas semanas de NPT, devido principalmente a um aumento do número de bactérias no ceco e redução do nível intra-luminal de imunoglobulina secretória. Outros autores¹⁰² observaram ainda que a colonização intestinal é o principal fator desencadeante de bacteriemias por gram-negativos em pacientes hematológicos neutropênicos, e sugeriram também como possível mecanismo etiológico a “translocação” de microorganismos intestinais.

2.6.8. Outros fatores

Weinstein e cols.¹⁸ avaliaram a influência de diversos fatores no desencadeamento de ICS. Algumas combinações de variáveis mostraram-se significativas, entre elas, os procedimentos cirúrgicos e as neoplasias malignas quando associadas à terapia com corticosteróide, ao diabetes mellitus, à doença renal crônica e à cirrose hepática. Estes pesquisadores também assinalaram que as doenças neoplásicas, principalmente as hematológicas, agravadas por dois ou mais dos fatores acima mencionados, aumentavam a letalidade decorrente do processo infeccioso. Arpi e cols.¹⁴ analisaram 3.491 episódios de bacteriemias durante um período de 25 anos e mostraram que a metade desses pacientes já apresentava coincidentemente alguns fatores predisponentes, tais como as doenças malignas, o diabetes mellitus e a doença renal crônica. Segundo estes autores, a ocorrência de choque foi o fator de risco independente mais significativo para uma evolução fatal. Verificou-se ainda uma taxa de mortalidade mais alta entre os pacientes hematológicos.

2.7. Agentes etiológicos

2.7.1. Microorganismos gram-negativos

Em uma análise do sistema nacional de vigilância de altas hospitalares realizada pelo CDC¹⁰³ no período de 1965 a 1974, notou-se que a incidência das bacteriemias por microorganismos gram-negativos nos hospitais Norte-americanos cresceu de 5,2 para 9,4/1000 admissões. Em uma outra análise¹⁰⁴ abrangendo bacteriemias nosocomiais ocorridas entre 1965 e 1978, observou-se que 2/3 destas infecções eram endêmicas e que 79% das epidêmicas foram causadas por bacilos gram-negativos aeróbicos. Petrilli e cols.,¹⁰⁵ após estudarem 240 episódios de febre e neutropenia em 145 crianças com câncer, evidenciaram que os microorganismos gram-negativos foram responsáveis por 44% das ICS. Ehni et cols.⁴⁷ estudaram 44 pacientes neutropênicos com ICS ocorridas entre 1985 e 1986, e mostraram que as enterobactérias e a *Pseudomonas aeruginosa* representaram 71,4% dos agentes etiológicos. No Hospital do Câncer-Rio de Janeiro, entre 1982 e 1985, os microorganismos aeróbicos gram-negativos foram os mais prevalentes (69,1%) e os patógenos *Enterobacter* spp., *Escherichia coli* e *Klebsiella* spp. responsáveis por 51% do total das infecções por esses microorganismos.³⁰ Tais estudos corroboram os achados de outras publicações mais recentes,^{14,32,34,106} que também ressaltam a importância das bactérias gram-negativas na etiologia das ICS nosocomiais.

2.7.2. Microorganismos gram-positivos

Nas últimas décadas, os microorganismos gram-positivos destacaram-se como os mais prevalentes nas ICS nosocomiais.³³ Esta tendência foi ocasionada principalmente pela maior freqüência de estafilococos coagulase-negativa isolados nas hemoculturas. Algumas publicações^{47,107} documentaram ainda uma elevação concomitante da morbidade e mortalidade associadas a essas infecções, especialmente em pacientes granulocitopênicos febris. No passado, tais microorganismos, quando isolados uma única vez no sangue, eram freqüentemente considerados responsáveis pela contaminação. Todavia, outros

estudos enfatizam a importância clínica dos estafilococos coagulase-negativa quando isolados em uma única HC, na presença de um quadro clínico infeccioso, sobretudo em pacientes imunodeprimidos portadores de cateteres venosos centrais.^{108,109} Diversas publicações tentam explicar as possíveis razões do aumento na frequência de infecções por esses microorganismos. Uma das hipóteses é que a alta prevalência desses microorganismos no contexto atual resulta do reconhecimento e identificação mais eficaz desses microorganismos como agentes etiológicos das ICS.³⁷ Outras explicações prováveis seriam o crescente uso de cateteres intravasculares de longa duração e a pressão seletiva induzida pelo uso de antibióticos de largo espectro.¹¹⁰⁻¹¹² Num estudo prospectivo de 288 episódios de bacteriemia em pacientes neutropênicos, realizado entre 1986 e 1993, observou-se um aumento contínuo no número de casos de septicemia por gram-positivos que atingiu o percentual de 81% dos episódios em 1993. Pittet e Wenzel³⁸ observaram que, durante a década de 1980, os *Staphylococcus aureus* foram os principais agentes etiológicos das bacteriemias. Esta ocorrência não se alterou no início dos anos 90, mantendo-se atualmente como um dos microorganismos mais prevalentes e responsável por 12% a 17% dos episódios de ICS observados num hospital geral.

Recentemente, tem-se verificado em pacientes com câncer o desenvolvimento de bacteriemias por estreptococos do grupo “viridans”, associadas a insuficiência respiratória aguda, choque séptico e alta mortalidade.¹¹³⁻¹¹⁵ Este aumento de casos foi atribuído a diversos fatores, incluindo o uso indiscriminado de quinolonas e a mucosite grave induzida por altas doses de quimioterápicos.¹¹⁶⁻¹¹⁸ Dados relatados pelo CDC¹¹⁹ mostraram que, entre 1990 e 1992, os enterococos constituíram o terceiro microorganismo mais frequentemente isolado no sangue. Em um outro relatório distribuído pelo CDC¹²⁰ demonstrou-se ainda a emergência de enterococos resistentes à vancomicina. Embora esses patógenos sejam relativamente não-virulentos, alguns trabalhos destacam o comportamento invasivo de tais microorganismos quando associados a variáveis de risco. Edmond e cols.¹²¹ descreveram um surto de bacteriemia por *Enterococcus faecium* em uma unidade oncológica com uma taxa de mortalidade atribuída de

37%. Neste estudo, os principais fatores de risco independentes associados ao desenvolvimento dessas infecções foram a colonização do trato gastrointestinal por enterococos resistentes e o uso prévio de antibióticos com atividade anaerobicida.

2.7.3. Fungos

Várias instituições têm documentado aumento progressivo de infecções fúngicas sistêmicas em pacientes gravemente enfermos e hospitalizados,¹²² neutropênicos^{123,124} e portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida,¹²⁵ receptores de medula óssea¹²⁶ e de órgãos sólidos.¹²⁷ A maioria destes eventos infecciosos é causada pela *Candida albicans* e *Aspergillus* spp.,¹²⁴ os quais têm assumido uma posição relevante entre os principais microorganismos causadores de infecções nosocomiais. Mais recentemente, outros fungos emergiram como agentes etiológicos significativos de processos infecciosos oportunistas disseminados,¹²⁸ aumentando diretamente o tempo de permanência hospitalar, a morbidade inerente e os custos desta hospitalização.

Diversos autores têm enfatizado o mau prognóstico de pacientes com doença fúngica disseminada, particularmente aqueles com câncer.^{123,125} No trabalho de Meunier e cols.¹²⁹ a incidência de infecções fúngicas foi significativamente alta entre pacientes neutropênicos, apesar da mortalidade ter sido semelhante nos grupos com ou sem neutropenia. O impacto das fungemias pode ser medido por vários trabalhos recentemente publicados, cujos autores estudaram as tendências das infecções nosocomiais.^{37,130} Tais estudos revelaram que, nos últimos anos, o aumento proporcional das infecções fúngicas excedeu em muito o dos outros microorganismos, à exceção dos estafilococos coagulase-negativa, respondendo por um alto percentual de ICS e de infecções urinárias. Beck-Sagué e cols.¹³¹ demonstraram que, nos Estados Unidos da América do Norte, a incidência de fungemia aumentou de 1,0 episódio por 1000 altas em 1980 para 4,9/1000 em 1990. As espécies de *Candida* foram responsáveis por 78% de todas as infecções fúngicas hospitalares e a *Candida albicans* por 76% destas infecções. Este aumento foi relacionado especialmente ao uso de cateteres intravasculares e antibióticos de largo-espectro. Num levantamento microbiológico realizado no

Hospital do Câncer-Rio de Janeiro,¹³² foram identificados 54 pacientes com 76 episódios de fungemias no biênio 1994 e 1995. A maioria dos casos ocorreu em doentes hematológicos (56,9%) com diagnósticos de leucemias e linfomas (60,3%). As espécies não-*albicans* foram os principais patógenos identificados durante as fungemias (48,6%). Em outro estudo de vigilância epidemiológica das fungemias em pacientes com câncer em três hospitais no Rio de Janeiro, Nucci e cols.¹³³ também demonstraram grande predominância de *Candida* não-*albicans* (63%). As neoplasias hematológicas foram as principais doenças de base, responsáveis por 65,9% dos episódios. Colombo e cols.¹³⁴ analisaram prospectivamente 95 episódios de fungemias em seis hospitais terciários nas cidades de São Paulo, Campinas e Rio de Janeiro. Novamente, as *Candida* não-*albicans* foram as mais comumente isoladas (75,7%) e as leucemias e os linfomas (25,2%) as principais doenças associadas a esses episódios infecciosos. Wenzel e cols.⁸⁶ relataram que, aproximadamente 25% das candidemias ocorreram nas UTIs cirúrgicas, 25% na unidade de TMO, 20% nas UTIs de pacientes clínicos, 20% nas enfermarias médicas e somente 10% na unidade de onco-hematologia.

Existe uma grande variação nos coeficientes de letalidade por ICS relatados na literatura médica. Alguns autores¹³⁵ verificaram em estudos prospectivos que, apesar do aumento no número de casos de bacteriemias e fungemias observado nos últimos anos, houve um decréscimo na mortalidade a elas atribuída. Em uma análise do CDC,⁴⁰ o percentual de altas com diagnóstico de sepse aumentou de 74 para 176 casos por 10.000 pacientes no período de 1979 a 1987, o que correspondeu a um acréscimo de 139%. Embora a taxa de letalidade tivesse sofrido uma retração de 31% para 25%, os pacientes septicêmicos continuaram a apresentar risco mais elevado do que aqueles sem diagnóstico de sepse comprovada por exames laboratoriais. Pittet e Wenzel³⁸ referiram que, durante os anos de 1980 a 1992, a taxa global de ICS aumentou linearmente de 6,7 para 18,4/1000 altas, e que o risco de óbito dos pacientes hospitalizados com sepse foi aproximadamente 20 vezes maior do que os não-infectados.

No relatório do sistema NNIS,¹³¹ que abrangeu um período de 10 anos, os coeficientes de letalidade por fungemia foram mais elevados do que os das bacteriemias em geral (29% versus 17%, respectivamente). Wey e cols.,¹³⁶ em

um estudo do tipo caso-controle, nos forneceram informações importantes relacionadas ao impacto da candidemia como fator de risco independente da letalidade e sua ação direta no tempo de hospitalização. Este estudo demonstrou uma taxa de mortalidade global de 57% e um risco atribuído à candidemia de 38%. O tempo mediano de permanência hospitalar para os pacientes sobreviventes com fungemia foi significativamente superior aos controles (70 dias *versus* 40 dias, respectivamente; $p < 0,001$). Um outro estudo realizado pelo mesmo grupo de pesquisadores assinalou que as principais variáveis preditivas de candidemia nosocomial foram: hemodiálise prévia (OR=7,23), colonização por *Candida* spp. (OR=10,37), uso de cateteres intravasculares centrais (OR=7,23) e a quantidade de antibióticos administrada antes da ICS (OR=1,73). Wingard¹³⁷ realizou abrangente revisão, que incluía 37 trabalhos publicados entre 1952 e 1992, e apontou as espécies de *Candida não-albicans* como os patógenos mais significativos na etiologia das infecções em pacientes com câncer, responsáveis por 46% de todas as infecções sistêmicas ocasionadas por *Candida*.

2.8. Resumo da literatura

Como se pode depreender dos diversos estudos anteriormente mencionados não há um consenso na definição do episódio de ICS, o que dificulta a interpretação e a comparação dos resultados.

Os autores das pesquisas sobre os aspectos clínico-epidemiológico e microbiológico demonstraram um aumento significativo na incidência das ICS nas últimas décadas e uma mudança relevante na distribuição dos agentes etiológicos causadores dessas infecções.

A gravidade da doença de base está fortemente associada ao risco de desenvolvimento de ICS nosocomial. Os pacientes com neoplasias malignas, principalmente as hematológicas, aqueles internados em UTIs e os submetidos ao TMO apresentaram um maior risco de ICS. Os fatores de risco com maior influência no desenvolvimento de ICS foram os procedimentos cirúrgicos, o uso de antimicrobianos, a presença de CVCs e NPT, e a intensidade e duração da neutropenia diretamente relacionada aos regimes de quimioterapia.

A maioria das ICS em pacientes com câncer foi causada por um único

microorganismo, porém, as polimicrobianas predominaram em pacientes portadores de CVCs, nos neutropênicos e também naqueles submetidos a procedimentos cirúrgicos. Os microorganismos gram-positivos e as espécies de *Candida não-albicans* foram os principais patógenos isolados nas HCs durante estes processos infecciosos.

As ICS em pacientes com câncer são predominantemente de origem primária, sem foco determinado ou associadas aos acessos intravasculares. Nesse último grupo, o local de inserção do cateter na pele e a extremidade proximal do CVC, colonizada por microorganismos exógenos, foram as fontes mais freqüentemente relacionadas ao desenvolvimento da sepse. As principais topografias das ICS secundárias foram os tratos urinário e respiratório.

A maioria dos autores indica a remoção imediata dos CVCs na presença de ICS fúngicas e estafilocócicas, principalmente por *Staphylococcus aureus*, devido à alta morbidade e mortalidade associadas a tais infecções.

Apesar do decréscimo nos coeficientes de letalidade por ICS observado nos últimos anos, notou-se uma maior mortalidade entre os pacientes com câncer e ICS por estreptococos do grupo “viridans”. As infecções fúngicas foram responsáveis por um tempo prolongado de hospitalização e por uma alta letalidade atribuída, principalmente quando associadas aos CVCs e a uma duração superior a 48 horas. Os coeficientes de letalidade mais elevados foram observados entre os pacientes com neoplasias malignas, em precário estado geral, neutropênicos e com ICS polimicrobianas.

3. OBJETIVOS

3.1. Descrever as características clínico-epidemiológicas e microbiológicas das infecções da corrente sanguínea em pacientes internados em um hospital de câncer do Rio de Janeiro, Brasil.

3.2. Identificar as variáveis independentes de infecção da corrente sanguínea associadas à letalidade em pacientes internados em um hospital de câncer do Rio de Janeiro, Brasil.

3.3. Identificar as variáveis de risco independentes para o desenvolvimento das infecções da corrente sanguínea em pacientes adultos internados em um hospital de câncer do Rio de Janeiro, Brasil.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1. Local do estudo

O estudo foi realizado no biênio 1993/1994 no Hospital do Câncer, centro oncológico de referência nacional com amplo programa de residência médica. Localiza-se no município do Rio de Janeiro, RJ, Brasil, e pertence ao complexo do Instituto Nacional do Câncer. Com 206 leitos, o hospital registra anualmente 5.800 admissões e 130.000 consultas ambulatoriais. Os serviços cirúrgicos ocupam cerca de 53% dos leitos, e incluem as seções de cirurgia abdômino-pélvica, cirurgia de cabeça e pescoço, mastologia, neurocirurgia, cirurgia plástica e microcirurgia reconstrutora, cirurgia de tórax, cirurgia de tecido ósseo-conjuntivo e urologia. Os serviços não-cirúrgicos ou clínicos compreendem o CEMO, a oncologia clínica, a hematologia, a radioterapia e a pediatria clínica. Os serviços de suporte clínico incluem a clínica médica, a medicina nuclear e uma UTI com 10 leitos. O serviço de atendimento externo, com aproximadamente 130.000 consultas anuais, é responsável por um movimento de quimioterapia envolvendo 36 pacientes-dia e 15 cirurgias ambulatoriais-dia.

4.2. Delineamento do estudo

O planejamento operacional da pesquisa incluiu essencialmente duas etapas. Um estudo descritivo inicial que consistiu em uma fase de coleta de dados dos prontuários médicos de todos os pacientes com ICS internados no Hospital de Câncer com diagnóstico de neoplasia maligna e todos aqueles em condicionamento de TMO ou que estivessem em tratamento de suas complicações. Foram excluídos todos os pacientes com doenças benignas, excetuando-se os submetidos ao TMO. Esta primeira etapa foi efetuada a partir dos relatórios de HCs positivas fornecidos diariamente pelo Laboratório de Microbiologia. Posteriormente, verificou-se a distribuição proporcional da ocorrência de ICS em relação às variáveis demográficas, clínicas e microbiológicas, e sua associação com o óbito durante o episódio infeccioso. Esta fase serviu para selecionar os pacientes adultos analisados posteriormente como casos.

Com o intuito de se identificarem os possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento de ICS, a segunda etapa da pesquisa privilegiou um estudo do tipo caso-controle com emparelhamento individual. Foram definidos como casos os pacientes hospitalizados, adultos ou adolescentes (idade ≥ 15 anos), com doença infecciosa e pelo menos uma HC positiva verdadeira, para bactéria ou fungo. Os controles tinham que estar hospitalizados durante o mesmo período do estudo e com infecção ativa, embora sem HCs positivas. O critério de seleção dos controles foi o de pelo menos duas HCs negativas durante o episódio infeccioso. Estes pacientes foram emparelhados aos casos na proporção de 1:1 em relação à idade (± 6 anos) e à data da primeira HC positiva (± 4 meses), com o objetivo de atenuar os vieses de confusão relativos à idade propriamente dita, aos protocolos de tratamento, às doenças de base e às variáveis relacionadas ao período de coleta da amostra das HCs.

4.3. Escolha dos fatores de risco

Os prontuários médicos de todos os pacientes foram revistos por dois médicos infectologistas e uma enfermeira da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital do Câncer. Todos os prováveis fatores de risco associados ao desenvolvimento do processo infeccioso foram escolhidos de acordo com dados obtidos da literatura médica e avaliados no momento da primeira HC positiva (casos) e negativa (controles). Tais fatores levaram em consideração dados demográficos, a doença de base, o sítio primário do tumor, o estágio clínico da neoplasia, a ocorrência de febre, os procedimentos cirúrgicos prévios, a exposição à quimioterapia, a realização de TMO, a história de perda de peso, o status da performance, o local de aquisição da infecção, suas fontes de origem, o uso prévio de antimicrobianos, antiácidos ou antagonistas de receptores H_2 , a presença de cateteres venosos profundos, a nutrição parenteral total, a duração e o grau de gravidade da neutropenia, o uso de corticosteróide, a presença de hiperglicemia, de hipotensão arterial, de infiltrado pulmonar e de um processo infeccioso à distância.

