



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**IMPACTO DA IMPLANTAÇÃO DA UNIDADE DE AMBIENTE PROTEGIDO NO HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, RS.**

PAULA STOLL

ORIENTADORA: PROF^a DR^a LEILA BELTRAMI MOREIRA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**IMPACTO DA IMPLANTAÇÃO DA UNIDADE DE AMBIENTE PROTEGIDO NO HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, RS.**

PAULA STOLL

ORIENTADORA: PROF^a DR^a LEILA BELTRAMI MOREIRA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção de grau de
Mestre em Medicina

PORTO ALEGRE, FEVEREIRO DE 2009

S875i **Stoll, Paula**

Impacto da implantação da unidade de ambiente protegido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS / Paula Stoll ; orient. Leila Beltrami Moreira. – 2009.

162 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2009.

1. Unidades hospitalares 2. Neutropenia 3. Infecções oportunistas 4. Medidas preventivas 5. Prevenção primária I.

Moreira, Leila Beltrami II. Título.

NLM: WC 195

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Raul Roberto Stoll e Silvani Bergesch Stoll, pelo exemplo, incentivo e amor incondicional.

Às minhas irmãs, Júlia Stoll e Liana Stoll, pela amizade, compreensão e momentos de alegria.

Ao Marcelo Munhoz Scherer, pelo companheirismo, compreensão e apoio constante.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e à Faculdade de Medicina, por abrirem suas portas e oportunizarem minha formação.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela oportunidade de desenvolver este trabalho.

À minha orientadora, Prof^a Leila Beltrami Moreira, por ter acreditado no meu trabalho, pela disponibilidade, comprometimento e dedicação.

Aos acadêmicos da Faculdade de Medicina, Caroline Miotto Meneghat Cola e Bruno Ismail Splitt, pela amizade e dedicação durante a coleta e digitação de dados.

À amiga Joice Zuckermann, pelo incentivo e apoio desde o princípio.

À Dra. Maria Angélica Pires Ferreira, pela paciência e imprescindíveis colaborações durante a realização do trabalho.

Ao Valério Rodrigues Aquino pela disponibilidade e inúmeras contribuições.

À farmacêutica da CCIH Thalita Silva Jacoby, pelas sugestões.

À equipe do SAMIS, em especial a Gládis Beatriz Flores Ribeiro e Jorgia Elisa Hernandez, pela colaboração na localização e acesso aos prontuários.

A todos os meus amigos que de alguma forma me acompanharam e auxiliaram, pela companhia, compreensão, estímulo, e, principalmente, por terem tornado esta caminhada mais alegre.

LISTA DE ABREVIATURAS

AI	Aspergilose invasiva
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AP	Ambiente protegido
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CDC	<i>Centers for Disease Control</i>
CIM	Concentração inibitória mínima
CMV	Citomegalovírus
CVC	Cateter venoso central
DECH	Doença do enxerto contra hospedeiro
DH	Doença de Hodgkin
DNA	Ácido desoxirribonucléico
ECR	Ensaio clínico randomizado
EORTC-IATG	<i>International Antimicrobial Therapy Group of the European for the Research and Treatment of Cancer</i>
ESBL	Beta-lactamase de espectro estendido
FAL	Fluxo de ar laminar
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HEPA	<i>High-efficiency particulate air</i>
HLA	Antígeno leucocitário humano
HSV	Vírus herpes simples
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
IFI	Infecção fúngica invasiva
IHI	<i>Institute for Healthcare Improvement</i>
LLA	Leucemia linfocítica aguda
LLC	Leucemia linfocítica crônica
LMA	Leucemia mielóide aguda
LMC	Leucemia mielóide crônica
LNH	Linfoma não-Hodgkin
MA	Mieloablativo
MASCC	<i>Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i>
MM	Mieloma múltiplo

MR	Multirresistência
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NF	Neutropenia febril
NMA	Não-mieloablativo
PCR	Reação em cadeia da polimerase
QT	Quimioterapia
SENTRY	Programa de Vigilância Epidemiológica e Resistência Antimicrobiana
SCN	<i>Staphylococcus</i> spp coagulase negativa
SMD	Síndrome mielodisplásica
SMZ/ TMP	Sulfametoxazol/ trimetropima
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoéticas
UFC	Unidade formadora de colônia
VRE	<i>Enterococcus</i> spp resistentes à vancomicina
VZV	Vírus varicela zoster

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais patógenos identificados em pacientes com neutropenia febril..	23
Tabela 2. Taxas de infecção fúngica invasiva (IFI) de acordo com doença de base ou realização de transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH).	30
Tabela 3. Fatores de risco de infecção fúngica invasiva (IFI) em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico..	31
Tabela 4. Perfil de resistência aos antimicrobianos em bactérias gram-positivas.....	38
Tabela 5. Perfil de resistência aos antimicrobianos em bactérias gram-negativas ..	42
Tabela 6. Estratificação de pacientes com câncer e neutropenia febril (NF) segundo o modelo de Talcott, complicações e mortalidade.	46
Tabela 7. Escore MASCC para classificação de pacientes com neutropenia febril. .	48
Tabela 8. Categorias de graus de evidência e consenso.....	53
Tabela 9. Profilaxia antibacteriana em pacientes com câncer.....	54
Tabela 10. Profilaxia antiviral em pacientes com câncer.....	58
Tabela 11. Profilaxia antifúngica em pacientes com câncer.....	61
Tabela 12. Estudos de avaliação do impacto de medidas de controle de qualidade do ar na incidência de aspergilose.....	69
Tabela 13. Especificações de um ambiente protegido (AP) (continua).....	78
Tabela 14. Terapia antibacteriana empírica inicial da neutropenia febril.....	84

RESUMO

Introdução: Complicações infecciosas estão associadas à elevada morbidade e mortalidade em pacientes neutropênicos. A incidência de neutropenia febril (NF) em pacientes com neoplasias hematológicas é de cerca de 80%, com taxas de até 90% naqueles submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). Apesar da melhora da performance da terapia antimicrobiana, a mortalidade associada à NF permanece elevada, ocorrendo em cerca de 90% dos pacientes com infecção fúngica invasiva. As opções de tratamento são restritas e implicam em aumento substancial dos custos da hospitalização. A implementação de medidas preventivas que incluam o controle de qualidade do ar é considerada estratégia fundamental para redução das taxas de infecção, mortalidade e custos de tratamento de pacientes de alto risco.

Objetivos: Avaliar o impacto da implantação de uma unidade de ambiente protegido (UAP) no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) em relação a: (1) incidência de neutropenia febril; (2) mortalidade intra-hospitalar por qualquer causa em até 30 dias após o início da neutropenia; (3) incidência de infecções fúngicas invasivas; (4) incidência e padrão de sensibilidade dos microorganismos isolados em episódios de neutropenia febril; (5) tempo de internação hospitalar; (6) consumo de antibacterianos e antifúngicos; (7) custos diretos com antifúngicos e (8) mortalidade intra-hospitalar por qualquer causa.

Delineamento: Estudo quasi-experimental.

Métodos: Pacientes neutropênicos internados na UAP, unidade especializada dotada de sistemas de alta tecnologia para manutenção da qualidade do ar, foram prospectivamente acompanhados através da análise de prontuário até alta ou óbito. Demais medidas de controle de infecção, como o monitoramento da higienização das mãos e restrição de acesso aos visitantes, foram simultaneamente adotadas na UAP. Pacientes neutropênicos admitidos no HCPA antes da intervenção foram incluídos no grupo de controles históricos. A incidência de NF foi definida pela ocorrência de febre após 72h da admissão. Os patógenos identificados nos episódios de NF e perfil de resistência aos antimicrobianos foram avaliados, bem como os antimicrobianos utilizados durante a internação. As infecções fúngicas

invasivas (IFI) foram definidas segundo critérios propostos pelo consenso do *European Organization for Research and Treatment of Cancer*. Custos diretos com antifúngicos e mortalidade em 30 dias após o início da neutropenia foram registrados.