4.4. Definições

A maioria das definições de infecção adotadas no presente estudo baseou-se no *National Nosocomial Infections Surveillance-NNIS System Manual*¹³⁸ e *Centers for Disease Control, Atlanta, USA*.¹³⁹ Os critérios para os pacientes neutropênicos foram modificados de acordo com Sickles e cols.,¹⁴⁰ levando-se em consideração a ausência de resposta inflamatória e manifestações clínicas de infecção neste grupo de pacientes.

4.4.1. Episódio clínico infeccioso

A unidade avaliada no estudo foi o **episódio clínico infeccioso**, definido como a ocorrência de um evento infeccioso na presença ou não de HCs positivas. Como critério de definição para o início do episódio utilizamos o dia da coleta da primeira cultura positiva ou negativa de sangue. Para a apreciação do final do episódio, designamos o dia da suspensão de todos os antibióticos, com o paciente sem qualquer evidência clínica ou microbiológica de infecção. Deste modo, um único episódio infeccioso poderia apresentar uma ou mais HCs positivas, as quais estariam relacionadas a uma ou mais fontes comuns de infecção. Assim como Roberts,³⁷ na definição do episódio clínico infeccioso no estudo atual levou-se em consideração a relação entre o episódio e a fonte, a ocorrência de recaídas da infecção, a superinfecção, as infecções polimicrobianas e o uso de antibióticos. Os pacientes poderiam ser readmitidos no protocolo com novo episódio infeccioso somente quando estivessem “fora do estudo” e sem qualquer evidência clínica de infecção ou comprovada por culturas de sangue nos 14 dias precedentes.

4.4.2. Características do episódio clínico infeccioso

A ocorrência de uma mesma espécie de microorganismo isolada em múltiplas culturas de sangue durante o episódio clínico infeccioso foi considerada somente uma única vez na análise do estudo. Definimos o episódio de ICS como **unimicrobiano** quando uma única espécie de bactéria ou fungo foi isolada durante todo o processo infeccioso. Por outro lado, para que considerássemos a

infecção como **polimicrobiana** foi necessário o isolamento de microorganismos de espécies diferentes e clinicamente significantes em uma única amostra ou em várias hemoculturas durante essa infecção. O episódio infeccioso foi definido como **transitório** quando houve isolamento de microorganismo(s) no sangue somente nas primeiras 48 horas, sendo necessário, ao menos, uma HC negativa após este período de tempo. Consideramos o episódio como **persistente** quando as HCs continuaram positivas por mais de 48 horas.

Os patógenos isolados no sangue foram classificados como **contaminadores** ou **verdadeiros** segundo os critérios do NNIS.¹³⁸ Os microorganismos ambientais ou pertencentes à microbiota da pele (por exemplo: *Bacillus* species, estafilococos coagulase-negativa, bacilos difteróides, micrococcos ou *Propionibacterium* species) isolados em uma única cultura de sangue foram responsáveis pelos resultados **falso-positivos**, quando o médico assistente assim os interpretou devido à ausência de sinais ou sintomas clínicos e alterações laboratoriais sugestivas de infecção e sem qualquer intervenção ou uso de antibióticos. Tais microorganismos poderiam ter sido introduzidos no momento da coleta do sangue ou durante os procedimentos laboratoriais subsequentes. Todavia, quando um paciente imunocomprometido portador de CVC apresentava evidência clínica de infecção, ou quando o médico assistente iniciava um tratamento com antimicrobianos para uma suposta infecção, uma única HC foi suficiente para ser classificada como verdadeira mesmo na presença de microorganismos de pele potencialmente “contaminantes”.^{39,141} Excluímos do estudo todos os episódios com microorganismos de difícil diferenciação entre verdadeiros ou “contaminantes”.

4.4.3. Local de aquisição e origem das ICS

Um episódio de ICS foi julgado como adquirido em ambiente **hospitalar** quando a primeira hemocultura positiva foi obtida após 48 horas da admissão ou quando esta estava relacionada a procedimentos invasivos ou instrumentação de mucosa. Qualquer episódio de ICS ocorrido nas primeiras 48 horas após a admissão foi considerado como **comunitário**. Designamos a fonte como **primária** quando a ICS aconteceu na ausência de qualquer infecção clínica ou comprovada

por testes microbiológicos (origem desconhecida) ou quando as culturas positivas foram relacionadas à infusão venosa de soros e ao uso de cateteres vasculares na ausência de tromboflebite supurativa. Devido à não realização de culturas quantitativas e semi-quantitativas no sangue e no cateter no Hospital do Câncer-Rio de Janeiro, adaptamos as definições das infecções relacionadas ao CVC empregadas por Howell⁵¹ e Raad⁵². Por se tratar de um estudo retrospectivo, definiu-se a ICS como relacionada ao CVC nas seguintes situações: (1) infecção do acesso vascular (sinais inflamatórios no local de inserção do cateter ou ao longo do trajeto subcutâneo) associada à hemocultura positiva, mesmo se o cateter não tivesse sido removido e enviado para cultura ou (2) hemoculturas positivas colhidas através do sangue periférico e do CVC, com microorganismos semelhantes (espécie e sensibilidade) e (3) regressão do quadro infeccioso nas primeiras 48 horas após a retirada do cateter, na ausência de terapia antimicrobiana ou após uma tentativa sem sucesso de tratamento com antibióticos por um período mínimo de 72 horas.

A fonte **secundária** é o resultado de um foco infeccioso distante e documentado com o mesmo microorganismo isolado no sangue. Para se obter um diagnóstico de ICS secundária a uma pneumonia foi necessário que a bacteriemia ou fungemia tivesse ocorrido subseqüentemente a um infiltrado, a uma consolidação ou a uma cavitação pulmonar nova ou progressiva.

4.4.4. Variáveis clínicas

Todas as variáveis foram analisadas no momento da primeira cultura positiva ou negativa de sangue. Definimos **febre** como a temperatura axilar igual ou superior a 38,5°C observada em uma única ocasião, ou 38°C em duas ou mais ocasiões por um período de 12 horas, sempre não relacionada a drogas ou substâncias pirogênicas. A duração da febre, que precedeu o episódio infeccioso, foi determinada pelo intervalo de tempo decorrido entre o início da elevação da temperatura e a data da obtenção da primeira HC. Quando o momento preciso do início da febre não podia ser determinado, considerou-se o dia da avaliação inicial como o primeiro dia de febre.

Hipotensão arterial foi definida como pressão sistólica inferior a 90 mmHg, ou níveis tensionais “dentro dos limites da normalidade” que exigissem reposição volêmica, drogas vasopressoras ou ambas durante pelo menos 12 horas. Incluímos nesta definição todos os pacientes previamente hipertensos que demonstraram uma queda de 50 mmHg em relação à última pressão arterial medida em condições “normais”.

A **perda de peso** foi considerada como significativa quando havia uma história de emagrecimento maior do que 10% do peso habitual nos 30 dias precedentes.

Os pacientes foram classificados como **neutropênicos** quando a contagem absoluta dos neutrófilos apresentava-se igual ou inferior a 1000 cels/mm^3 no momento da coleta da primeira HC. A duração foi determinada pelo número de dias de neutropenia até a coleta da HC. Se o paciente foi admitido com uma contagem de neutrófilos desconhecida, considerou-se a duração da neutropenia, para efeito do estudo, como igual a um dia. Este grupo de pacientes foi analisado separadamente com o objetivo de se avaliar a associação do grau de neutropenia ao desenvolvimento da ICS. O percentil 75 de distribuição da duração da neutropenia antes da primeira HC positiva foi utilizado como ponto de corte para a dicotomização entre duração curta e longa.

Foi registrado também o intervalo de tempo entre a admissão e o primeiro dia de avaliação de cada paciente (tempo de hospitalização antes da HC). A presença de **cateteres venosos centrais** foi categorizada em sim ou não e analisada conforme os tipos em cateteres de longa duração (implantados por procedimento cirúrgico e projetados para permanecerem por longo período de tempo) e cateteres de curta duração (inseridos por punção percutânea ou por dissecação venosa e com o intuito de serem retirados em curto tempo).

A ICS foi considerada como associada à **manipulação** quando um paciente afebril e assintomático desenvolveu febre, calafrio ou hipotensão no período de 24 horas após instrumentação de mucosa ou manuseio de um cateter venoso central. A presença de **corticosteróide** foi considerada, quando administrada diariamente na dose mínima de 20 mg de prednisona, ou equivalente, por duas semanas antes da avaliação, ou 30 mg durante pelo menos uma semana¹⁸. A **cirurgia prévia** foi definida como qualquer procedimento cirúrgico NNIS¹³⁸ ocorrido nos 30 dias anteriores à avaliação, enquanto que a **hiperglicemia** foi

considerada significativa quando o nível sérico de glicose estivesse igual ou superior a 200 mg/dl ou na eventualidade de o paciente estar em uso de agentes hipoglicemiantes orais ou de insulina. Registramos o uso de **drogas antineoplásicas** caso estas tivessem sido administradas nos 30 dias precedentes e também o uso de **antibióticos** e **agentes antifúngicos** caso tivessem sido administrados na semana anterior à avaliação por mais de três dias consecutivos. A **nutrição parenteral total** foi avaliada somente como presente ou ausente. O **status da performance** do paciente foi registrado de acordo com a escala de Karnofsky¹⁴² segundo os seguintes critérios de atividade diária do paciente: 100-90% (assintomático), 70-80% (sintomático de câncer, mas completamente ambulatorial), 50-60% (sintomático e acamado menos que a metade do dia), 30-40% (sintomático e acamado mais que a metade do dia, morte não-iminente), 10-20% (muito debilitado, necessitando de apoio contínuo, processos letais progredindo rapidamente) e 0% (morto).

4.4.5. Terapia antimicrobiana empírica

Consideramos o tratamento como **adequado** se o microorganismo isolado na HC era sensível a pelo menos um dos antibióticos administrados nas primeiras 24 horas, em doses e intervalos apropriados do ponto de vista terapêutico e por via aceitável. Caso contrário, a administração dos antibióticos era considerada **inadequada**. A eficácia terapêutica foi avaliada somente após um período mínimo de 72 horas de uso de antimicrobianos. Definimos a terapia como **eficaz**, quando todas as culturas de sangue tornaram-se negativas após 72 horas de tratamento, sendo necessárias para a avaliação pelo menos duas HCs negativas. O tratamento foi interpretado como **ineficaz** quando as culturas, após o período inicial de 72 horas de terapia antimicrobiana, continuaram a evidenciar microorganismos viáveis no sangue. A definição de eficácia antimicrobiana diz somente respeito à presença ou não de HCs positivas durante o episódio infeccioso e não à evolução clínica. Qualquer modificação no esquema empírico inicial foi registrada e analisada quanto à eficácia terapêutica.

4.4.6. Letalidade por ICS

A evolução para o óbito foi relacionada diretamente ao episódio infeccioso se o óbito ocorreu durante o período da avaliação clínica. A letalidade atribuível calculada no estudo do tipo caso-controle foi determinada pela subtração dos coeficientes de letalidade dos casos e dos controles emparelhados.¹⁴³

4.5. Microbiologia das ICS

Durante todo o período do estudo foi utilizado apenas um método de cultura de sangue. Este foi coletado e colocado em caldo de infusão de *Brain-heart infusion* (BHI) e suplementado com sulfanotopolianetol a 0.03% como anticoagulante. Após um período de 6 a 24 horas de incubação a 37°C, foi feita uma subcultura cega em placa de agar-sangue, agar-Sabouraud dextrose e agar BHI. Na seqüência, os frascos foram diariamente observados e, em caso de alteração no seu aspecto (turvação, hemólise, etc.), realizou-se uma outra subcultura. Não foi efetuada nenhuma cultura quantitativa de sangue. A identificação dos microrganismos isolados assim como o estudo da susceptibilidade aos antibióticos foram feitos segundo rotina do Laboratório de Microbiologia do Hospital, de acordo com técnicas usualmente empregadas.^{144,145} Durante o período do estudo (1993-1994), não foram realizadas culturas quantitativas ou semiquantitativas dos cateteres vasculares e nem identificação das espécies dos fungos, exceto *Candida albicans*, a qual foi identificada pela formação de tubo germinativo.

4.6. Análise estatística

Na análise univariada utilizou-se o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher para se avaliar a significância estatística da diferença entre as proporções.¹⁴⁶ As variáveis contínuas foram analisadas pelo teste *t* de *Student*, ou, quando apropriado, pelo teste de *Kruskal Wallis*. As variáveis estatisticamente significativas ($p < 0,05$) foram adicionadas em um modelo de regressão logística múltipla linear com o intuito de se obter associações independentes com a variável desfecho.

No estudo do tipo caso-controle as proporções foram comparadas usando-se o teste de *Mantel-Haenszel* para se determinar a significância estatística. A razão de chances e o intervalo de 95% de confiança (IC95%), assim como os limites de significância estatística, foram calculados de acordo com Schlesselman.¹⁴⁷ O IC95% em torno da letalidade atribuída foi calculado usando-se o erro padrão aproximado, derivado do método de Taylor.¹⁴⁸

Os dados foram analisados utilizando-se programa de estatística do EPI INFO (Epi 6,03 CDC, USA). Para as análises multivariadas por regressão logística foi utilizado o programa EGRET (*Statistics Research Corporation, USA*). O valor de $p < 0,05$ (bi caudal) foi considerado como estatisticamente significativo.

5. RESULTADOS

5.1. Estudo descritivo das infecções da corrente sanguínea

De janeiro de 1993 a dezembro de 1994, o laboratório de microbiologia do Hospital do Câncer-Rio de Janeiro processou 10.686 frascos de hemoculturas. Deste total, 1.164 (10,9%) foram positivos para bactérias ou fungos. O estudo compreendeu 1.037 (89%) hemoculturas. Cento e vinte e sete foram excluídas: 62 foram consideradas contaminadas, 42 pacientes não tiveram os prontuários localizados ou se encontravam incompletos e 17 hemoculturas ocorreram em pacientes sem doença neoplásica e não-receptores de TMO.

Durante o período do estudo foram internados 11.861 pacientes (123.175 pacientes-dia) correspondendo a uma incidência de 8,74 hemoculturas positivas por 100 admissões em dois anos. Destes pacientes, 6438 (54%) foram internados em serviços cirúrgicos. O tempo médio de permanência hospitalar foi de 38 dias e a taxa global de mortalidade intra-hospitalar foi de 10,1%. A mediana da idade dos pacientes foi de 34 anos, variando de 0 a 92 anos. Identificamos 435 episódios clínicos de ICS (2,38 HCs positivas/episódio) em 349 pacientes, o que correspondeu a uma incidência de 3,5 episódios por 1000 pacientes-dia. O tempo (mediana) entre a internação e a primeira HC positiva foi de 11 dias, variando de 30 dias antes a 142 dias após a internação. Vinte episódios de ICS (4,6%) ocorreram antes da internação (duração mediana de 7 dias), e 415 episódios (95,4%) após a internação (duração mediana de 12 dias). O coeficiente de mortalidade global do hospital foi de 10,5% (1246/11861 pacientes), significativamente inferior à letalidade durante os episódios de ICS de 34% (148/435 pacientes; $p < 0,0001$). Três episódios infecciosos não puderam ser avaliados quanto à evolução, devido à insuficiência de dados registrados no prontuário.

5.1.1. Características clínico-demográficas e coeficientes de letalidade dos episódios de ICS

Na amostra estudada não houve diferença estatística na ocorrência de ICS entre os pacientes do sexo masculino (228 episódios; [52,4%]) e do feminino (207

episódios [47,6%]) [$p=0,36$]. Em 297 episódios (68,3%) a origem foi hospitalar, enquanto que em 138 (31,7%) as infecções desenvolveram-se nas primeiras 48 horas após a internação ($p<0,001$). Ao analisar somente os pacientes que sobreviveram, observou-se que o tempo médio de hospitalização dos doentes com ICS de origem nosocomial - da primeira HC positiva à alta hospitalar - foi significativamente maior do que o dos doentes com infecção comunitária (29,4 *versus* 19,3 dias, respectivamente; $p<0,001$). O coeficiente de letalidade nos pacientes do sexo masculino não diferiu em relação ao do feminino (32,4% *versus* 35,7%, respectivamente; $p=0,46$). Quanto à origem das ICS, o coeficiente das infecções comunitárias foi de 29,7% e o das hospitalares de 36% ($p=0,41$).

Na **tabela 1** verifica-se que 58,2% dos episódios de ICS ocorreram em pacientes na faixa etária com menos de 40 anos ($p<0,001$). Neste grupo encontrou-se um alto percentual de leucemias agudas (34%) e uso de CVC (69,4%). No entanto, nos pacientes com idade superior a 40 anos o coeficiente de letalidade foi maior do que no grupo mais jovem (48,3% *versus* 23,7%; $p=0,001$).

Tabela 1. Distribuição dos episódios de infecção da corrente sanguínea e coeficientes de letalidade de acordo com as faixas etárias

Faixas etárias (anos)	No. de episódios de ICS N=435 (%)	Coeficiente de letalidade por ICS (%)
0-9	103 (23,7)	15,5
10-19	49 (11,3)	38,8
20-29	41 (9,4)	26,8
30-39	60 (13,8)	23,3
40-49	43 (9,9)	34,9
50-59	51 (11,7)	54,9
60-69	41 (9,4)	34,1
> 69	47 (10,8)	65,9

ICS: infecção da corrente sanguínea.

Observa-se na **tabela 2** uma maior ocorrência de ICS nos serviços não-cirúrgicos (82,8%), porém o coeficiente de letalidade foi inferior ao dos cirúrgicos (30,3% *versus* 52%, respectivamente; $p<0,001$). A maior ocorrência destes episódios infecciosos foi verificada no serviço de hematologia (32,4%).

Tabela 2. Distribuição dos episódios de infecção da corrente sanguínea e coeficientes de letalidade de acordo com os setores de origem dos pacientes

Serviços	No. de episódios de ICS N=435 (%)	Coeficiente de letalidade por ICS (%)
Não-cirúrgicos	360 (82,8)	30,3
Hematologia	141 (32,4)	27,7
Oncologia clínica	80 (18,4)	43,8
Pediatria	63 (14,5)	19,0
CEMO	63 (14,5)	27,0
Radioterapia	13 (3,0)	46,2
Cirúrgicos	75 (17,2)	52,0
Abdome	30 (6,9)	46,7
Cabeça e pescoço	12 (2,8)	50,0
Urologia	10 (2,3)	50,0
Neurocirurgia	9 (2,1)	66,7
Tórax	5 (1,1)	80,0
Ginecologia	5 (1,1)	60,0
TOC	2 (0,5)	50,0
Mastologia	2 (0,5)	0

TOC: tecido ósseo conjuntivo; CEMO: centro de transplante de medula óssea
ICS: infecção da corrente sanguínea

Entre os pacientes que apresentaram episódios de ICS, 241 (55,4%) eram portadores de doenças hematológicas (**tabela 3**), sendo as leucemias e os linfomas os principais diagnósticos de base (49% e 35,3%; respectivamente). O restante dos episódios infecciosos (44,6%) sucedeu-se em pacientes com tumores sólidos, dos quais 41,8% encontravam-se disseminados. A proporção de letalidade observada na doença disseminada foi maior do que na localizada (46,9% *versus* 32,7%, respectivamente). Houve também um maior número de complicações fatais durante os episódios infecciosos no grupo com doenças hematológicas em relação àqueles com tumores sólidos (38,7% *versus* 30,3%, respectivamente). Entre as leucemias, linfomas e outros diagnósticos, não houve diferença estatística nos coeficientes de letalidade (23,7% *versus* 38,3% *versus* 32,4%, respectivamente).

Tabela 3. Distribuição dos episódios de infecção da corrente sanguínea e coeficientes de letalidade de acordo com as doenças de base

Doenças de base	No. de episódios de ICS N=435 (%)	Coeficientes de letalidade por ICS (%)
TUMORES SÓLIDOS	194 (44,6)	38,7
Doença disseminada	81 (41,8)	46,9
Doença localizada	113 (58,2)	32,7
DOENÇAS HEMATOLÓGICAS	241 (55,4)	30,3
Linfoma não-Hodgkin	66 (27,4)	40,9
Leucemia mieloblástica	60 (24,9)	23,3
Leucemia linfoblástica	32 (13,3)	15,6
Linfoma de Hodgkin	20 (8,3)	30,0
Leucemia mielóide crônica	19 (7,8)	36,8
Síndrome mielodisplásica	15 (6,2)	33,3
Mieloma múltiplo	12 (4,9)	25,0
AAS*	9 (3,7)	33,3
Leucemia linfóide crônica	7 (2,9)	28,6
Anemia de Fanconi*	1 (0,4)	100

AAS: anemia aplástica grave; * pós-transplante de medula óssea

Na **tabela 4** pode-se notar uma maior freqüência de infecções entre os tumores do trato gastrintestinal (16%), de cabeça e pescoço (12,4%) e do sistema nervoso central (10,8%). Os coeficientes de letalidade mais elevados foram observados entre os pacientes com tumores de pulmão (61,5%) e de cabeça e pescoço (54,2%). O único paciente com tumor de testículo incluído no estudo faleceu durante o episódio de ICS.

Tabela 4. Distribuição dos episódios de infecção da corrente sangüínea e coeficientes de letalidade de acordo com o sítio primário do tumor sólido

Sítios primários do tumor sólido	No. de episódios de ICS N=194 (%)	Coeficientes de letalidade por ICS (%)
Trato gastrintestinal	31 (16,0)	41,9
Cabeça e pescoço	24 (12,4)	54,2
Sistema nervoso central	21 (10,8)	38,1
Mama	17 (8,8)	35,6
Tecido ósseo conjuntivo	15 (7,7)	13,3
Trato urinário	14 (7,2)	35,7
Nervos periféricos	14 (7,2)	14,3
Pulmão	13 (6,7)	61,5
Ginecológico	10 (5,2)	40,0
Células germinativas	10 (5,2)	30,0
Pele/tecido mole	9 (4,6)	33,3
Fígado/trato biliar/pâncreas	2 (1,0)	50,0
Glândulas endócrinas	2 (1,0)	0
Testículo	1 (0,5)	100
Outros	11 (5,7)	54,5

ICS: infecção da corrente sanguínea

O estudo incluiu 57 episódios de ICS em pacientes submetidos ao TMO. A idade mediana desses pacientes foi de 26 anos (variando de 9 a 49 anos). A duração mediana entre a primeira HC positiva e a internação foi de 11 dias, com uma variação de 6 dias antes a 83 dias após a internação. A maioria destes episódios infecciosos (N=27, 57,4%) ocorreu entre os pacientes com leucemias

mielóide aguda e crônica. Os outros episódios ocorreram em pacientes com diagnóstico de síndrome mieloplásica (N=10), de doença de Hodgkin (N=9), de anemia aplástica grave (N=9), de anemia de Fanconi (N=1) e de mieloma múltiplo (N=1). Os coeficientes de letalidade mais elevados foram observados entre os pacientes com doença de Hodgkin submetidos ao TMO autólogo (4 óbitos, 44%) e anemia aplástica grave (3 óbitos, 33,3%). Os outros óbitos ocorreram em pacientes com diagnóstico de leucemia mielóide crônica (4 óbitos, 30,8%) e síndrome mielodisplásica (3 óbitos, 30%). O único paciente com anemia de Fanconi submetido ao TMO faleceu em decorrência de ICS.

Ao analisar a ocorrência das ICS em relação ao momento do tratamento ou estágio clínico da doença de base, observou-se que 145 episódios (33,3%) desenvolveram-se durante o início do tratamento da doença de base (quimioterapia para a indução de remissão). Nesta fase do tratamento ocorreram 59 óbitos (coeficiente de letalidade=40,7%). Cento e quatro episódios infecciosos (23,7%) sobreviveram quando a neoplasia encontrava-se em progressão ou resistente ao tratamento instituído (45 óbitos; coeficiente de letalidade=43,2%). Os outros episódios de ICS coincidiram com a recaída da doença de base (N=57; coeficiente de letalidade=26,3%), com a remissão completa (N=26; coeficiente de letalidade=11,5%), com a remissão parcial (N=22; coeficiente de letalidade=18,2%) e com a doença clinicamente estável (N=20, coeficiente de letalidade=10%). Cinquenta e sete episódios de ICS (13,1%) ocorreram nos primeiros 30 dias após o TMO (coeficiente de letalidade=29,8%).

Em 35 episódios infecciosos (8%), o desenvolvimento da ICS foi precedido por uma instrumentação de mucosa ou tentativa de desobstrução do CVC. O coeficiente de letalidade neste grupo de pacientes foi de 25,7% e no outro, sem história prévia de manipulação, foi de 34,8%.

5.1.2. Classificação, fontes de origem e coeficientes de letalidade das ICS

Na **tabela 5** verifica-se que os episódios infecciosos unimicrobianos (74,9%) predominaram em relação aos polimicrobianos (25,1%) [$p < 0,0001$], porém o risco de falecer foi semelhante nos dois grupos (38,5% versus 32,5%; $p = 0,25$). Houve um maior predomínio de infecções primárias em relação às secundárias (74%

versus 26%, respectivamente). O coeficiente de óbito entre os pacientes com infecções secundárias foi maior do que nos pacientes com infecções primárias (50,4% *versus* 28,3%, respectivamente).

A origem das infecções primárias foi desconhecida em 71,4% dos episódios e, em 28%, relacionada ao CVC. Quanto às ICS secundárias, em 38,6% identificou-se o pulmão como o principal sítio de origem. A proporção de óbito nestes pacientes com pneumonias foi de 68% e naqueles, cujo episódio infeccioso tivera origem no trato gastrointestinal, o percentual foi de 66,7%,

Trezentos e vinte e três episódios (74,2%) foram de caráter transitório e 112 persistentes (25,8%) [$p < 0,0001$]. Não houve diferença significativa entre os coeficientes de letalidade observados entre esses episódios infecciosos (36,2% *versus* 27,6%, respectivamente; $p = 0,47$).

Dos episódios unimicrobianos, 248 (76%) foram transitórios e 78 (24%) persistentes ($p < 0,001$). O número de óbitos decorrentes das infecções unimicrobianas e transitórias foi de 84 (33,8%) e das persistentes de 22 (28,2%) [$p = 0,58$]. Cento e oitenta e oito pacientes com episódios de infecção unimicrobiana (57,7%) eram portadores de CVCs. Neste grupo de pacientes, a infecção foi transitória em 123 episódios (65,4%) e persistente em 65 (34,6%) [$p < 0,001$], com uma ocorrência de óbitos de 38 (31%) e 17 (26,1%), respectivamente. A origem das infecções unimicrobianas foi considerada primária em 245 episódios (75,2%) e secundária em 81 (24,8%), com uma taxa de letalidade de 26,1% e 51,9% respectivamente.

Setenta e cinco episódios polimicrobianos (68,8%) foram transitórios, enquanto que 34 (31,2%) persistiram por mais de 48 horas ($p < 0,001$). Os coeficientes de letalidade foram 44% e 26,4%, respectivamente. As infecções polimicrobianas foram de origem secundária em 32 episódios (29,3%), com uma taxa de letalidade de 46,9% ($N = 15$). Durante os 77 episódios polimicrobianos de origem primária (70,7%) ocorreram 27 óbitos (35,1%).

Oitenta e sete pacientes com ICS polimicrobiana (79,8%) eram portadores de CVCs. Desses episódios, 54 (62%) eram transitórios e em 33 (38%) as HCs persistiram positivas por mais de 48 horas. O número de ocorrências fatais observadas durante estas infecções foi de 23 (42,6%) para as transitórias e 14 (42,4%) para as persistentes ($p = 0,98$). Nos pacientes expostos aos CVCs, o risco

de desenvolver uma ICS polimicrobiana foi maior do que nos pacientes sem cateteres (31,6% *versus* 13,8%, respectivamente; $p < 0,001$). A taxa de letalidade neste grupo de pacientes com CVCs e infecções polimicrobianas foi também mais elevada do que nas unimicrobianas (42,5% *versus* 29,3%, respectivamente; $p = 0,03$).

Entre as infecções polimicrobianas houve uma predominância de pacientes não-cirúrgicos (77,1%; $p < 0,001$) porém, as taxas de letalidade foram semelhantes (38,1% não-cirúrgicos *versus* 40% cirúrgicos, $p = 0,84$). A maioria dos pacientes com ICS polimicrobianas (45%) eram portadores de tumores sólidos, seguidos dos portadores de leucemias (25,7%), de linfomas (16,5%) e de outros diagnósticos (12,8%).

Tabela 5. Distribuição dos episódios de infecção da corrente sanguínea e coeficientes de letalidade de acordo com a classificação e fontes de origem da infecção

	No. de episódios de ICS N=435 (%)	Coeficientes de letalidade por ICS (%)
Classificação das ICS		
<i>Unimicrobiana</i>	326 (74,9)	32,5
<i>Polimicrobiana</i>	109 (25,1)	38,5
Fontes de origem das ICS		
Primária	322 (74)	28,3
◊ Desconhecida	230 (71,4)	32,1
◊ Relacionada ao CVC	90 (28)	18,9
◊ Relacionado à infusão endovenosa	02 (0,6)	0
Secundária	113 (26)	50,4
◊ Pulmão	38 (38,6)	68,4
◊ Cutâneo	17 (15)	35,3
◊ Sítio cirúrgico	17 (15)	41,2
◊ Trato urinário	14 (12,4)	35,7
◊ Intra-abdominal	6 (5,3)	50,0
◊ Lesão de tumor	5 (4,4)	40,0
◊ Região peri-anal/retal	4 (3,5)	50,0
◊ Trato EGI	3 (2,7)	66,7
◊ Orofaringe	3 (2,7)	33,3
◊ Outras	6 (5,3)	50,0

ICS: infecção da corrente sanguínea; EGI: esôfago-gaстрintestinal
CVC: cateter venoso central

5.1.3. Avaliação dos neutrófilos, das plaquetas e coeficientes de letalidade das ICS

A contagem mediana dos neutrófilos de todos os pacientes no momento da ICS foi de 2.200 cels/mm³ (dispersão 0-232.000), enquanto que a do grupo de neutropênicos foi de 100 cels/mm³ (dispersão 0-1000). A duração mediana da neutropenia antes da coleta da primeira HC em pacientes gravemente neutropênicos (contagem igual ou menor que 100 cels/mm³) foi de 3 dias, com uma variação de 1 a 46 dias. Na **tabela 6** verifica-se um percentual maior de bacteriemias e fungemias entre os pacientes não-neutropênicos em comparação aos neutropênicos com menos de 100 cels/mm³ (58,6% *versus* 23,7%, respectivamente; $p < 0,001$). Não houve diferença significativa no número de óbitos entre as diferentes categorias de contagem de neutrófilos ($p = 0,63$). Na avaliação das tendências das contagens dos neutrófilos nas primeiras 72 horas após a HC positiva, observou-se que em 54,3% dos episódios de ICS esta contagem apresentava-se estável e, em 27,8%, verificou-se uma queda dos neutrófilos. Neste último grupo de pacientes, a taxa de letalidade por ICS foi superior à das outras duas categorias, porém sem atingir maior significado estatístico ($p = 0,22$).

Em 54% dos episódios infecciosos a contagem plaquetária encontrava-se acima de 100.000 cels/mm³ e, em 16,8%, a contagem foi ≤ 20.000 cels/mm³. Houve uma correlação entre o grau de gravidade da trombocitopenia e a letalidade por ICS. O percentual de óbitos entre os pacientes com contagem abaixo de 100.000 cels/mm³ (44,5%) foi mais elevado do que o do grupo com contagem acima desse limite (25,1%) [$p < 0,001$].

Tabela 6. Distribuição dos episódios de infecção da corrente sanguínea de acordo com a avaliação dos neutrófilos e das plaquetas em relação à primeira hemocultura positiva e coeficientes de letalidade

Avaliação dos neutrófilos	Episódios de ICS N=435 (%)	Coeficientes de letalidade por ICS (%)
Contagem das cels. no <u>momento</u> da HC		
≤100 cels/mm ³	103 (23,7)	37,9
101 - 1000 cels/mm ³	77 (17,7)	32,5
>1000 cels/mm ³	255 (58,6)	32,9
Tendência da contagem dos neutrófilos*		
Subindo	78 (17,9)	28,2
Caindo	121 (27,8)	39,7
Estável	236 (54,3)	33,1
Avaliação plaquetária		
Contagem plaquetária		
Acima de 100.000 cels/mm ³	235 (54,0)	25,1
De 50.000 a 99.0000 cels/mm ³	68 (15,6)	51,5
De 20.000 a 49.000 cels/mm ³	59 (13,6)	44,1
Abaixo de 20.000 cels/mm ³	73 (16,8)	38,4

HC: hemocultura; ICS: infecção da corrente sanguínea

* Analisado nas primeiras 72h após a coleta da hemocultura

5.1.4. Fatores predisponentes à ICS e sua evolução

Na **tabela 7** observa-se que entre os pacientes com ICS, predominaram aqueles em precário estado clínico (88,7%), com história de perda de peso (50,3%), com processo infeccioso distante (40%) e em uso de antimicrobianos (64,1%). Diversas outras características foram também predominantes durante os episódios infecciosos, entre elas o fato de que dos pacientes que tinham feito uso prévio de quimio ou radioterapia (72%), 31,5% estavam em uso de corticosteróide e 23,2% encontravam-se hipotensos no momento da coleta da HC. Em 118 episódios (27,1%), os pacientes exibiram alterações radiológicas compatíveis com um infiltrado pulmonar (unilateral 12,4%; bilateral 14,7%). Em 159 episódios (36,6%) as radiografias de tórax foram consideradas normais, e nos 158 episódios restantes não se encontrou nenhum laudo radiológico disponível na revisão dos prontuários médicos.

A febre foi observada em 76,6% dos episódios infecciosos. Em 219 (50,3%), constatou-se uma história de febre por um período superior a 48 horas. Entretanto, no dia da primeira HC positiva, 102 pacientes (23,5%) encontravam-se afebris. A taxa de letalidade de 43,1% neste grupo de pacientes foi mais elevada do que a observada no grupo com história de 48 horas de febre (23,7%, $p < 0,05$).

Na análise univariada (**tabela 7**), os fatores de significado estatístico associados à letalidade foram a hipotensão arterial (71,3%), a hiperglicemia (59,5%), o infiltrado pulmonar (59,3%), o uso de NPT (50,9%), a perda de peso (47,5%), o uso de antiácidos ou bloqueadores de H₂ (44,8%), um processo infeccioso à distância (43,7%) e um precário status da performance (37,8%).

Duzentos e setenta e cinco pacientes (63,2%) eram portadores de CVCs no momento das HCs positivas. A presença de CVC não foi um fator de risco associado ao óbito ($p = 0,74$). Os cateteres mais utilizados foram os de longa permanência (173 pacientes, 62,9%). Destes, 145 eram semi-implantados do tipo Hickman-Broviac e 28 totalmente implantados. Os cateteres de curta duração estavam presentes em 102 pacientes (punção percutânea, 78; dissecação venosa, 24). O coeficiente de letalidade por ICS nos 102 pacientes com CVCs de curta duração foi superior ao de longa duração (50% *versus* 23,7%, respectivamente; $p < 0,001$).