Resultados: Foram incluídas 190 e 181 admissões hospitalares nos grupos intervenção e controle, respectivamente. Observou-se redução da incidência de NF no grupo de pacientes admitidos na UAP (74.7% vs. 86.7%; $P=0.003$), benefício que se manteve mesmo após o ajuste para potenciais confundidores (HR=0.74; IC 95% 0.58-0.93; $P=0.009$). Houve uma tendência à redução das taxas de infecções polimicrobianas e ao aumento de infecções por gram negativos em pacientes admitidos na UAP, principalmente em decorrência da elevada taxa de infecções por *Escherichia coli*. A mortalidade em 30 dias foi significativamente reduzida no grupo intervenção (6.3% vs. 16.6%; $P=0.002$), inclusive após o ajuste para a categoria de risco dos pacientes (HR=0.45; 95% CI 0.23-0.87; $P=0.02$). Observou-se redução da incidência de IFI (7.4% vs. 18.2%; $P=0.002$). Embora o custo final com antifúngicos tenha sido reduzido após a intervenção (US\$ 78347.37 vs. US\$ 154176.60), o custo mediano por internação não diferiu entre os grupos. Considerando todas as admissões em que houve diagnóstico de IFI, o custo mediano dos antifúngicos foi significativamente superior aos custos registrados em admissões sem IFI.

Conclusão: O estudo demonstrou o impacto positivo da adoção concomitante de estratégias preventivas, incluindo a implantação de uma unidade com sistemas de controle de qualidade do ar, na incidência de NF, IFI e mortalidade em pacientes neutropênicos atendidos em um hospital geral do sul do Brasil. Sugere que estratégias que envolvem alta tecnologia podem resultar em economia de recursos a longo prazo quando implementadas em um país em desenvolvimento.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 NEUTROPENIA.....	13
2.1.1 Definição.....	13
2.1.2 Fisiopatogenia	14
2.1.3 Neutropenia induzida por medicamentos	15
2.2 NEUTROPENIA FEBRIL.....	16
2.2.1 Classificação e etiologia das infecções	21
2.2.2 Infecções bacterianas.....	24
2.2.3 Infecções virais.....	27
2.2.4 Infecções fúngicas.....	29
2.3 RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS.....	36
2.4 AVALIAÇÃO DE RISCO DO PACIENTE COM NEUTROPENIA FEBRIL.....	45
2.5 CUIDADOS E MEDIDAS PREVENTIVAS	48
2.5.1 Profilaxia antimicrobiana.....	50
2.5.2 Higienização das mãos.....	62
2.5.3 Ambiente protegido.....	66
2.6 TERAPIA ANTIMICROBIANA.....	82
3 JUSTIFICATIVA.....	88
4 OBJETIVOS	89
4.1 OBJETIVO GERAL.....	89
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	89
4.2.1 Primários	89
4.2.2 Secundários.....	89
5 REFERÊNCIAS.....	90
6 ARTIGOS	107
6.1 Successful reduction in febrile neutropenia incidence and mortality after protective environment implementation: a quasi-experimental study.....	107
6.2 Reduction of invasive fungal infections incidence among neutropenic patients after protective environment implementation may save costs in a developing country: a quasi-experimental study.	129
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	148

8 ANEXOS	149
ANEXO 1 – DOENÇAS DE BASE EM CADA CATEGORIA DE RISCO.....	149
ANEXO 2 – FICHA DE COLETA	150
ANEXO 3 – PROTOCOLO DE MANEJO DA NEUTROPENIA FEBRIL	158

1 INTRODUÇÃO

Complicações infecciosas estão associadas à elevada morbidade e mortalidade em pacientes neutropênicos. A incidência de neutropenia febril (NF) varia de 10% a 50% em pacientes com tumores sólidos, atingindo taxas de 80% e 90% em pacientes com neoplasias hematológicas e submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), respectivamente. Apesar dos progressos em relação ao diagnóstico, a mortalidade em pacientes neutropênicos que desenvolvem infecções fúngicas invasivas é de até 90%. As opções de tratamento são restritas e implicam em aumento substancial dos custos da hospitalização.