Tabela 7. Distribuição proporcional das infecções da corrente sanguínea em relação às diversas variáveis e análise univariada do risco de óbito

Fatores de risco	Episódios de ICS N=435 (%)	Coefficientes de letalidade por ICS (%)	RR (IC95%)**	p*
Cirurgia prévia				
presente	64 (14,7)	37,5	1,12 (0,79-1,59)	0,52
ausente	371 (85,3)	33,4	1	
Perda de >10% do peso				
presente	219 (50,3)	47,5	2,33 (1,73-3,14)	< 0,001
ausente	216 (49,7)	20,4	1	
Processo infeccioso a distância				
presente	174 (40,0)	43,7	1,58 (1,22-2,05)	< 0,001
ausente	261 (60,0)	27,6	1	
Uso de antibióticos				
presente	279 (64,1)	34,4	1,03 (0,78-1,36)	0,82
ausente	156 (35,9)	33,3	1	
Quimioterapia				
presente	279 (64,1)	31,2	0,80 (0,61-1,04)	0,09
ausente	156 (35,9)	39,1	1	
Radioterapia				
presente	35 (8,0)	37,1	1,10 (0,70-1,73)	0,68
ausente	400 (92,0)	33,8	1	
Corticosteróide				
presente	137 (31,5)	39,4	1,25 (0,96-1,63)	0,10
ausente	298 (68,5)	31,5	1	
Nutrição parenteral total				
presente	55 (12,6)	50,9	1,61 (1,20-2,17)	0,004
ausente	380 (87,4)	31,6	1	
Antiácido/bloqueador H ₂				
presente	181 (41,6)	44,8	1,70 (1,31-2,20)	< 0,001
ausente	254 (58,4)	26,4	1	
Hiperglicemia				
presente	42 (9,7)	59,5	1,90 (1,42-2,54)	<0,001
ausente	393 (90,3)	31,3	1	
Hipotensão arterial				
presente	101 (23,2)	71,3	3,13 (2,48-3,96)	< 0,001
ausente	334 (76,8)	22,8	1	
Infiltrado pulmonar*				
presente	118 (42,6)	59,3	3,14 (2,20-4,49)	< 0,001
ausente	159 (57,4)	18,9	1	
Cateter venoso central				
presente	275 (63,2)	33,5	0,96 (0,73-1,25)	0,74
ausente	160 (36,8)	35,0	1	
PS 10% - 40%				
presente	386 (88,7)	37,8%	9,27 (2,37-36,23)	<0,001
ausente	49 (11,3)	4,1	1	
Febre				
presente	333 (76,6)	31,2	0,72 (0,55-0,95)	0,02
ausente	102 (23,4)	43,1	1	

ICS: infecção da corrente sanguínea; PS: status da performance (Karnofsky)

* calculado sobre 277 episódios de ICS

** obtida a partir dos coeficientes em pacientes que faleceram e que não-faleceram

RR: risco relativo; IC95%: intervalo com 95%de confiança

Entre os pacientes em uso de CVC, 18,5% eram cirúrgicos e 81,5% não-cirúrgicos. A taxa de letalidade foi mais significativa no grupo de pacientes internados nos serviços cirúrgicos do que nos não-cirúrgicos (54,9% *versus* 28,6%, respectivamente; $p < 0,001$). A ocorrência de episódios de ICS foi maior entre os pacientes com doenças hematológicas do que nos portadores de tumores sólidos (163 episódios, 59,3% *versus* 112 episódios, 40,7% respectivamente; $p = 0,002$).

Cento e quarenta CVCs (51%) não foram removidos. O coeficiente de letalidade observado neste grupo foi mais elevado em relação ao que os removeu (39,3% *versus* 27,4%, respectivamente; $p = 0,03$). Nos 135 pacientes, cujos CVCs foram retirados, 10,6% (N=13) permaneceram com culturas de sangue positivas, e uma taxa de letalidade de 38,5%. Doze episódios não puderam ser analisados devido à não-obtenção de HCs após a retirada dos cateteres. Entre os 110 pacientes restantes (81,4%) com HCs negativas após a remoção dos CVCs observou-se a ocorrência de 26 óbitos (23,6%). Não houve diferença entre os coeficientes de letalidade do grupo com HCs negativas e o grupo com HCs positivas sucessivas ($p = 0,34$).

As HCs positivas e a febre persistente apesar do uso de antibióticos foram as variáveis preponderantes na decisão da retirada dos cateteres (54%). Entretanto, a presença de processo infeccioso no trajeto sub-cutâneo motivou a remoção do cateter em 16,3% dos episódios. Entre aqueles que os removeram, os microorganismos mais freqüentemente isolados foram os bastonetes gram-negativos (45,5%), seguidos pelos cocos gram-positivos (25,9%) e os fungos (20,9%). Nos pacientes, que tiveram os cateteres mantidos, houve um predomínio de bacteriemias por cocos gram-positivos (41,4%), seguido das bactérias gram-negativas (34,3%) e dos fungos (8%). Nos episódios com persistência de culturas positivas, os principais microorganismos responsáveis pela remoção dos CVCs foram os fungos (52,5%) e as bactérias gram-negativas (30%). Porém, as bacteriemias gram-negativas foram as mais comuns (39,4%) seguidas pelas fungemias (33,3%) nos pacientes que tiveram os cateteres removidos devido à febre persistente sem resposta à terapia antimicrobiana. Os episódios com persistência de culturas positivas apresentaram taxas de letalidade semelhantes se comparados aos episódios com culturas negativas (38,5% *versus* 23,6%,

respectivamente; $p=0,30$).

5.1.5. Análise multivariada dos fatores de risco associados ao óbito

Os principais fatores independentes associados a um aumento no risco de óbito são mostrados na **tabela 8**. A variável mais significativamente relacionada ao óbito foi o mau status da performance dos pacientes no momento das ICS (RR=4,71). As outras condições também significativas foram a presença de hipotensão arterial (RR=2,88), a perda de peso (RR=2,68) e a ausência de febre (RR=2,37).

Tabela 8. Análise múltipla por regressão logística dos fatores de risco de óbito durante os episódios de infecção da corrente sanguínea

Fatores de risco	RR	IC95%
Status da performance: 10 - 40%	4,71	2,3 - 9,6
Hipotensão arterial	2,88	1,4 – 5,7
Perda de peso	2,68	1,4 - 5,7
Ausência de febre	2,37	1,4 – 5,1

RR: risco relativo; IC95%: Intervalo com 95% de confiança

5.1.6. Agentes etiológicos das ICS e sua evolução

A distribuição das freqüências dos 587 microorganismos identificados nas ICS durante o período de estudo é listada na **tabela 9**. A proporção de bacilos gram-negativos foi semelhante à dos cocos gram-positivos (43,9% versus 42,6%, respectivamente). Entretanto, isoladamente, o *Staphylococcus epidermidis* foi o microorganismo mais freqüentemente cultivado no sangue (103 vezes; 17,8%), seguido da *Pseudomonas* spp. (67 vezes; 11,6%). Os *Staphylococcus aureus* e os estafilococos coagulase-negativa foram isolados em 31,8% das hemoculturas. Em 56,9% destes episódios de ICS, os pacientes eram portadores de um acesso vascular venoso central.

Tabela 9. Microorganismos isolados nas infecções da corrente sanguínea

Microorganismos isolados (N=587)	No. (%)
Bacilos gram-negativos fermentadores	141 (24,0)
<i>Klebsiella</i> spp.	42
<i>Enterobacter</i> spp.	40
<i>Serratia</i> spp.	24
<i>Escherichia coli</i>	22
<i>Proteus</i> spp.	04
<i>Citrobacter</i> spp.	04
Outros	05
Bacilos gram-negativos não-fermentadores	122 (20,8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	42
<i>Pseudomonas</i> spp.	25
<i>Acinetobacter</i> spp.	29
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	11
<i>Flavobacterium</i> spp.	08
<i>Alcaligenes</i> spp.	02
<i>Shewanella putrefaciens</i>	02
Outros	03
Estafilococos coagulase-negativa	122 (20,8)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	103
Outros	19
<i>Staphylococcus aureus</i>	62 (10,5)
Enterococos	
<i>Enterococcus</i> do grupo D	21 (3,6)
Estreptococos	41 (6,9)
<i>Streptococcus</i> do grupo "viridans"	16
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10
<i>Streptococcus pyogenes</i>	04
<i>Streptococcus agalactiae</i>	01
Outros	10
Fungos	78 (13,4)
<i>Candida albicans</i>	39
Outras <i>Candida</i> spp.	24
<i>Hansenula</i> spp.	02
Leveduras outras	03
<i>Rhodotorula</i> spp.	03
<i>Wangiella</i> spp.	02
Outros	05

Setenta e oito fungos (13,5%) foram isolados em algum momento do processo infeccioso, sendo a *Candida albicans* o mais cultivado nas hemoculturas (50%). A grande maioria destes pacientes (91,4%) estava em uso de um acesso vascular central no momento da fungemia.

Durante o período do estudo observamos 70 episódios infecciosos (16,1%) com isolamento de fungos nas culturas de sangue. Porém, em apenas 14 pacientes (20%) havia documentação microbiológica de culturas para fungos em algum outro sítio além do sangue. Portanto, em 56 episódios (80%) não conseguimos obter no prontuário médico qualquer informação relativa à colonização prévia por fungos.

Não houve diferença estatisticamente significativa na ocorrência das fungemias nos serviços cirúrgicos (21,3%) em relação aos não-cirúrgicos (15%) [$p=0,17$]. O coeficiente de letalidade dos 70 episódios infecciosos com o isolamento de fungos no sangue foi de 41,4%. A letalidade por fungemia foi mais elevada entre os pacientes internados nos serviços cirúrgicos (50% *versus* 38,9%). Nos 64 pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos nos 30 dias precedentes, observamos 15 episódios de fungemias (23,4%), enquanto que nos 371 pacientes sem história de cirurgia recente, a ocorrência foi de 55 episódios (14,8%) [$p=0,08$]. A letalidade por fungemia observada nos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos foi semelhante à dos não-cirúrgicos (46,7% *versus* 40%). Em seis desses episódios de fungemias (40%) houve o isolamento concomitante de outras bactérias e dois destes pacientes (33,3%) faleceram durante o processo infeccioso. Entre esses pacientes operados, a taxa de letalidade dos episódios com fungemias foi similar à dos não-fúngicos (46,7% *versus* 34,7% respectivamente; $p=0,40$).

Nos pacientes não-cirúrgicos, observa-se que o risco de falecer por fungemia foi semelhante ao das infecções sem o isolamento de fungos no sangue (38,9% *versus* 28,8%, respectivamente; $p=0,13$). A proporção de letalidade durante os episódios de bacteremias por microorganismos gram-negativos nesse grupo de pacientes foi também similar à dos episódios sem microorganismos aeróbicos gram-negativos isolados no sangue (33,1% *versus* 25,1%, respectivamente; $p=0,12$).

Em 149 episódios (34,3%) houve isolamento de bactérias gram-negativas nas

hemoculturas. O coeficiente de letalidade observado nesses episódios infecciosos foi semelhante àquele sem hemoculturas positivas para microorganismos gram-negativos (36,2% *versus* 32,9%, respectivamente; $p=0,48$). Os fungos foram isolados concomitantemente aos bacilos gram-negativos em 43 episódios (9,8%) e a taxa de letalidade durante estes episódios infecciosos foi ligeiramente superior àqueles sem fungemia (39,5% *versus* 33%, respectivamente). As bacteriemias com o isolamento de cocos gram-positivos foram observadas em 183 episódios (42,1%). O percentual de óbitos ocorridos durante estes episódios de ICS foi menor quando comparado aos episódios sem bactérias gram-positivas no sangue (25% *versus* 40,1%, respectivamente).

Na **tabela 10** verifica-se um número significativamente maior de microorganismos isolados nas HCs de pacientes não-neutropênicos em comparação aos neutropênicos (338 *versus* 249, respectivamente; $p<0,001$). Contudo, isoladamente, não houve predominância de nenhum grupo de microorganismos em relação às categorias de contagem de neutrófilos.

Tabela 10. Microorganismos isolados nas hemoculturas durante os episódios de infecção da corrente sanguínea em relação à contagem absoluta dos neutrófilos

Contagem de neutrófilos	Microorganismos		
	Gram-negativos (%) N=263	Gram-positivos (%) N=246	Fungos (%) N=78
0-1000 cels/mm ³	110 (41,8)	104 (42,2)	35 (44,9)
>1000 cels/mm ³	153 (58,2)	142 (57,8)	43 (55,1)

Ao analisar somente os episódios de ICS unimicrobianos, não se observaram diferenças significativas entre os coeficientes de letalidade de acordo com as categorias de contagem de neutrófilos. Houve 42 episódios com isolamento de fungos, e o coeficiente de letalidade verificado entre os pacientes neutropênicos foi de 36,4% e nos não-neutropênicos de 40% ($p=0,80$). Entre os 126 episódios com bastonetes gram-negativos, os coeficientes foram respectivamente 40,8% e

37,7%, enquanto que, nos 158 episódios com o isolamento de gram-positivos, o percentual referente aos pacientes neutropênicos foi de 21,7% e, aos não-neutropênicos, de 29,2%.

5.1.7. Avaliação da terapia antimicrobiana

Na avaliação da terapia inicial antimicrobiana, observou-se que somente 60,5% dos episódios infecciosos (N=274) foram tratados adequadamente sem o prévio conhecimento dos agentes etiológicos. Portanto, 39,5% dos tratamentos (N=161) foram considerados empiricamente inadequados. Os coeficientes de letalidade foram semelhantes nos grupos com terapia inadequada e adequada (37,3% *versus* 29,6%; respectivamente; $p=0,10$). Duzentos e nove episódios infecciosos não tiveram o esquema inicial empírico modificado e, em 187 destes episódios infecciosos (89,5%) a terapia empírica foi eficaz para manter as HCs negativas. Porém, em 22 episódios (10,5%) as HCs permaneceram positivas apesar do uso adequado de antibióticos. Vinte e três episódios não puderam ser avaliados devido à insuficiência de dados nos prontuários

O esquema inicial foi modificado em 203 episódios (46,7%) e o percentual de casos fatais neste grupo de pacientes foi semelhante ao dos 209 episódios tratados sem qualquer modificação (35,5% *versus* 30,1%; respectivamente; $p=0,25$). Notou-se que, em 163 episódios (80,3%), a principal razão da modificação foi a persistência do quadro febril mesmo na vigência de HCs negativas. Após esta primeira modificação terapêutica, 86 episódios (52,7%) persistiram com culturas negativas e em 77 (47,3%) as culturas tornaram-se positivas. Ao considerarmos os outros 40 episódios restantes (19,7%), cujo primeiro esquema modificado foi devido à presença de HCs positivas ou ao isolamento de microorganismos resistentes às drogas em uso, observamos que, em 36 desses episódios (90%), a alteração foi seguida de culturas negativas. Somente em quatro episódios (10%) a modificação terapêutica não foi eficaz para negativar as HCs. Dez episódios (2,3%) não tiveram o processo infeccioso completamente resolvido no momento da alta hospitalar ou do encerramento do estudo.

5.2. Estudo do tipo caso-controle dos possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento de ICS

O estudo do tipo caso-controle compreendeu 264 episódios clínicos infecciosos que foram emparelhados aos respectivos controles. O tempo total de hospitalização (mediana) para os casos e controles foi de 28 dias e 16,5 dias, respectivamente ($p < 0,001$), enquanto que o tempo de hospitalização (mediana), do dia da admissão à coleta da primeira HC foi de 12,5 dias para os casos (dispersão, 0-83) e 3 dias para os controles (dispersão, 0-65) [$p < 0,001$].

5.2.1. Comparação das proporções das características demográficas e doenças de base

A **tabela 11** mostra que ambos os grupos foram comparáveis em sexo e em idade, porém, observou-se um número significativamente maior de diagnósticos de leucemia mielóide aguda, síndrome mielodisplásica e anemia aplástica grave nos casos do que entre os controles. Os tumores sólidos foram mais freqüentes entre os controles ($p < 0,01$).

Os estádios clínicos das doenças de base ou as modalidades de terapia no momento da coleta de sangue foram semelhantes nos casos e controles: indução de remissão, 95 *versus* 91 episódios; remissão completa, 8 *versus* 8; remissão parcial, 6 *versus* 13; doença estável, 11 *versus* 29; doença em progressão ou em recaída, 99 *versus* 118 ($p = 0,19$).

Tabela 11. Comparação das características demográficas e doenças de base dos casos e controles

Variáveis	Casos (N=264)	Controles (N=264)	valor <i>p</i>
No. (%) de pacientes do sexo masculino	132 (50,0)	128 (48,4)	0,72
Idade mediana em anos (dispersão)	46 (15-92)	45.9 (15-94)	0,94
Doenças de base: no. (%)			
• Tumores sólidos	108 (40,9)	145 (54,9)	0,01
• Doenças hematológicas			
Linfoma não Hodgkin	46 (17,4)	52 (19,6)	0,50
Doença de Hodgkin	16 (6,1)	24 (9,1)	0,18
Leucemia linfocítica aguda	8 (3,0)	8 (3,0)	1,0
Leucemia mielóide aguda	31 (11,7)	14 (5,3)	0,008
Leucemia mielóide crônica	17 (6,4)	12 (4,5)	0,34
Leucemia linfóide crônica	6 (2,3)	3 (1,1)	0,31
Mieloma múltiplo	12 (4,5)	3 (1,1)	0,001
Síndrome mielodisplásica	11 (4,2)	1 (0,4)	0,003
Anemia aplástica grave*	8 (3,0)	2 (0,8)	0,05
Anemia Fanconi*	1 (0,4)	0	0,31

* pós transplante de medula óssea;

5.2.2. Análise emparelhada dos fatores predisponentes de ICS

Na **tabela 12** observa-se que o risco de uma ICS foi significativamente maior entre os pacientes com doença hematológica do que naqueles com tumores sólidos (OR 1,86; IC95% 1,27-2,76). Além disso, os pacientes submetidos ao TMO tiveram uma probabilidade maior de desenvolver ICS do que os não transplantados (OR 5,11; IC95% 2,47-10,79). As doenças de base diagnosticadas nesses pacientes transplantados foram a leucemia mielóide crônica (N=16), leucemia aguda (N=13), anemia aplástica grave (N=10), síndrome mielodisplásica (N=90), doença de Hodgkin (N=8) e outros diagnósticos (N=3). Não houve diferença significativa entre os grupos de acordo com a contagem dos polimorfonucleares no momento da coleta da primeira HC (média: 6.778 *versus* 7.189 cels/mm³; *p*=0,15).

A nutrição parenteral total foi o fator mais fortemente associado às infecções,

com um OR estimado de 23,0 ($p < 0,001$). Entretanto, o risco de exposição para os pacientes com CVC e sem NPT concomitante foi também significativamente alto (OR 4,84; $p < 0,001$). Ao analisar o risco de infecção de acordo com os tipos de CVCs comparados aos pacientes sem um acesso intravascular central, notou-se que o mesmo foi maior nos cateteres de longa duração do que nos de curta duração (OR 9,57 *versus* 5,31). Além disso, a maioria dos pacientes (446/528; 84%) apresentava um escore de status da performance entre 10 e 40%. Neste sub-grupo de doentes em precário estado geral houve um risco significativamente maior de desenvolver ICS (OR=4,20; $p < 0,001$). Outras variáveis estatisticamente associadas às ICS foram a hiperglicemia (OR 3,10), o uso de antimicrobianos (OR 2,95), de corticosteróide (OR 2,81), a perda de peso recente (OR 2,19) e o uso de antiácidos/antagonistas de H₂ (OR 2,14).

Não houve diferença estatística entre os dois grupos em relação à presença de febre no momento da avaliação da obtenção da HC ($p=0,68$). Na apreciação do OR estimado para a duração da febre, notamos que a presença de febre por um período máximo de 24 horas teve um efeito protetor significativo de 50% no desenvolvimento de ICS, quando comparado aos pacientes afebris ou hipotérmicos (OR 0,50; IC95% 0,26-0,94). Contudo, existe a sugestão de um aumento do risco de desenvolvimento de ICS em pacientes com história de febre por um tempo superior a 24 horas (OR 2,29; IC95% 0,89-6,57).

Tabela 12. Análise dos fatores de risco de infecção da corrente sanguínea em um estudo do tipo caso-controle, emparelhado para idade e data da coleta da primeira hemocultura

Fatores de risco	Casos N = 264 no. (%)	Controles N = 264 no. (%)	OR (IC95%) [†]	valor p
Doença hematológica	156 (59,1)	119 (45,1)	1,86 (1,27-2,37)	0,001
TMO	48 (18,2)	11 (4,2)	5,11 (2,47-10,8)	<0,001
Febre	202 (76,5)	198 (75,0)	0,91 (0,59-1,41)	0,68
Cirurgia prévia	47 (17,8)	39 (14,7)	1,26 (0,76-2,09)	0,40
Perda de peso	145 (54,9)	95 (35,9)	2,19 (1,50-3,24)	<0,01
Infecção à distância	112 (42,4)	127 (48,1)	0,78 (0,54-1,13)	0,20
Terapia antimicrobiana	175 (66,2)	99 (37,5)	2,95 (2,03-4,36)	<0,001
Quimioterapia	154 (58,3)	142 (53,7)	1,22 (0,84-1,77)	0,31
Corticosteróide	89 (33,7)	42 (15,9)	2,81 (1,77-4,58)	<0,001
Antiácido/antagonista H ₂	130 (49,2)	80 (30,3)	2,14 (1,48-3,13)	<0,001
Glicemia ≥200 mg%	34 (12,8)	13 (4,9)	3,10 (1,48-7,09)	0,001
Nutrição parenteral total	47 (17,8)	3 (1,1)	23,0 (6,02-195,6)	<0,001
Cateter venoso central *				
Ausência de CVC	106 (40,2)	222 (84,1)	1,0	
Presença de CVC	158 (59,8)	42 (15,9)	6,48 (4,07-10,80)	<0,001
• Curta duração	77 (42,1)	30 (11,9)	5,31 (2,91-10,47)	
• Longa duração	81 (43,3)	12 (5,1)	9,57 (4,40-24,72)	<0,001
Cateter venoso central				
Ausência de CVC	106 (48,8)	222 (85,1)	1,0	
CVC sem NPT**	111 (51,2)	39 (14,9)	4,84 (2,93-8,41)	<0,001
PS (Karnofsky)				
Escore: 50-80%	17 (6,4)	65 (24,6)	1,0	
Escore: 10-40%	247 (93,5)	199 (75,3)	4,20 (2,36-7,94)	<0,001

[†] OR: razão de chances; IC95%: Intervalo com 95% de confiança; PS: status da performance
NPT: nutrição parenteral total; CVC: cateter venoso central; TMO: transplante de medula óssea

* Todos os cateteres venosos centrais incluindo os com ou sem NPT concomitante

** calculado sobre 217 casos e 261 controles

5.2.3. Análise dos fatores de risco predisponentes de ICS em pacientes neutropênicos

O grau de neutropenia não foi um fator significativo para o desenvolvimento de ICS pois, do total de pacientes avaliados, 39,4% eram casos e 34,8%, controles ($p=0,26$). Nos doentes com contagem igual ou inferior a 100 cels/mm^3 , as proporções foram também semelhantes (28,3% *versus* 20,7%, respectivamente; $p=0,18$).

Houve uma forte associação entre a duração da neutropenia antes da coleta da primeira HC e a ocorrência de ICS. Os pacientes com contagem de neutrófilos igual ou inferior a 1000 cels/mm^3 , e cuja duração foi superior a 3 dias (52 [50%] casos *versus* 10 [11%] controles), apresentaram um risco significativamente maior do que os pacientes com história mais curta de neutropenia (52 [50%] casos *versus* 81 [89%] controles) [OR 6,33; IC95% 1,86-33,42; $p<0,001$].

5.2.4. Análise multivariada dos fatores de risco predisponentes de ICS

Cinco fatores de risco de ICS permaneceram significativamente independentes (**tabela 13**) após a análise multivariada. A variável mais fortemente associada à infecção foi a presença de um CVC (OR=6,71), seguido pelo baixo escore de Karnofsky (OR=3,40), perda de peso recente (OR=2,47), doença hematológica (OR=2,24) e história prévia de exposição a drogas antimicrobianas (OR=2,12).

Tabela 13. Análise multivariada dos fatores de risco de infecção da corrente sanguínea

Fatores de risco	OR	IC95%
Cateter venoso central	6,71	3,88 - 11,62
Status da performance: 10 - 40%	3,40	1,93 - 8,30
Perda de peso	2,47	1,53 - 4,02
Doença hematológica	2,24	1,35 - 3,71
Terapia antimicrobiana prévia	2,12	1,30 - 3,45

OR: razão de chances; IC95%: Intervalo com 95% de confiança

5.2.5. Letalidade atribuível

A taxa de letalidade observada durante o período de avaliação dos pacientes foi de 27,7%. Cento e dois pacientes-caso faleceram por ICS (38,6%) em contraste com 44 controles (16,7%), o que representou uma taxa de letalidade atribuível de 21,9% (IC95% 15,2% - 28,6%).

6. DISCUSSÃO

6.1. Considerações gerais relativas ao delineamento do estudo

O aumento no número de ICS nosocomiais registrado por diversos autores^{38,40} associado às mudanças na epidemiologia de tais eventos^{23,33} serviu de incentivo à elaboração de um estudo inicial retrospectivo e descritivo abrangendo todas as ICS ocorridas num centro oncológico de referência nacional, com o objetivo de permitir conhecer melhor a distribuição das características clínico-epidemiológicas, o perfil dos principais agentes etiológicos e a letalidade dos pacientes em relação ao óbito. Numa segunda etapa, efetuou-se um estudo do tipo caso-controle emparelhado com o intuito de investigar mais profundamente a influência de diversos fatores de risco no desenvolvimento dessas infecções em pacientes adolescentes e adultos.

6.2. Avaliação do episódio clínico-infeccioso

No delineamento do estudo, designou-se como unidade de avaliação o episódio clínico infeccioso e não o “episódio microbiano”. Diferentemente de alguns autores,^{18,149,150} todos os microorganismos isolados no sangue decorrentes de fontes intrínsecas ou extrínsecas comuns ao paciente foram considerados como pertencentes ao mesmo episódio infeccioso. Desta maneira, de acordo com outros estudos,^{37,39} foi analisada a força da associação de diversas variáveis em relação ao processo infeccioso, não importando a duração da infecção ou o número de microorganismos cultivados no sangue durante o evento.

Durante o período da pesquisa, 1.164 (10,9%) HCs foram positivas para bactérias e fungos. Destas, as 1.037 selecionadas para o estudo e consideradas verdadeiro-positivas representam uma amostra maior do que a de outros trabalhos realizados em hospitais gerais.^{18,19,135} Os critérios de definição de HCs positivas em pacientes oncológicos e neutropênicos febris empregados no presente estudo levaram, possivelmente, numa análise retrospectiva, à classificação de um maior número de culturas positivas como verdadeiras. Este viés de classificação é comentado por outros autores,¹⁵¹ que assinalaram a

dificuldade dos médicos, que cuidam deste grupo de pacientes de alto risco, em afastar definitivamente um diagnóstico de pseudo-bacteriemia. De um modo geral, esses profissionais preferem não se preocupar com as HCs falso-positivas e, a partir de uma avaliação clínica, passam a tratá-las imediatamente como ICS verdadeira.

Durante o período do estudo, foram identificados 435 episódios clínicos consecutivos de ICS em 349 pacientes, o que corresponde a uma incidência de 3,5 episódios por 1000 pacientes-dia. Todavia, a metodologia utilizada no estudo atual, segundo a qual o episódio infeccioso é considerado por inteiro, dificulta a comparação com outros trabalhos em que se analisa a incidência das ICS por períodos de 48 ou 72 horas.^{19,33,135}

6.3. Primeira parte: análise epidemiológica das ICS e dos fatores de risco associados ao óbito

Na primeira parte do estudo foram analisadas as características epidemiológicas dos episódios de ICS em crianças e adultos e as variações de frequências serviram à formulação de hipóteses e possíveis explicações. Neste tipo de pesquisa uma das principais limitações é a verificação da causalidade em função da ausência de controles para variáveis de confusão. Da etapa inicial formulou-se a base para a segunda parte, que foi o estudo do tipo caso-controle com vistas a identificar os fatores independentes associados ao desenvolvimento de ICS apenas em pacientes adultos.

Em função da gravidade do quadro infeccioso neste grupo de pacientes de alto-risco, decidiu-se pela realização de uma apresentação descritiva tendo como desfecho a ocorrência ou não do óbito durante o episódio clínico infeccioso. Posteriormente estes dados foram analisados em um modelo de regressão logística múltipla com o intuito de se obter as principais associações significativas e independentes para óbito.

6.3.1. Local de aquisição das ICS

Os resultados do estudo atual revelaram que as proporções dos episódios de origem nosocomial e comunitária diferiram significativamente (68,3% *versus*

31,7%, respectivamente; $p < 0,001$), contrastando com o de Weinstein e cols.,¹⁹ em que a incidência foi semelhante. Nosso achado está possivelmente relacionado ao fato de que os pacientes oncológicos internados são mais propensos a adquirir infecções do que os ambulatoriais. Estes doentes estão expostos a um grande número de procedimentos invasivos e esquemas terapêuticos agressivos, o que os diferencia dos pacientes analisados em hospitais gerais com menor risco de infecção.

As ICS nosocomiais estão historicamente associadas a uma letalidade expressivamente mais elevada do que as de origem comunitária.^{19,33,34} O presente estudo demonstra uma proporção ligeiramente mais elevada de óbitos durante as infecções nosocomiais em relação às comunitárias (36% *versus* 29,7%, respectivamente). Uma explicação plausível para a pequena diferença de letalidade seria a semelhança de fatores de risco para o óbito entre os dois grupos de pacientes. Além disso, a diferenciação entre infecções nosocomiais e comunitárias em pacientes oncológicos, especialmente nos gravemente imunodeprimidos, torna-se, na maioria das vezes, irrelevante, uma vez que a maior parte dos agentes etiológicos origina-se da flora bacteriana endógena. Todavia, deve-se ressaltar que, entre os sobreviventes, o tempo médio de hospitalização foi expressivamente maior para os doentes com infecções nosocomiais (29,4 dias) do que para os portadores de infecções comunitárias (19,3 dias) [$p < 0,001$].

6.3.2. Características clínicas e demográficas

Possivelmente devido às diferenças referentes à população de pacientes estudada e às variáveis de exposição, a literatura científica fornece resultados diferentes relativos à incidência das ICS entre os sexos. Assim como em outro estudo,¹⁵² não se evidenciou na amostra analisada diferença significativa quanto à proporção de pacientes do sexo masculino e feminino em relação à ocorrência de episódios de ICS.

Do mesmo modo que em outras infecções, a incidência de ICS aumenta proporcionalmente com a idade, a qual pode influenciar o risco de um evento fatal por meio de uma variedade de fatores fisiológicos. Os pacientes idosos

apresentam alterações características das barreiras naturais de defesa por alterações da mucosa e da função imunológica.¹⁵³ Nos pacientes oncológicos ocorrem, além da idade, disfunções que favorecem a aderência bacteriana às mucosas e a conseqüente invasão sangüínea. Além do mais, a defesa imunológica reduzida associada a desnutrição proteico-calórica, higiene inadequada e pouca mobilidade, aumentam o risco de infecção e de letalidade neste sub-grupo de alto risco.^{19,33,63,65}

Apesar do estudo atual ter demonstrado uma alta porcentagem de pacientes com menos de 40 anos entre os episódios de ICS (58,2%), a proporção de óbitos foi maior naqueles com idade mais avançada (48,3% versus 23,7%, respectivamente). Corroborando a impressão de Pittet e cols.,¹⁵⁴ que consideraram a idade como uma importante variável de confusão, a análise multivariada dos fatores significativos associados ao óbito no presente estudo não a identificou como um fator de risco independente de óbito.

Quanto à incapacidade de produzir resposta febril durante o episódio de ICS os resultados do trabalho atual são semelhantes aos de outros pesquisadores,^{42,67,68} que demonstraram um maior número de óbitos entre estes doentes. A ausência de febre no início do episódio infeccioso foi um fator independente significativamente associado ao risco de um desfecho fatal em comparação aos pacientes febris (RR=2,37; IC95% 1,4-5,1).

Alguns trabalhos científicos demonstraram forte associação entre uma doença de base grave com o desenvolvimento de ICS e a letalidade.^{69,70} Os pacientes imunodeprimidos com câncer e aqueles submetidos a procedimentos cirúrgicos complexos, principalmente quando necessitam de cuidados em UTIs, são os mais propensos a tais complicações. A análise inicial do presente trabalho revelou que 88,7% dos episódios de bacteriemias e fungemias acometeram principalmente os doentes em precário status de sua performance com um escore entre 10 e 40% na escala de Karnofsky. A análise multivariada revelou que esses pacientes apresentavam um risco significativo de falecer 4,71 vezes maior do que aqueles em melhor estado geral. Vários pacientes deste sub-grupo de alto risco estiveram internados na UTI com infiltrados pulmonares e infecções simultâneas. A concomitância de um episódio de ICS associado a um infiltrado pulmonar

aconteceu em 27,1% dos casos, ocasionando um coeficiente de letalidade bastante expressivo de 59,3%.

A forte associação entre o choque séptico e um desfecho fatal foi bem descrita por diversos autores.^{19,135} No presente estudo, 23,2% dos episódios infecciosos cursaram com hipotensão arterial e com um coeficiente de letalidade de 71,3%. A regressão logística múltipla revelou que os pacientes hipotensos no momento do episódio infeccioso apresentaram um risco 188% maior de falecer do que os normotensos.

Weinstein e cols.¹⁸ demonstraram que a combinação de alguns fatores predisponentes à ICS esteve também fortemente associada a um aumento no risco de óbito. Entre esses, os mais significativos foram as doenças neoplásicas, a perda de peso, a descompensação diabética e o uso de corticosteróide. No estudo atual, apenas 9,7% dos episódios de ICS cursaram com hiperglicemia. Embora este grupo de pacientes tenha apresentado um coeficiente de letalidade bastante expressivo (59,3%) o modelo estatístico final não identificou a hiperglicemia como uma variável independente para risco de óbito. Em 50,3% dos episódios infecciosos havia história de perda de peso recente e, na análise multivariada, estes pacientes apresentaram um risco 2,68 vezes maior de falecer em relação àqueles sem história de perda de peso.

6.3.3. Serviços de origem e doenças de base

Entre os episódios infecciosos analisados, 82,8% ocorreram em pacientes internados em serviços não-cirúrgicos, onde se encontravam pacientes expostos a altas doses de quimioterápicos e com neutropenias graves e prolongadas. Assim como em outros estudos^{79,85} verificou-se um coeficiente de letalidade por ICS entre os pacientes internados nos serviços cirúrgicos expressivamente superior àquele evidenciado nos serviços clínicos (52% *versus* 30,3%, respectivamente; $p < 0,001$). Tal fato pode ser explicado pelas graves complicações infecciosas ocorridas no pós-operatório das cirurgias oncológicas radicais de grande porte.

Duzentos e quarenta e um dos episódios de bacteriemias e fungemias (55,4%) ocorreram em doentes hematológicos, refletindo possivelmente a importância da

intensidade dos esquemas terapêuticos e do condicionamento ao TMO como fatores predisponentes ao desenvolvimento das ICS. Diversos autores^{155,156} mostraram a contribuição da neutropenia e das lesões da barreira muco-cutânea secundárias à quimioterapia no aumento do risco de infecções disseminadas. Além disso, os pacientes com leucemias agudas freqüentemente apresentam o trato gastrointestinal infiltrado por células leucêmicas, que por sua vez favorecem a invasão da circulação portal e sistêmica pelos microorganismos endógenos.¹⁵⁷

A proporção ligeiramente mais elevada de complicações fatais entre os pacientes com tumores sólidos em comparação aos portadores de doenças hematológicas (38,7% *versus* 30,3%, respectivamente) pode ser justificada pelo maior número de cirurgias (28,4% *versus* 3,7%), radioterapia (10,2% *versus* 5,8%) e perda de peso recente (64% *versus* 39,4%) naquele grupo de pacientes. Além disso, 39,2% das ICS ocorreram em pacientes com tumores sólidos do trato gastrointestinal, da cabeça e pescoço e do sistema nervoso central. Neste grupo o coeficiente de letalidade foi de 45,3%. Outros fatores, que merecem consideração apesar da difícil análise comparativa, são os cuidados prestados aos pacientes por diferentes equipes de saúde. Todos os pacientes hematológicos foram tratados no CEMO e no serviço de Hematologia, cujas equipes são mais coesas e com grande experiência na prevenção e manuseio de complicações infecciosas. A causa do alto percentual de óbitos observado entre os pacientes com doença de Hodgkin submetidos ao TMO autólogo (44%) não ficou clara na análise retrospectiva. Uma explicação plausível para este achado seria a ocorrência do evento ao acaso, ou o precário estado geral dos doentes com doença avançada, submetidos a um protocolo de condicionamento pré-transplante bastante agressivo.

6.3.4. Avaliação laboratorial

Diferentemente dos achados de outros autores,^{57,88,100} no estudo atual não se observou uma maior freqüência de ICS entre os pacientes com neutropenia grave. Os resultados demonstraram que entre os pacientes com ICS observou-se um maior número de pacientes não-neutropênicos (255 *versus* 103 episódios, $p < 0,001$). Possivelmente, este dado está associado à alta prevalência de ICS

observada em pacientes com tumores sólidos em recaída ou resistentes à quimioterapia, em precário estado geral e com número de neutrófilos em níveis normais e estáveis. Não se observou diferença significativa entre as proporções de óbitos ocorridas entre as três categorias da contagem de neutrófilos. O presente trabalho contrasta com um anterior³⁰ também realizado no Hospital do Câncer-Rio de Janeiro que, ao analisar somente pacientes neutropênicos febris, demonstrou uma significativa letalidade no grupo de doentes bacteriêmicos com contagem inferior a 100 cels/mm^3 (61,5% no estudo anterior *versus* 37,9% no presente estudo). Esta diferença de resultados pode ser explicada pela melhoria crescente nos cuidados médicos e suporte terapêutico prestados aos pacientes no decorrer dos últimos anos.

Em recente estudo do tipo caso-controle envolvendo somente pacientes adultos com ICS, Leibovici e cols.¹⁵⁸ demonstraram forte associação das neoplasias malignas e neutropenias com a mortalidade após o primeiro mês de hospitalização, muito embora os autores não tenham classificado os pacientes de acordo com o grau da neutropenia. Outros pesquisadores⁴⁷ demonstraram ainda um aumento no risco de óbito entre os pacientes neutropênicos com ICS (RR 1,58; $p < 0,05$). Todavia, no presente estudo, a intensidade da neutropenia não foi um fator de risco associado a um desfecho desfavorável.