Múltiplos fatores estão associados ao risco de febre em pacientes neutropênicos. Gravidade e duração da neutropenia, utilização de terapias específicas, implantação de dispositivos invasivos e exposição a patógenos presentes no ambiente hospitalar são importantes fatores determinantes de risco. Considerando a natureza multifatorial dos processos infecciosos, a adoção simultânea de múltiplas estratégias preventivas é considerada essencial para redução da incidência de infecções.

Com a finalidade de auxiliar as instituições de saúde na tomada de decisão sobre as melhores condutas a serem adotadas no cuidado de pacientes de alto risco, organizações internacionais têm desenvolvido *guidelines* com recomendações sobre diferentes medidas de controle de infecção. As sugestões variam desde a adoção de práticas simples como a adequada higienização das mãos, até a criação de unidades com ambiente protegido para alocação de pacientes submetidos a TCTH alogênico, dotadas de sistemas de alta tecnologia para manutenção da qualidade do ar. O impacto destas estratégias em pacientes neutropênicos atendidos em hospitais de países em desenvolvimento é desconhecido.

A presente dissertação apresenta uma revisão sobre os diferentes aspectos relacionados à infecção em pacientes neutropênicos e medidas preventivas a serem adotadas em unidades hospitalares. Por fim, descreve o impacto da implantação de uma unidade de ambiente protegido na incidência de NF, infecções fúngicas invasivas, custos diretos com antifúngicos e mortalidade em pacientes neutropênicos atendidos em um hospital universitário do sul do Brasil.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 NEUTROPENIA

2.1.1 Definição

A contagem normal dos leucócitos no sangue periférico varia de 5,0 a 10,0 x 10³ células/mm³, podendo diferir de acordo com a faixa etária, gênero e raça (1, 2). Os leucócitos circulantes consistem em tipos celulares heterogêneos (neutrófilos, monócitos, basófilos, eosinófilos, linfócitos B, linfócitos T e células destruidoras naturais [*natural killers*]), desempenhando, cada um, uma função peculiar (2).

Os neutrófilos perfazem cerca de 50% a 70% do número total de leucócitos em indivíduos adultos, e juntamente com os eosinófilos e basófilos, constituem os leucócitos granulócitos. Originam-se de um reservatório de células precursoras mielóides da medula óssea, através de divisões seriadas e etapas de maturação. Ao serem liberados da medula óssea para o sangue periférico, circulam por algumas horas e penetram no espaço extravascular, a fim de atuarem no sistema de defesa do hospedeiro. Cerca da metade dos neutrófilos presentes no sangue periférico encontram-se marginados ao longo do endotélio, não sendo, portanto, incluídos na contagem de leucócitos circulantes (2, 3).

Devido à alta capacidade fagocítica, de destruição e digestão de bactérias e fungos, os neutrófilos constituem a primeira linha de defesa do sistema imune inato. Fatores quimiotáticos produzidos pela interação das proteínas plasmáticas com antígenos, patógenos e quimiocinas liberadas pelas células T ativadas atraem os neutrófilos presentes no sangue circulante para os locais de infecção. À medida que o neutrófilo reconhece opsoninas sobre a superfície do microorganismo invasor, fixa-se a elas, realiza fagocitose e sua destruição (3, 4).

A redução da população de neutrófilos no sangue periférico caracteriza a neutropenia, definida pela contagem inferior a 2,0 x 10³ neutrófilos/mm³ de sangue. Como a faixa de referência pode variar entre diferentes grupos étnicos e raciais, em

algumas populações o critério utilizado é a contagem inferior a $1,5 \times 10^3$ neutrófilos/mm³ (2). A neutropenia pode ser classificada em leve ($1,0$ a $1,5 \times 10^3$ neutrófilos/mm³), moderada ($0,5$ a $1,0 \times 10^3$ /mm³) ou acentuada ($<0,5 \times 10^3$ /mm³) (5).