A observação no estudo atual entre a presença de trombocitopenia grave e uma evolução fatal durante os processos infecciosos pode ser explicada pelo alto risco de hemorragias em órgãos vitais neste grupo de pacientes. Este resultado vem ao encontro de um trabalho anterior também realizado no Hospital do Câncer do Rio de Janeiro³⁰, no qual foi observado um número significativo de óbitos em pacientes com ICS, infiltrado pulmonar e grave neutropenia e trombocitopenia. Nesse estudo, as manifestações radiológicas pulmonares foram interpretadas como uma expressão de “pneumonites”, decorrentes de hemorragias interstício-alveolares ou processos inflamatórios. A alta letalidade associada a estes eventos infecciosos deveu-se, na maioria dos casos, à “síndrome da angústia respiratória”.

6.3.5. Fontes de origem das ICS

Pittet e Wenzel,³⁸ após avaliar 2.034 episódios de ICS num período de 12 anos, mostraram que 59% destas infecções eram de origem primária. Entre essas infecções, os autores assinalaram que pelo menos 20% eram associadas aos cateteres intravasculares. Outros pesquisadores^{33,47,48} mostraram uma nítida predominância de bacteriemias e fungemias sem identificação do foco de origem, principalmente entre os pacientes oncológicos neutropênicos. No atual trabalho, a origem das ICS foi considerada primária em 322 episódios (74%) e, em 71,4%, a fonte não foi identificada. Esta incapacidade de se determinar o sítio de origem das ICS pode ser atribuída principalmente à imediata administração de antimicrobianos logo aos primeiros sinais ou sintomas de infecção.

Estudos anteriores^{19,55} demonstraram que as ICS secundárias aos locais de difícil tratamento, tais como os tratos respiratório-baixo, gastrintestinal e a cavidade abdominal, estão associadas a uma elevada letalidade. O estudo atual demonstra que as infecções secundárias estiveram associadas a um coeficiente de letalidade mais elevado durante as ICS do que as infecções de origem primária (50,4% *versus* 28,3%, respectivamente). O principal sítio de origem destas infecções foi o pulmão (38,6%), responsável por uma proporção de letalidade de 68%.

6.3.6. Características das ICS

Vários pesquisadores sugerem que a incidência de ICS transitórias é bem mais freqüente do que a das persistentes.^{89,91} Porém, estas últimas infecções são mais predominantes e com pior prognóstico nos pacientes com neoplasias malignas submetidos à quimioterapia e nos portadores de CVCs.^{90,94,96} Os resultados do presente estudo evidenciaram que as ICS transitórias foram responsáveis por 74,2% dos episódios de ICS e as persistentes por 25,8%. Considerando-se que 63,2% dos episódios infecciosos ocorreram em pacientes portadores de CVCs, é possível presumir que a rotina estabelecida na instituição de se retirar prontamente os cateteres, sobretudo os de curta duração, na suspeita de um processo infeccioso sistêmico ou na presença de instabilidade hemodinâmica, possa ter contribuído para o elevado número de infecções

transitórias. Contrastando com alguns dos trabalhos anteriormente mencionados,^{90,94} observou-se uma proporção mais elevada de óbitos, durante os episódios de ICS transitórios em comparação com os persistentes (36,2% *versus* 27,6%, respectivamente). Esta pequena diferença de resultados pode estar relacionada não apenas à gravidade das doenças de base entre os pacientes estudados, mas também às condições clínicas iniciais, ao nível de comprometimento da função imunológica e às diferenças de virulência dos agentes etiológicos das ICS identificados pela pesquisa.

Diversos autores^{42,55-59,159} revisaram a epidemiologia da sepse polimicrobiana nas últimas décadas. Embora não se possam fazer comparações entre esses estudos e o atual devido a diferenças de metodologia e definições empregadas, é possível salientar alguns pontos comuns tais como a predominância de infecções hospitalares, a elevada mortalidade e o maior comprometimento entre pacientes imunodeprimidos e com tumores sólidos. Um destes trabalhos⁴² mostrou uma taxa de incidência de 17,8% de ICS polimicrobianas e chamou a atenção para o fato de que 60% das HCs permaneceram positivas por um longo período apesar do tratamento antimicrobiano instituído.

O presente estudo revelou um percentual mais elevado de infecções polimicrobianas (25,1%) em comparação ao observado por outros autores.^{59,158} Assim como em outros trabalhos,^{56,57} notou-se uma maior ocorrência destas infecções entre os doentes oncológicos clínicos do que entre os internados em serviços cirúrgicos (77,1% *versus* 22,9%, respectivamente). A doença neoplásica, a imunossupressão e a quimioterapia são descritos como os principais fatores na patogênese das ICS polimicrobianas. Entretanto, diferentemente do que observaram outros autores⁵⁵, no presente estudo, a taxa de letalidade dessas infecções foi semelhante à das unimicrobianas (38,5% *versus* 32,5% respectivamente; $p=0,25$). A razão desta convergência de coeficientes observada reflete possivelmente a exposição a riscos similares entre os dois grupos de pacientes oncológicos.

6.3.7. Presença de cateter venoso central e de nutrição parenteral

Um aspecto observado no estudo atual e que merece consideração é a proporção mais elevada de infecções associadas aos CVCs em pacientes com doenças hematológicas do que naqueles com tumores sólidos (59,3% *versus* 40,7%, respectivamente; $p=0,002$). Outros trabalhos^{49,51} também demonstraram uma forte associação entre doenças hematológicas e CVCs de longa permanência e o desenvolvimento das ICS.

As ICS relacionadas aos CVCs estão associadas a uma hospitalização mais prolongada e a uma alta mortalidade.¹⁶⁰ Embora se tenha observado uma proporção elevada de ICS nos pacientes com CVCs (63,2%), estes cateteres, de um modo geral, não contribuíram para aumentar o risco de óbito entre os pacientes oncológicos estudados ($p=0,74$). Entretanto, ao se avaliar os tipos de CVCs utilizados durante os episódios infecciosos, notou-se que o coeficiente de letalidade foi superior no grupo de doentes com cateteres de curta duração em comparação aos de longa duração (50% *versus* 23,7%, respectivamente; $p<0,001$). Isto se deve possivelmente ao fato de uma maior proporção de cateteres de curta duração em pacientes sem perspectivas de tratamento oncológico.

Diversos pesquisadores^{92,161} identificaram os CVCs, especialmente os de curta duração, como os principais focos de origem das ICS primárias e descreveram o óstio de inserção na pele e a extremidade proximal do cateter como os locais iniciais de origem da colonização do cateter por microorganismos. Vale a pena ressaltar que 37,1% dos CVCs inseridos durante o estudo atual eram de curta duração, e que 28% das infecções primárias estiveram relacionadas a estes cateteres. Um dos possíveis mecanismos causadores das ICS nestes pacientes seria a introdução de patógenos na corrente sanguínea devido à freqüente manipulação e à falta de atenção aos princípios básicos de controle e prevenção das infecções hospitalares.

Do mesmo modo que em outro estudo,⁵⁶ observou-se uma maior predominância de infecções unimicrobianas em relação às polimicrobianas nos pacientes portadores de CVCs (68,4% *versus* 31,6%, respectivamente; $p<0,001$)

e um coeficiente de letalidade mais elevado nas infecções polimicrobianas do que nas unimicrobianas (42,5% versus 29,3%, respectivamente; $p=0,03$). A importância das neoplasias malignas e dos CVCs como variáveis fortemente associadas às infecções polimicrobianas foi apontada em diversos estudos. No presente trabalho, 79,8% dos pacientes com infecções polimicrobianas possuíam CVCs em oposição a 57,7% dos doentes com infecções unimicrobianas ($p<0,001$). Em comparação aos pacientes não portadores de acessos venosos centrais, a presença de um CVC aumentou significativamente o risco de adquirir ICS polimicrobiana ($p<0,001$).

Estudos prévios focados sobre a questão da necessidade de remoção dos CVCs durante as ICS, com o objetivo de minimizar as complicações, não fornecem recomendações uniformes. Alguns autores não indicam a retirada imediata dos cateteres na presença de ICS bacterianas⁹¹ ou fúngicas,⁵² condicionando esta decisão ao quadro clínico e hemodinâmico do paciente ou à evolução do processo infeccioso após alguns dias de terapia antimicrobiana. Outros condicionam essa decisão ao agente etiológico da ICS e entendem que a equação risco-benefício com a permanência dos cateteres não é favorecida principalmente nos casos de bacteriemias por *Staphylococcus aureus*,⁹³ *Staphylococcus epidermidis*¹⁰⁸ e nas fungemias.^{96,97} Estes autores recomendam a remoção precoce dos cateteres para evitar as complicações decorrentes da persistência de microorganismos no sangue. Fraser e cols.¹⁰⁰ relacionaram o uso de CVCs e NPT a uma candidemia prolongada. A taxa de mortalidade observada nesse estudo foi de 57%.

O impacto de uma evolução adversa devido à não-remoção dos CVCs durante os episódios de ICS foi bem documentado no estudo de Fraser e cols.¹⁰⁰ O risco de óbito nos pacientes cujos cateteres não foram removidos por ocasião do processo infeccioso, foi 71% maior do que naqueles que os retiraram ($p=0,03$). Tal fato pode ser explicado pela persistência de um processo infeccioso concomitante, pela gravidade da doença de base e das condições hematológicas, ou pela pouca perspectiva de sobrevivência desses pacientes, o que dificultaria a retirada imediata dos cateteres, principalmente os de longa duração.

Apesar de termos evidenciado um prognóstico global ligeiramente melhor no grupo de pacientes com HCs persistentes (27,6% versus 36,2%, respectivamente), detectou-se uma evolução diferente nos pacientes portadores de CVCs, cujas culturas permaneceram positivas mesmo após a remoção dos cateteres. Neste sub-grupo de pacientes, a persistência de bacteriemias e fungemias aumentou a proporção de letalidade, embora não de maneira significativa, quando comparada aos pacientes com HCs negativas (38,5% versus 23,6%, respectivamente; $p=0,30$). Além disso, nos pacientes com CVCs e infecções polimicrobianas persistentes, o risco de falecer foi 62% maior do que naqueles com ICS unimicrobianas persistentes (42,4% versus 26,1%, respectivamente).

6.3.8. Microorganismos relacionados às ICS

O perfil microbiológico das ICS no Hospital do Câncer durante o período do estudo revelou que a proporção das bactérias gram-negativas foi bastante semelhante à dos cocos gram-positivos (43,9% versus 42,6%, respectivamente). Tais resultados assemelham-se aos de outros autores^{93,107,110} e demonstram nítida predominância dos estafilococos coagulase-negativa e *Staphylococcus aureus* (31,8%) como agentes etiológicos das ICS. É interessante notar que as *Pseudomonas* spp. foram isoladas em 11,6% das infecções sangüíneas e a bactéria *Stenotrophomonas maltophilia*, previamente identificada como *Xanthomonas maltophilia* foi isolada em 1,9% dos casos. Elting e cols.⁸⁹ observaram um dramático aumento na incidência de infecções ocasionadas por estes microorganismos, e constataram que 87% dos pacientes desse grupo eram portadores de CVCs ou cateteres arteriais. Todas as infecções recorrentes aconteceram nestes pacientes que, apesar da terapia antimicrobiana apropriada, tiveram que ter os cateteres removidos.

A associação entre cateteres intravasculares e determinados microorganismos isolados nas ICS é bem documentada na literatura médica.^{19,90,94,162} Portanto, não constitui nenhuma surpresa que os CVCs tenham sido apontados como uma das principais fontes de sepse nosocomial ocasionadas por estafilococos^{93,105,109}

e *Candida* spp..^{122-124,129} Neste estudo, os *Staphylococcus aureus* e os coagulase-negativa foram os patógenos mais isolados nas hemoculturas (31,8%), predominantemente nos pacientes portadores de CVCs (56,9%). Devemos também destacar que em 91,4% dos episódios de fungemia havia a presença concomitante de um acesso endovenoso central. Embora cada episódio de ICS com a presença de um CVC estivesse associado a um quadro clínico infeccioso diagnosticado de acordo com as definições do CDC,¹³⁸ a obtenção de hemoculturas através desses cateteres pode ter resultado em culturas falso-positivas devido a uma desinfecção inadequada da sua extremidade proximal no momento da coleta do sangue.¹⁶³ Tal fato poderia ter sido minimizado se tivessem sido utilizados métodos de culturas quantitativas e semiquantitativas para o diagnóstico microbiológico das ICS relacionadas aos cateteres. Entretanto, Desjardin e cols.,¹⁶⁴ ao estudarem a validade da coleta do sangue através dos CVCs ou da via periférica em pacientes oncológicos trombocitopênicos, não observaram diferença de sensibilidade e especificidade na detecção de HCs verdadeiras.

O presente estudo mostrou uma predominância de bactérias gram-negativas (45%) no sangue dos pacientes que tiveram os cateteres removidos por ocasião dos episódios infecciosos. Os cocos gram-positivos foram cultivados em 25,9% dos casos e os fungos em 20,9%. Nos pacientes, que não tiveram os cateteres removidos, os cocos gram-positivos foram os mais cultivados (41,4%) e somente 8% apresentaram fungemias. Estes achados são similares aos dos outros centros em que as bactérias gram-negativas e os fungos foram apontados como os principais microorganismos responsáveis pelas remoções dos CVCs.

O estudo atual revelou proporções semelhantes de fungemias nos serviços cirúrgicos e nos não-cirúrgicos (21,3% versus 15%, respectivamente; $p=0,17$). Embora elevado, o coeficiente de letalidade de 41,4% associado à fungemia encontra-se nos limites inferiores dos coeficientes registrados por outros autores,^{98,122,129} que variaram de 41,8% a 59%. Assim como alguns pesquisadores,⁷⁹ que relataram uma alta incidência de fungemias disseminadas no pós-operatório de pacientes submetidos a cirurgias radicais e tecnicamente complexas, também neste estudo verificou-se elevada ocorrência de óbitos por

doenças fúngicas entre os pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos oncológicos (46,7%).

6.3.9. Terapia antimicrobiana empírica

A terapia antimicrobiana empírica inicial foi considerada adequada em 274 episódios (60,5%). Por conseguinte, em 39,5% dos episódios infecciosos, os microorganismos isolados no sangue foram resistentes aos antibióticos utilizados no esquema inicial. Entretanto, não houve diferença significativa no coeficiente de letalidade entre os grupos de pacientes tratados inicialmente com terapia inadequada ou adequada (37,3% *versus* 29,6%, respectivamente; $p=0,10$), possivelmente, devido a rápida modificação da terapia inicial nas primeiras 72 horas do processo infeccioso. Curiosamente, em que pese a gravidade dos doentes estudados, o coeficiente de letalidade de 37,3% verificado entre os que receberam terapia inicial inadequada foi inferior ao de 57,1% observado por Salomão e cols.⁴⁶ no Hospital São Paulo. Contudo, tais autores também verificaram que a modificação da terapia inicial nos pacientes com graves doenças de base não influenciou no prognóstico final do processo infeccioso em relação ao óbito. No estudo atual não se identificou uma diferença significativa na taxa de letalidade entre o grupo com modificação terapêutica e o que não teve o esquema inicial alterado (35,5% *versus* 30,1%, respectivamente; $p=0,25$). Este dado corrobora o achado de Salomão e cols., visto que 88,7% das ICS do presente estudo incidiram nos pacientes em pior estado geral, com tumores sólidos disseminados e doenças hematológicas graves.

Para julgar a eficácia terapêutica, decidiu-se avaliá-la em relação à negatização das hemoculturas após 72 horas de uso de antimicrobianos. Cento e três episódios infecciosos (25%) persistiram com HCs positivas apesar do uso de antibióticos. É interessante notar que, dos 203 pacientes cujo esquema inicial foi modificado, quatro pacientes persistiram com as HCs positivas, e 77 desenvolveram posteriormente novas HCs positivas. Entre os 209 episódios, que não tiveram o esquema terapêutico inicial modificado, 22 continuaram com culturas positivas totalizando, portanto, 103 episódios de ICS com HCs positivas persistentes em vigência de terapia antimicrobiana. Embora o estudo atual não

tenha sido desenhado com o propósito de se analisarem as razões desta ocorrência, é possível inferir que estas podem ser diversas, incluindo a doença neoplásica de base, a resistência dos microorganismos aos antimicrobianos em uso, a presença de CVCs, as lesões graves da mucosa do trato gastrointestinal, a neutropenia, as feridas cirúrgicas infectadas e o foco infeccioso primário de difícil remoção, excisão ou drenagem.

6.4. Segunda parte: estudo do tipo caso-controle dos fatores de risco de desenvolvimento de ICS em pacientes adultos

6.4.1. Considerações gerais

O estudo do tipo caso-controle oferece, como todos os delineamentos de pesquisa, vantagens e desvantagens.¹⁶⁵ Entre as principais vantagens deste trabalho podemos apontar a rapidez na obtenção dos resultados, o baixo custo e o fato de poder prescindir do acompanhamento dos pacientes. A adoção deste estudo, indicado principalmente para doenças de baixa frequência, constituiu neste caso um método prático para a pesquisa simultânea de inúmeros fatores de risco. Todavia, devido à vulnerabilidade aos vieses, os estudos do tipo caso-controle exigem uma maior atenção quanto aos possíveis erros sistemáticos. Alguns aspectos cruciais deste tipo de estudo foram apreciados, visando anular os efeitos das variáveis de confusão. Em relação aos casos, foram adotados parâmetros rígidos, de modo a formar um grupo homogêneo e representativo da doença em estudo. Na escolha dos controles, utilizamos algumas estratégias para torná-los comparáveis aos casos, tais como o uso do emparelhamento e a escolha de pacientes com processo infeccioso ativo, porém sem HCs positivas. Procurou-se manter uma padronização rigorosa na coleta dos dados relativos às exposições, tanto nos casos quanto nos controles. No entanto, por ser um estudo retrospectivo, a possibilidade de vieses de informação é factível. Os dados obtidos dos prontuários podiam estar incompletos ou viciados e os casos supervalorizados por serem teoricamente mais graves, principalmente em relação às observações pertinentes à doença e ao número de exames complementares solicitados para a investigação e diagnóstico da variável dependente.