2.1.2 Fisiopatogenia

A neutropenia pode ser causada por anormalidades nas etapas de maturação, proliferação, distribuição e sobrevivência dos neutrófilos. O mecanismo fisiopatogênico da neutropenia pode envolver mais de uma etapa, podendo ainda, ser induzido por processos infecciosos, imunológicos ou por drogas (5).

Defeitos da medula óssea caracterizados pela incapacidade de produzir e liberar neutrófilos em taxas normais são responsáveis pela maioria dos episódios de neutropenia. A insuficiência na produção de neutrófilos pode decorrer de lesão direta da medula óssea por doenças infiltrativas, processos imunomediados, infecções, radiação, substâncias químicas ou medicamentos. Nessas situações, em geral, a medula contém um menor número de células hematopoéticas que o normal. Anormalidades no processo de maturação dos neutrófilos, causados por defeitos adquiridos (deficiência de vitamina B₁₂ e ácido fólico) ou distúrbios neoplásicos ou clonais, podem causar insuficiência medular funcional. A medula óssea apresenta-se com quantidade elevada de células, porém morfologicamente anormais.

Desvios nos reservatórios de neutrófilos do sangue periférico são responsáveis pela pseudoneutropenia. A produção e morfologia das células são normais, porém o reservatório marginal apresenta-se aumentado, enquanto o reservatório circulante está diminuído. Os neutrófilos marginados são capazes de migrar em situações de infecção, não ocasionando risco para o hospedeiro.

Alterações no compartimento extravascular, como aumento da demanda de neutrófilos durante processos infecciosos agudos graves, podem ocasionar redução transitória na quantidade de neutrófilos circulantes (2).

2.1.3 Neutropenia induzida por medicamentos

A primeira associação entre o consumo de medicamentos e neutropenia foi feita em 1931, quando indivíduos com neutropenia acentuada relataram história de uso do analgésico aminopirina. A confirmação desta associação levou à suspensão do uso do fármaco na prática clínica (1).

A verdadeira incidência de neutropenia secundária ao uso de medicamentos é indeterminada, o que decorre de variações na definição de neutropenia e principalmente, do sub-registro desses eventos. A definição usual exclui medicamentos cuja citotoxicidade é estabelecida e requer que o fármaco tenha sido administrado em até quatro semanas antes do início da neutropenia. Em 1979, um estudo baseado em 10 anos de registro de efeitos adversos na Suécia, indicou incidência anual de neutropenia associada ao consumo de medicamentos de 1 caso/milhão de pessoas/ ano (6). Em estudo prospectivo realizado em hospitais da Europa e Israel no período de 1980 a 1986, a incidência foi de 3,4 casos/ milhão de pacientes/ ano. A incidência foi superior em indivíduos idosos e mulheres, provavelmente refletindo o consumo mais freqüente de medicamentos nesses grupos (7). Essas estimativas refletem os casos mais severos de neutropenia, subestimando a incidência de neutropenia leve e moderada (1).

Com a introdução de novos fármacos na prática clínica, a incidência de neutropenia induzida por medicamentos vem aumentando significativamente nas últimas décadas (5).

Os mecanismos responsáveis pela indução da neutropenia podem ser imunomediados ou através de lesão direta dos precursores mielóides na medula óssea.

A destruição imunomediada pode ocorrer através de diferentes mecanismos. No caso de fármacos como a aminopirina, penicilina e propiltiouracila, o medicamento ou seu metabólito reativo liga-se à membrana do neutrófilo induzindo a formação de anticorpos e fixação do sistema complemento, levando à destruição da célula. Para que esse mecanismo resulte em morte celular, é necessária a presença contínua do medicamento no organismo. Em um segundo mecanismo imunológico,

responsável pela indução de neutropenia pela quinidina, ocorre formação de complexos imunes circulantes em resposta ao medicamento, que se ligam à membrana dos neutrófilos causando sua destruição. Uma vez formados os complexos, a presença permanente do medicamento não se torna necessária para a ocorrência de neutropenia (1, 5).

Alguns fármacos podem causar lesão direta nos neutrófilos ou em seus precursores presentes na medula óssea. A metabolização de medicamentos como clorpromazina, clozapina e dapsona, pode levar à formação de intermediários reativos, que se ligam ao núcleo ou a proteínas citoplasmáticas dos neutrófilos ou precursores mielóides, causando toxicidade direta (1, 5). Estudos realizados *in vitro* indicam que a inibição da produção de neutrófilos é dose-dependente. Em altas concentrações, antibióticos β -lactâmicos, ácido valpróico e carbamazepina, são capazes de inibir a produção de granulócitos e macrófagos na medula óssea. Em baixas concentrações, o impacto na produção celular é reduzido (6).

Medicamentos empregados na terapia antitumoral citotóxica representam importante causa de neutropenia por lesão direta da medula óssea, efeito que decorre da interferência dos antineoplásicos no ciclo de células em processo de divisão. Tecidos normais que proliferam rapidamente, como os folículos pilosos, epitélio intestinal e medula óssea, estão sujeitos à lesão pela maioria dos quimioterápicos (8).

2.2 NEUTROPENIA FEBRIL

Febre em pacientes neutropênicos deve ser considerada como indicativo de infecção na ausência de causa conhecida, uma vez que os sinais e sintomas clássicos de processos infecciosos estão diminuídos ou ausentes (9, 10). Devido ao alto risco de complicações associadas, neutropenia febril (NF) em pacientes com câncer é considerada emergência médica e antibioticoterapia empírica deve ser iniciada prontamente (11).

Os critérios exatos de definição de NF podem variar entre diferentes centros (12). Segundo *guidelines* desenvolvidos por organizações como *National*

Comprehensive Cancer Network (NCCN) e *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*, neutropenia é definida pela contagem de neutrófilos $<0,5 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ou $<1,0 \times 10^3 / \text{mm}^3$, com previsão de declínio para contagens $<0,5 \times 10^3 / \text{mm}^3$ em até 48 horas. O critério de definição de febre é presença de temperatura oral única $\geq 38,3^\circ\text{C}$ ou $\geq 38,0^\circ\text{C}$ com duração superior à uma hora, na ausência de causa conhecida (9, 13). Consenso elaborado pela Sociedade Chilena de Infectologia define NF como a contagem absoluta de neutrófilos $\leq 0,5 \times 10^3 / \text{mm}^3$ e uma determinação de temperatura axilar $\geq 38,5^\circ\text{C}$ ou duas determinações $\geq 38,0^\circ\text{C}$, com intervalo mínimo de uma hora (14). Segundo protocolo institucional de manejo de NF do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), os critérios de definição são leucócitos totais $<1,0 \times 10^3 / \text{mm}^3$ ou neutrófilos $<0,5 \times 10^3 / \text{mm}^3$ e episódio único de temperatura axilar $\geq 38,5^\circ\text{C}$ ou duas determinações $\geq 38,0^\circ\text{C}$ no período de 4 horas, com intervalo mínimo de uma hora entre as medidas (fonte: rede interna do HCPA, *link* Protocolos Assistenciais Gerenciados - acesso em setembro/2008).

Múltiplos fatores estão associados ao risco de infecções oportunistas em pacientes neutropênicos (15). A gravidade e o tempo de duração da neutropenia são considerados os principais fatores determinantes de risco (5). A probabilidade de infecção em pacientes com contagem absoluta de leucócitos $<0,1 \times 10^3 / \text{mm}^3$ é aumentada em relação àqueles com contagens $<1,0 \times 10^3 / \text{mm}^3$, principalmente nas primeiras semanas de neutropenia. O risco torna-se semelhante após a 14ª semana, quando passa a ser de até 100% (16). Contagem de neutrófilos $<0,1 \times 10^3$ células/ mm^3 com duração superior a cinco dias é considerada fator de risco independente para desenvolvimento de infecção ($P=0,0001$), assim como para o tempo de duração da febre ($P=0,0024$) (17).