Esta segunda etapa envolveu 264 episódios de ICS observados em pacientes adultos e originários do grupo inicial de 435 episódios do estudo descritivo inicial. Estes pacientes foram emparelhados a um grupo-controle em processo infeccioso ativo com pelo menos duas HCs negativas, no intuito de diminuir o número de resultados falso-negativos. Apesar disso, não se pode afastar por completo um viés de classificação, devido à inclusão de pacientes com ICS não-comprovada (falso-negativo) no grupo-controle. No Hospital do Câncer-Rio de Janeiro, existe a facilidade de avaliar amostras de HCs devido à rotina implantada de se obter pelo menos duas culturas na presença de CVC e processo infeccioso. Desse modo, excluem-se do grupo-controle os pacientes que não tiveram nenhuma amostra de sangue colhida ou aqueles com somente uma HC negativa. Pode-se também considerar que, possivelmente, estes pacientes apresentavam processos infecciosos de grau leve a moderado e com menor risco de bacteremias e fungemias, o que não motivou os médicos assistentes a solicitarem hemoculturas. Tais pacientes não foram incluídos no grupo de controle, para não se enviesar os resultados em direção a uma subestimação do risco.

No delineamento do estudo, os pacientes foram emparelhados pela idade e data de obtenção da HC, numa tentativa de se atenuar a interferência de variáveis temporais relacionadas à mudança de rotinas internas, protocolos terapêuticos, equipes de saúde e outras relacionadas à idade dos pacientes. Um possível viés de exposição às variáveis de risco pode ter ocorrido no delineamento do estudo por não terem sido selecionados os controles em função de um período de risco semelhante ao dos casos, caracterizado pelo intervalo compreendido entre a admissão e a data da primeira hemocultura positiva.

6.4.2. Fatores de risco

A análise multivariada por regressão logística dos fatores de risco (**tabela 12**) mostrou que a presença de cateter venoso central (OR=6,71), um baixo escore no status da performance (OR=3,40), uma perda de peso recente (OR=2,47), uma doença hematológica (OR=2,24) e uma exposição prévia às drogas antimicrobianas (OR=2,12) foram as variáveis independentes mais significativamente associadas às ICS.

Segundo alguns autores,^{100,166} os pacientes criticamente enfermos, especialmente aqueles com doença de base neoplásica ou submetidos a múltiplos procedimentos invasivos, apresentam um maior risco para o desenvolvimento de ICS. Além do mais, quando estes pacientes estão expostos à terapia antimicrobiana de amplo espectro, o trato gastrointestinal torna-se colonizado por microorganismos hospitalares invasivos,¹⁶⁷ predispondo-os à desenvolverem ICS. Informações adicionais^{28,151} mostram que os pacientes com neoplasias hematológicas possuem uma maior incidência de ICS em comparação àqueles com tumores sólidos. Nesses estudos, o risco de infecção foi mais elevado quando a contagem dos neutrófilos caía rapidamente abaixo de 500 cels/mm³ ou quando os pacientes sustentavam uma neutropenia grave e de longa duração. No estudo atual, a associação entre o grau de neutropenia e as ICS não foi significativa. Contudo, considerando o ponto de corte de três dias de duração da neutropenia antes da coleta da primeira hemocultura, notamos que os pacientes com neutropenia (contagem igual ou inferior a 1000 cels/mm³) mais prolongada tiveram um risco significativamente maior do que aqueles com menor duração (OR=6,33; p<0,001).

Assim como em outros trabalhos,^{95,99} demonstrou-se também que a presença de um CVC foi um fator de risco significativo para o desenvolvimento de ICS. A razão de chances de exposição para os cateteres de longa duração foi maior do que para os de curta duração (OR 9,57 *versus* 5,31, respectivamente), o que pode ser explicado pela tendência dos médicos do Hospital do Câncer de retirar prontamente os cateteres de curta duração na suspeita ou na comprovação de qualquer infecção sistêmica. Em contraposição, na presença de um acesso vascular de longa duração associado a condições hemodinâmicas estáveis, os médicos tendem a protelar sua retirada, aguardando os resultados preliminares microbiológicos apesar de os cateteres serem reconhecidos como fatores de risco importantes nas bacteriemias e fungemias.^{91,94} Como neste hospital toda nutrição parenteral total é administrada por via vascular central, resolveu-se analisar mais detalhadamente a associação entre a presença do CVC e a NPT. Alguns autores,¹⁶⁸ ao estudarem pacientes críticos, mostraram uma forte associação entre as complicações infecciosas e a NPT, possivelmente induzida por uma

“translocação” de bactérias intestinais para os linfonodos mesentéricos, sistema reticuloendotelial e corrente sanguínea. Os resultados atuais também demonstraram que os casos estiveram mais expostos à NPT do que os controles. (OR 23; IC 95% 6,02-195,6). Contudo, o amplo intervalo de confiança sugere um tamanho de amostra pequeno (N=50) para se estimar precisamente a magnitude desta associação. É provável que, devido ao número limitado desses pacientes, os resultados da análise multivariada tenham sido incapazes de sustentar que a NPT representa um risco adicional. Entretanto, o alto OR de exposição para os pacientes com CVC e sem NPT concomitante (OR=4,84) sugere um risco independente de ICS representado pelo cateter intravascular.

No estudo atual foi observada uma associação independente interessante entre o desenvolvimento de ICS e alguns indicadores de gravidade da doença de base, tais como um mau status da performance e a perda de peso recente. Windsor e cols.¹⁶⁹ demonstraram que os pacientes cirúrgicos com disfunção fisiológica importante e história de perda de peso superior a 10% do peso corporal apresentavam maior risco de desenvolver infecções no pós-operatório. Além disso, algumas variáveis relacionadas à doença neoplásica podem ser simplesmente marcadores adicionais de risco interagindo com uma ampla variedade de doenças, protocolos de quimioterapia e estádios clínicos da doença de base. Portanto, devido às características não-homogêneas da população em estudo, a possibilidade de um viés de seleção deverá ser sempre considerado, assim como a ordem de grandeza de sua influência na interpretação dos resultados finais do estudo.

6.4.3. Letalidade atribuível

Wenzel¹³⁸, após analisar quatro estudos do tipo caso-controle emparelhados, observou uma variação da taxa de letalidade atribuída à ICS de 21% a 31%. Em um outro trabalho que envolvia pacientes admitidos em UTI cirúrgica, Pittet e cols.⁷⁶ demonstraram uma taxa de letalidade atribuível de 35%, enquanto que Wey e cols.,¹³⁶ ao estudarem as candidemias nosocomiais, notaram uma taxa de 38%. A taxa de letalidade atribuível de 21,9% observada no presente estudo enfatiza os achados anteriormente mencionados em relação à gravidade das ICS,

principalmente em pacientes criticamente enfermos e imunodeprimidos. Esta taxa, mais baixa do que a obtida por outros autores pode ser explicada pela presença de pacientes mais graves no grupo de controles.

7. CONCLUSÕES

Entre os pacientes com ICS predominaram as infecções nosocomiais, transitórias, unimicrobianas e de origem primária não-identificadas, além de uma alta proporção de pacientes não-neutropênicos e com idade inferior a 40 anos.

A proporção de bacilos gram-negativos foi semelhante à dos cocos gram-positivos. Os estafilococos coagulase-negativa e o *Staphylococcus aureus* predominaram como agentes etiológicos das ICS.

A terapia antimicrobiana inicial foi adequada em 60,5% dos casos. Porém, em 25% o uso de antimicrobianos não foi eficaz para negativar as HCs.

A análise por regressão múltipla no estudo do tipo caso-controle identificou a presença de CVC, do baixo escore no status da performance, da perda de peso recente, da doença hematológica e da exposição prévia às drogas antimicrobianas como os principais fatores independentes de risco para o desenvolvimento de ICS em pacientes adultos.

A análise multivariada das variáveis associadas ao risco de óbito durante as infecções da corrente sanguínea em crianças e adultos identificou como fatores significativos e independentes o baixo escore no status da performance, a perda de peso recente, a hipotensão arterial e a ausência de febre.

Existe uma forte associação estatística entre a não-remoção dos CVCs durante os episódios de ICS e o óbito.

A taxa de letalidade atribuída às ICS é alta, embora dentro dos limites da literatura, e constitui um grave problema em um hospital de câncer.

8. RECOMENDAÇÕES

O estudo atual analisa uma população de pacientes de alto risco de ICS e aponta para a importância das características epidemiológicas, da etiologia e do conhecimento de variáveis passíveis de modificação, que poderiam contribuir na identificação de um sub-grupo de doentes, em que as estratégias preventivas a serem adotadas pudessem ser melhor sucedidas.

Cuidados especiais são recomendados principalmente em pacientes com doenças hematológicas. Todos os esforços deverão então ser concentrados principalmente na melhoria dos cuidados primários, dando-se redobrada atenção às rotinas padrão nas precauções de controle e prevenção das infecções.

A implementação de uma equipe multidisciplinar para normatizar a indicação e supervisionar os cuidados gerais de manuseio dos CVCs, além de uma limitação criteriosa no tempo de exposição dos pacientes aos cateteres e antimicrobianos poderiam causar um impacto importante na redução da frequência das ICS nesta população de alto risco, reduzindo não somente a morbidade e mortalidade a elas associadas, mas também os custos hospitalares decorrentes.

Recomenda-se a retirada dos CVCs na presença de sepse, de processo infeccioso do trajeto sub-cutâneo e de hemoculturas positivas persistentes.

São necessários estudos posteriores que utilizem controles para melhor avaliar a associação de possíveis fatores preditivos de óbito.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel R. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: A 6-year validated, population-based model. *Clin Infect Dis* 1997;24:1068-78.
2. Spengler RF, Greenough III WB. Hospital costs and mortality attributed to nosocomial bacteremias. *JAMA* 1978;240:2455-58.
3. Haley R, Schaberg D, Crossley K, Von Allmen SD, Mc Gowan Jr. JE. Extra charges and prolongation of stay attributable to nosocomial infections: A prospective interhospital comparison. *Am J Med* 1981;70:51-8.
4. Velasco E., Martins CAS, Vidal E, et al. Infecções nosocomiais em um hospital oncológico. *Rev Paul Med* 1990;108(2):61-70.
5. Deitch EA. The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure. *Arch Surg* 1990;125:403-4.
6. Everett ED, Hirshmann JV. Transient bacteremia and endocarditis prophylaxis: a review. *Medicine* 1977;56:61-77.
7. Little JR, Trovillion E, Fraser V. High frequency of pseudobacteremia at a university Hospital. *Infect Contr Hosp Epidemiol* 1997;18:200-2.
8. Bates DW, Goldman L, Lee TH. Contaminant blood cultures and resources utilization. *JAMA* 1991;265:365-9.
9. Herwaldt LA, Geiss M, Kao C, Pfaller MA. The positive predictive value of isolating coagulase-negative staphylococci from blood cultures. *Clin Infect Dis* 1996;22:14-20.
10. Thuler LCS, Gomes RO, Ferreira AACSP, Solari CA, Macambira RP. Estafilococos coagulase negativa: critérios clinico-laboratoriais para a diferenciação entre bacteriemia e contaminação. *JBM* 1996;70:76-83.
11. Strand CL, Wajsborn RR, Sturmann KK. Effect of iodophor vs. iodine tincture skin preparation on blood culture contamination rate. *JAMA* 1993;269:1004-6.
12. Maki DG. Through a glass darkly, nosocomial pseudoepidemics and pseudobacteremias. *Arch Intern Med* 1980;140:26-8.
13. Roberts FJ, Geere IW, Coldman A. A three-year study of positive blood

- cultures, with emphasis on prognosis. *Rev Infect Dis* 1991;13:34-46.
14. Arpi M, Renneberg J, Andersen HK, Nielsen B, Larsen SO. Bacteremia at a Danish University Hospital during a twenty-five-year period (1968-1992). *Scand J Infect Dis* 1995;27:245-51.
 15. Leibovici L, Konisberger H, Pitlik SD, Samra Z, Drucker M. Predictive index for optimizing empiric treatment of gram-negative bacteremia. *J Infect Dis* 1991;163:193-6.
 16. Uzun Ö, Akalin HE, Hayran M, Ünal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish University Hospital. *Clin Infect Dis* 1992;15:866-73.
 17. Van de Meer JWM: Defects in host-defense mechanisms. In: Rubin RH, Young LS, editores. *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*, 3rd ed. New York: Plenum Publishing Corp, 1994. p 33-45.
 18. Weinstein MP, Murphy JR, Reller LB, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood culture: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. II. Clinical observations, with special references to factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1983;5:54-70.
 19. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, et al. 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* 1997;24:584-602.
 20. McGowan JW. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotics use. *Rev Infect Dis* 1983;6:1033-48.
 21. Velasco E., Thuler LCS, Martins CAS, Gonçalves VMSC, Dias LMC. Hospital Oncológico: Vigilância das infecções. *ARS Cvrandi* 1996;29: 86-100.
 22. Günther G, Björkholm M, Björklind A, Engervall P, Stiernstedt G. Septicemia in patients with hematological disorders and neutropenia. *Scand J Infect Dis* 1991;23:589-98.
 23. Koll BS, Brown AE. The changing epidemiology of infections at cancer hospitals. *Clin Infect Dis* 1993;17 (Suppl):S322-28.
 24. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing

- nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 1985;121:182-205.
25. Haley RW, Quade D, Freeman HE, Bennett JV and the CDC SENIC planning committee. Study on the efficacy of nosocomial infection control (SENIC Project): summary of study design. *Am J Epidemiol* 1980;111:472-85.
 26. McGowan JE, Parrott PL, Duty VP. Nosocomial bacteremia: potential for prevention of procedures-related cases. *JAMA* 1977;237:2737-9.
 27. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infections in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-40.
 28. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone *versus* multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. *Ann Intern Med* 1993;119:584-93.
 29. Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zinner SH, Bock R, Del Favero A, et al. Monotherapy with meropenem *versus* combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1108-15.
 30. Velasco E, Martins CA, Vidal E. Infecções em pacientes neutropênicos: Avaliação retrospectiva de fatores de risco e da eficácia terapêutica. *Rev Bras Cancerol* 1986;32(3):15-204.
 31. Little JR, Trovillion E, Frazer V. High frequency of pseudobacteremia at a university hospital. *Infect Contr Hosp Epidemiol* 1997;18:200-02.
 32. Thuler LCS, Jenicek M, Turgeon JP, Rivard M, Lebel P, Lebel MH. Impact of a false positive blood culture result on the management of febrile children. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:846-51.
 33. McGowan JE Jr, Barnes MW, Finland M. Bacteremia at Boston City Hospital: occurrence and mortality during 12 selected years (1935-1972), with special references to hospital-acquired cases. *J Infect Dis* 1975;32:316-35
 34. Whimbey E, Kiehn T E, Brannon P, Blevins A, Armstrong D. Bacteremia and fungemia in patients with neoplastic disease. *Am J Med* 1987;82:723-30.
 35. Guerra-Romero L, Telenti A, Thompson RL, Roberts GD. Polimicrobial fungemia: microbiology, clinical features and significance. *Rev Infect Dis*

- 1989;11:208-12.
36. Mackowiack PA, Browne PH, Southern PM, Smith JW. Polymicrobial sepsis: an analysis of 184 cases using log linear models. *Am J Med Sci* 1980;280:73-80.
 37. Roberts FJ. A review of positive blood cultures: identification and source of microorganisms and patterns of sensitivity to antibiotics. *Rev Infect Dis* 1980;2:329-39.
 38. Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections: secular trends in rates, mortality, and contribution to total hospital deaths. *Arch Intern Med* 1995;155:1177-84.
 39. Haug JB, Harthug S, Kalager T, Digranes A, Solberg CO. Bloodstream infections at a Norwegian University Hospital. 1974-1979 and 1988-1989: changing etiology, clinical features, and outcome. *Clin Infect Dis* 1994;19:246-56.
 40. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Horan T, et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States. 1980-1989: National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991;91:(Suppl 3B):S86-9.
 41. Bryan CS, Hornung CA, Reynolds KL, Brenner ER. Endemic bacteremia in Columbia, South Carolina. *Am J Epidemiol* 1986;123:113-27.
 42. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR. Clinical importance of polymicrobial bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1986;5:185-96.
 43. Velasco E, Thuler LCS, Martins CASM, Dias LMC, Gonçalves VMSC. Prognostic factors in adult cancer patients with a bloodstream infection. Abstract P1325. 8th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect* 1997;3(Suppl 2), p. 328.
 44. Center for Disease Control and Prevention. Annual summary of births, marriages, divorces, and deaths: United States, 1993. *Monthly Vital Statistics Report* 1994;42:4-10.
 45. Gatell JM, Trilla A, Latorre X, Almela M, Mensa J, Moreno A, et al. Nosocomial bacteremia in a large Spanish teaching hospital: analysis of factors influencing prognosis. *Clin Infect Dis* 1988;10:203-10.
 46. Salomão R, Castelo Filho A, Pignatari ACC, Wey SB. Nosocomial and

- community acquired bacteremia: variables associated with outcomes. *Rev Paul Med* 1993;111(6):456-61.
47. Ehni WF, Reller LB, Ellison RT. Bacteremia in granulocytopenic patients in tertiary-care general hospital. *Rev Infect Dis* 1991;13:613-19.
 48. Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Carratala J, Gudiol F. Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15(4),291-96.
 49. Rotstein C, Brock L, Roberts RS. The incidence of first Hickman catheter-related infection and predictors of catheter removal in cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16(8):451-58.
 50. Velasco E, Bouzas LFS, Tabak D. Experiência do Centro Nacional de Transplante de Medula Óssea (CEMO) com o uso de cateteres tipo Hickman-Broviac. *Rev Bras Cancerol* 1987;33(1):23-8.
 51. Howell PB, Walters PE, Donowitz GR, Farr BM. Risk factors for infection of adult patients with cancer who have tunneled central venous catheters. *Cancer* 1995;75:1367-75.
 52. Raad II, Bodey GP. Infectious complications of indwelling catheters. *Clin Infect Dis* 1992;15:197-210.
 53. Maki DG. Sources of infection with central venous catheters in an ICU: a prospective study. In: *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 28th annual meeting program*. American Society for Microbiology; Washington. DC; 1988. Abstract nr 269
 54. Linares J, Sitges-Serra A, Garau J, Perez JL, Martin R. Pathogenesis of catheter sepsis: a prospective study with quantitative and semiquantitative cultures of catheter hub and segments. *J Clin Microbiol* 1985;21:357-60.
 55. Pittet D, Li N, Wenzel RP. Association of secondary and polymicrobial nosocomial bloodstream infections with higher mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:813-19.
 56. Bodey GP, Nies BA, Freireich EJ. Multiple organisms septicemia in acute leukemia. *Arch Intern Med* 1965; 116:266-72.
 57. Elting LS, Bodey GP, Fainstein V. Polymicrobial septicemia in the cancer patient. *Medicine* 1986;65:218-25.
 58. Cooper GS, Havlir DS, Shlaes DM, Salata RA. Polymicrobial bacteremia in the

- late 1980s: predictors of outcome and review of the literature. *Medicine* 1990;69:114-23.
59. Hochstein HD, Kirkham WR, Young VM. Recovery of more than 1 organism in septicemias. *N Engl J Med* 1965;273:468-74.
 60. Bryan CS, Reynolds KL, Brenner ER. Analysis of 1186 episodes of gram-negative bacteremia in non-university hospitals: the effect of antimicrobial therapy. *Rev Infect Dis* 1983;5:629-38.
 61. McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia. I. Etiology and ecology. *Arch Intern Med* 1962;110:847-55.
 62. Scheckler WE, Scheibel W, Kresge D. Temporal trends in septicemia in a community hospital. *Am J Med* 1991;91:90S-4S.
 63. Meyers BR, Sherman E, Meldenson MH, Velasquez G, Srulovitch-Chin E, Hubbard M, et al. Bloodstream infections in the elderly. *Am J Med* 1989; 86:379-84.
 64. Emori TG, Banerjee SN, Culver DH, Gaynes RP, Horan TC, Edwards JR, et al. Nosocomial infections in elderly patients in the United States, 1986-90. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991;91:289S-93S.
 65. Saviteer SM, Samsa GP, Rutala WA. Nosocomial infections in the elderly. Increased risk per hospital day. *Am J Med* 1988;4:661-66.
 66. Rose R, Hunting KJ, Townsend TR, Wenzel RP. Morbidity/mortality and economics of hospital-acquired bloodstream infections: a controlled study. *South Med J* 1977;70:1267-69.
 67. Bryant RE, Hood AF, Hood CE, et al. Factors affecting mortality of gram-negative rod bacteremia. *Arch Intern Med* 1971; 127:120-28.
 68. Roberts NJJr. Temperature and host defense. *Microbiol Rev* 1979; 43:241-59.
 69. Britt MR, Schlepner CJ, Matsumiya S. Severity of underlying disease as a predictor of nosocomial infection: utility in the control of nosocomial infection. *JAMA* 1978; 239:1047-51.
 70. Salemi C, Morgan J, Padilha S, Morrissey R. Association between severity of illness and mortality from nosocomial infection. *Am J Infect Control* 1995;23:188-93.
 71. Nucci M, Silveira MI, Velasco E, Perecmanis T, Martins CA, Spector N, et al.

- Risk factors for death among cancer patients with fungemia. *Clin Infect Dis* 1998; 27 (1);107-111.
72. Wenzel RP, Thompson RL, Landry SM, Russel BS, Miller PJ, Ponce de Leon S, et al. Hospital-acquired infections in intensive care unit patients: an overview with emphasis on epidemics. *Infect Control* 1983;4:371-75.
 73. Velasco E, Thuler LCS, Martins CASM, Dias LMC, Gonçalves VMSCG. Nosocomial infections in an oncology intensive care unit. *Am J Infect Control* 1997;26:458-62.
 74. Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH, Hughes JM, Horan T, Emori TG, et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infection Surveillance System. *Am J Med* 1991;91:185S-9S.
 75. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *JAMA* 1995;274:639-44.
 76. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994;220:751-8.
 77. Dean DA, Burchard KW. Fungal infection in surgical patients. *Am J Surg* 1996; 171:374-82.
 78. Tang E, Tang G, Berne TV. Prognostic indicators in fungemia of the surgical patient. *Arch Surg* 1993; 128:759-63.
 79. Giamarellou H, Antoniadou A. Epidemiology, diagnosis, and therapy of fungal infections in surgery. *Infect Contr Hosp Epidemiol* 1996;17:558-64.
 80. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989;149:2349-53.
 81. Miller PJ, Wenzel RP. Etiologic organisms as independent predictors of death and morbidity associated with bloodstream infections. *J Infect Dis* 1987;156:471-7.
 82. Tancredi CH, Andremont AO. Bacterial translocation and gram-negative bacteremia in patients with hematological malignancies. *J Infect Dis*

- 1985;152:99-103.
83. Kujath P. Fungal infections in surgical patients. *Mycoses* 1992; 35:225-228.
 84. Pittet D, Tarara D, Wenzel R. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *Am Medical Assoc* 1994;271:1598-601.
 85. Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA. Nosocomial infection and fatality in medical and surgical intensive care unit patients. *Arch Intern Med* 1988;148:1161-68.
 86. Wenzel RP. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 1995;20:1531-34.
 87. Harthorn JW, Lyke K. Empirical treatment of febrile neutropenia: evolution of current therapeutic approaches. *Clin Infect Dis* 1997; 24(suppl 2):S256-65.
 88. Lee JW, Pizzo PA. Management of the cancer patient with fever and prolonged neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7:937-60.
 89. Elting LS, Bodey GP. Septicemia due to *Xanthomonas* species and non-*aeruginosa Pseudomonas* species: increasing incidence of catheter-related infections. *Medicine* 1990;69:296-306.
 90. Wang EE, Prober CG, Ford-Jones L, Gold R. The management of central intravenous catheter infections. *Pediatr Infect Dis* 1984;3:110-13.
 91. Flynn PM, Shenep JL, Stokes DC, Barrett FF. In situ management of confirmed central venous catheter-related bacteremia. *Pediatr Infect Dis* 1987;6:729-34.
 92. Raad I, Davis S, Khan A, Tarrand J, Elting L, Bodey GP. Impact of central venous catheter removal on the recurrence of catheter-related coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Infect Contr Hosp Epidemiol* 1992;13:215-21.
 93. Raad I, Narro J, Khan A, Tarrand J, Vartivarian S, Bodey GP. Serious complications of vascular catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia in cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11(8):675-82.
 94. Dugdale DC, Ramsey PG. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with Hickman catheters. *Am J Med* 1990;89:137-41.
 95. Eppes SC, Troutman JL, Gutman LT. Outcome of treatment of candidemia in children whose central catheters were removed or retained. *Pediatr Infect Dis J*

- 1989;99-104.
96. Lecciones JA, Lee JW, Navarro EE, Witebsky FG, Marshall D, Steinberg SB, et al. Vascular catheter-associated fungemia in patients with cancer: analysis of 155 episodes. *Clin Infect Dis* 1992;14:875-73.
 97. Horn R, Wong B, Kiehn TE, Armstrong D. Fungemia in a cancer hospital: changing frequency, earlier onset, and results of therapy. *Rev Infect Dis* 1985;7:645-55.
 98. Nucci M, Branchini ML, Spector N, Silveira F, Velasco E, Akiti T, et al. Risk factors for death in patients with candidemia. *Infect Contr Hosp Epidemiol* 1998 (em publicação).
 99. Lowder JN, Lazarus HM, Herzig RH. Bacteremias and fungemias in oncologic patients with central venous catheters. *Arch Intern Med* 1982;142:1456-9.
 100. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan C. Candidemia in a tertiary care hospital: Epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992;15:414-21.
 101. Alverdy JC, Aoyo E, Moss GS. Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. *Surgery* 1988;104:185-90.
 102. Tancredi CH, Andremont AO. Bacterial translocation and gram-negative bacteremia in patients with hematological malignancies. *J Infect Dis* 1985;152:99-103.
 103. Centers for Disease Control and Prevention. Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia-United States. *MMWR* 1990;39:31-34.
 104. Maki DG. Nosocomial bacteremia. An overview. *Am J Med* 1981;70(3):719-32.
 105. Petrilli AS, Mularagno R, Barros KU, Silva AA, Kusano E, Ribeiro RC, Bianchi A. Fever and neutropenia in children with cancer: a therapeutic approach related to the underlying disease. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12(11):916-21.
 106. Filice GA, Van Etta LL, Darby CP, Fraser DW. Bacteremia in Charleston County, South Carolina. *Am J Epidemiol* 1986;123:128-36.
 107. Friedman LE, Brown AE, Miller DR., Armstrong D. *Staphylococcus epidermidis* septicemia in children with leukemia and lymphoma. *Am J Dis Child* 1984;138:715-19.
 108. Martin MA, Pfaller MA, Wenzel RP. Coagulase-negative staphylococcal

- bacteremia. Mortality and hospital stay. *Ann Int Med* 1989;110:9-16.
- 109.** Ponce de Leon S, Wenzel RP. Hospital-acquired bloodstream infection with *Staphylococcus epidermidis*. *Am J Med* 1984;77:639-44.
- 110.** Stattler FR, Foderato JB, Aber RC. *Staphylococcus epidermidis* bacteremia associated with vascular catheters: an important cause of febrile morbidity in hospitalized patients. *Infect Control* 1984;5:279-83.
- 111.** Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991;91(Suppl 3B):72-5.
- 112.** Fidalgo S, Vásquez F, Mendonza MC, Pérez F, Méndez FJ. Bacteremia due to *Staphylococcus epidermidis*: microbiologic, epidemiologic, clinical, and prognostic features. *Rev Infect Dis* 1990;12:520-8.
- 113.** Carratalá J, Alcaide F, Fernández-Sevilla A, Corbella X, Liñares J, Gudiol F. Bacteremia due to viridans streptococci that are highly resistant to penicillin: increase among neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1995;20:1169-73.
- 114.** Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1992;14:1201-7.
- 115.** Steiner M, Villablanca J, Kersey J, Ramsay N, Haake R, Ferrier P, Weisdorf D. Viridans streptococcal shock in bone marrow transplantation patients. *Am J Hematol* 1993;42:354-8.
- 116.** Burden AD, Oppenheim BA, Crowther D, Howell A, Morgenstern GR, Scarffe JH, et al. Viridans streptococcal bacteremia in patients with haematological and solid malignancies. *Eur J Cancer* 1991;27:409-11.
- 117.** Bochud PY, Eggiman P, Calandra T, Van Melle G, Saghafi L, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococcus in neutropenic patients with cancer: clinical spectrum and risk factors. *Clin Infect Dis* 1994;18:25-31.
- 118.** Kern W, Kurrle E, Schmeiser I. Streptococcal bacteremia in adult patients with leukemia undergoing aggressive chemotherapy: a review of 55 cases. *Infection* 1990;18:138-45.
- 119.** Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev* 1993;6:428-42.
- 120.** Centers for Disease Control and Prevention. Nosocomial enterococci resistant

- to vancomycin-United States, 1989-1993. MMWR 1993;42:596-8.
- 121.**Edmond MB, Ober JF, Dawson JD, Weinbaum DL, Wenzel RP. Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: natural history and attributable mortality. Clin Infect Dis 1996;23:1234-9.
- 122.**Komshian SV, Uwaydah AK, Sobel JD, Crane LR. Fungemia caused by *Candida* species and *Torulopsis glabrata* in the hospitalized patient: frequency, characteristics, and evaluation of factors influencing outcome. Rev Infect Dis 1989;11:379-90.
- 123.**Bodey GP. Disseminated candidiasis in neutropenic patients Int J Infect Dis 1997;1(Suppl 1):S2-S6.
- 124.**Anaissie E. Opportunistic mycosis in the immunocompromised host: experience at a cancer center and review. Clin Infect Dis 1992;14(suppl 1):S43-53.
- 125.**Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. Clin Infect Dis 1995;20:1526-1530.
- 126.**Morrison VA, Haake RJ, Weisdorf DJ. Non-candida fungal infections after bone marrow transplantation: risk factors and outcome. Am J Med 1994;96:497-503.
- 127.**Gustafson TL, Schaffner W, Lavelly GB, Stratton CW, Johnson HK, Hutcheson RH Jr. Invasive aspergillosis in renal transplant recipients: correlation with corticosteroid therapy. J Infect Dis 1983;148:230-8.
- 128.**Rinaldi MG. Emerging opportunistics. Infect Dis Clin North Am 1989;3:53-64.
- 129.**Meunier F, Aoun M, Bitar N. Candidemia in immunocompromised patients. Clin Infect Dis 1992;14(Suppl 1):S120-5.
- 130.**Chen YC, Chang SC, Sun CC, Yang LS, Hsieh WC, Luh KT. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections at a teaching hospital in Taiwan, 1981-1993. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18:369-75.
- 131.**Beck-Sagué CM, Jarvis WR, National Nosocomial Infections Surveillance System. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. J Infect Dis 1993;167:1247-51.
- 132.**Faivichenco S, Nascimento C, Muramoto I, Thuler LC, Azevedo M, Miro M. Fungemias em pacientes imunossupressos: experiência de um ano em detecção e diferenciação dos fungos isolados. Em: Programa científico oficial

do XXIX Congresso Brasileiro de Patologia Clínica e I Congresso do Mercosul, 1995, setembro 5-8; Porto Alegre, p 101 Resumo nr 093.

- 133.**Nucci M, Silveira MI, Spector N, Silveira F, Velasco E, Martins CA, et al. Fungemia in cancer patients in Brazil. Predominance of non-albicans species. *Mycopathologia* 1998 (em publicação).
- 134.**Colombo AL, Nucci M, Caiuby MJ, Salomão R, Branchini ML, Richtmann R, e cols. Caracterização epidemiológica e microbiológica de 95 episódios de candidemias observadas em 6 hospitais de São Paulo e Rio de Janeiro. Em: Programa científico oficial do IX Congresso Brasileiro de Infectologia; Agosto 25-29; Recife; 1996. p 79. Resumo nr 003.
- 135.**Geerdes HF, Ziegler D, Lode H, Hund M, Loehr A, Fangmann W, et al. Septicemia in 980 patients at a university hospital in Berlin: prospective studies during 4 selected years between 1979 and 1989. *Clin Infect Dis* 1992;15:991-1002.
- 136.**Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia: the attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 1988;148:2642-45.
- 137.**Wingard JR. Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. *Clin Infect Dis* 1995;20:115-25.
- 138.**Hospital Infection Program, Center for Infection Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). NNIS National Nosocomial Infections Surveillance System: NNIS manual. Atlanta: Public Health Service, US Department of Health and Human Services. 1994.
- 139.**Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
- 140.**Sickles E, Greene W, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med* 1975;135:715-19.
- 141.**Pittet D, Davis CS, Li N, Wenzel RP. Identifying the hospitalized patient at risk for nosocomial bloodstream infection: a population-based study. *Proc Assoc Am Physicians* 1997;109:58-67.
- 142.**Karnofsky DA, Burchenot JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLead CM, editor. Evaluation of chemotherapeutic agents. Symposium, Microbiology Section, New York Academy of Medicine,

- New York, NY, 1948. New York Columbia Univ. Press; 1949. p.191-205.
- 143.**Wenzel RP. The mortality of hospital-acquired bloodstream infections: a need for a new vital statistics? *Int J Epidemiol* 1988; 17:225-7.
- 144.**Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of clinical microbiology*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1995.
- 145.**National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically*. 2nd ed. Approved standard. NCCLS document M7-A2. Villanova, Pennsylvania: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1990.
- 146.**Armitage P. *Statistical methods in medical research*. New York: John Wiley, 1971.
- 147.**Schlesselman JJ. *Case control studies: design, conduct, analysis*. New York: Oxford University Press, 1982.
- 148.**Bishop YMM, Fienberg SE, Holland PW. *Discrete Multivariate Analyses: Theory and Practice*. Cambridge, Mass, The Massachusetts Institute of Technology Press, 1995, pp 492-7.
- 149.**Gransden WR, Eykyn SJ, Phillips I, Rowe B. Bacteremia due to *Escherichia coli*: a study of 861 episodes. *Rev Infect Dis* 1990; 12:1008-18.
- 150.**Bisbe J, Gatell JM, Puig J, Mallolas J, Martinez JA, de Anta MTJ, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: univariate and multivariate analyses of factors influencing the prognosis in 113 episodes. *Rev Infect Dis* 1988; 10:629-35.
- 151.**Carlisle PS, Gucalp R, Wiernik P. Nosocomial infections in neutropenic cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993; 14:320-24.
- 152.**Baltch AL, Griffin PE. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: a clinical study of 75 patients. *Am J Med Sci* 1977; 274:119-29.
- 153.**Bell RA, High KP. Alteration of immune defense mechanisms in the elderly: the role of nutrition. *Infect Med* 1997;14(5):415-24.
- 154.**Pittet D, Omahen J, Tarara D. Current risk factors for nosocomial bloodstream infection in a tertiary health care center. In: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 31st annual meeting program, 1991. Abstract nr 800.

- 155.**Bodey GP, Buckey M, Sathe YS. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infections in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-49.
- 156.**Lee JW, Pizzo PA. Management of the cancer patients with fever and prolonged neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7:937-60.
- 157.**Myerwitz RL, Pazin GL, Allen CM. Disseminated candidiasis. Changes in incidence, underlying diseases and pathology. *Am J Clin Pathol* 1977;68:29-38.
- 158.**Leibovici L, Samra Z, Konigsberger H, Drucker M, Ashkenazi S, Pitlik SD. Long term survival following bacteremia and fungemia. *JAMA* 1995;274:807-12.
- 159.**Kiani D, Quinn EL, Burch KH, Madhavan T, Saravolatz LD, Neblett TR. The increasing importance of polymicrobial bacteremia. *JAMA* 1979;242:1044-7.
- 160.**Smith RL, Meixler SM, Simberkoff MS. Excess mortality in critically ill patients with nosocomial bloodstream infections. *Chest* 1991;100:164-7.
- 161.**Maki DG. Infections due to infusion therapy. In: Bennett JV, Brachman PS, editores. *Hospital Infections*. 3a ed. Boston, MA: Little, Brown, and Co; 1992: p 849-98.
- 162.**Sherertz RJ. Surveillance for infections associated with vascular catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:746-52.
- 163.**Bryan JK, Srand CL. Reliability of blood cultures collected from intravascular catheter *versus* venipuncture. *Am J Clin Pathol* 1984;88:113-6.
- 164.**Desjardin JA, Falagas ME, Wawrose D, Ruthazer R, Snyderman DR. Utilization of indwelling central catheters for obtaining blood cultures in hospitalized oncology patients: service or disservice. In: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 37th annual meeting program, 1997. p 103. Abstract nr D-112
- 165.**Hayden GF, Kramer MS, Horwitz RI. The case-control study: A practical review for the clinician. *JAMA* 1982; 247:326-31.
- 166.**Mayo JW, Wenzel RP. Rates of hospital-acquired bloodstream infections in patients with specific malignancy. *Cancer* 1982; 50,187-90.
- 167.**Richet HM, Andremont A, Tancrede C, Pico JL, Jarvis WR. Risk factors for candidemia in patients with acute lymphocytic leukemia. *Rev Infect Dis* 1991;

13: 211-5.

168.Shou J, Lappin, Minnard EA, Daiy JM. Total parenteral nutrition, bacterial translocation, and host immune function. *Am J Surg* 1994; 167:145-50.

169.Windsor JA, Hill GL. Weight loss with physiologic impairment. A basic indicator of surgical risk. *Ann Surg* 1988;207:290-6.