A incidência de NF também pode variar de acordo com características como a doença de base (mieloma múltiplo, linfoma, leucemia, tumores sólidos), utilização de terapias específicas (corticoesteróides, quimioterapia citotóxica, transplante de células-tronco hematopoéticas), presença de mucosite, utilização de cateteres e antimicrobianos, e exposição a patógenos presentes no ambiente hospitalar (18, 19).

Diferenças fundamentais existentes entre pacientes com neoplasias hematológicas e tumores sólidos alteram o risco e a gravidade de complicações infecciosas. Transtornos imunológicos geralmente associados a doenças

hematológicas, como hipogamaglobulinemia em pacientes com mieloma múltiplo (MM) ou leucemia linfocítica crônica (LLC), e deficiência de células T naqueles com doença de Hodgkin (DH), modificam o risco de infecção a patógenos específicos. Pacientes com tumores sólidos apresentam risco e perfil de infecção que varia de acordo com a localização da massa tumoral (15, 19).

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é uma modalidade terapêutica que beneficia um grande número de pacientes com câncer ou outras doenças, podendo ser realizado a partir da reinfusão de células do próprio paciente (transplante autólogo) ou da transfusão de células-tronco de doadores relacionados ou não (transplante alogênico) (20, 21). As infecções representam um dos principais obstáculos ao sucesso dos transplantes, principalmente pela prolongada e intensa imunossupressão secundária aos esquemas de quimioterapia (QT) e de manejo de complicações, como imunossupressores utilizados na prevenção e tratamento da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) em pacientes submetidos a TCTH alogênico. O tipo e fase do transplante, assim como o esquema de QT utilizado para o condicionamento, modificam o risco de desenvolvimento de infecções (20, 22). Complicações são mais freqüentes e graves no transplante alogênico com doadores não relacionados, e menos freqüentes no transplante autólogo, o que decorre principalmente da diferença no tempo para reconstituição imunológica (20, 22, 23).

Segundo Krüger e colaboradores, a incidência de NF em pacientes submetidos a TCTH em um hospital alemão entre 1990 e 1997 foi em média de 83,4%, variando de 76,8% a 87,8% naqueles submetidos a transplante autólogo e alogênico, respectivamente. A duração total da febre, assim como a ocorrência de um segundo episódio febril, foram superiores no grupo que realizou transplante alogênico ($P < 0,001$) (23). Em análise prospectiva de pacientes que receberam altas doses de QT e TCTH autólogo em uma unidade de transplante na Polônia, a incidência de NF foi de 92,3%, variando de acordo com a doença de base e o condicionamento realizado. A doença de base foi considerada o único fator prognóstico independente para a ocorrência de infecções (*hazard ratio* (HR) = 1,00 para mieloma múltiplo, HR=1,35; IC95% 1,03 – 1,80 para doença de Hodgkin, HR= 1,43; IC95% 1,07 – 1,91 para linfoma não-Hodgkin (LNH), HR= 1,89; IC95% 1,47 – 2,39 para leucemia mielóide aguda (LMA) e HR= 2,04; IC95% 1,6 – 2,6 para leucemia linfocítica aguda (LLA) [$P=0,0006$]) (24). Estudo multicêntrico brasileiro que

agrupou dados de 415 pacientes transplantados em 2004 em 13 centros, evidenciou incidência de NF de 80,4%, sendo que profilaxia com quinolonas e TCTH não-mieloablativo foram fatores protetores independentes para o desenvolvimento de febre ($P < 0,01$) (25).

De acordo estudo realizado por Çelebi e colaboradores, a incidência de NF em pacientes com câncer tratados com QT convencional é de 92% e não difere da incidência observada em pacientes submetidos a TCTH autólogo e alogênico ($P > 0,05$). No entanto, os grupos avaliados receberam diferentes cuidados em relação a medidas de prevenção de infecções. Pacientes que receberam QT ficavam em quartos com 3 a 6 leitos e apenas medidas básicas, como a higienização das mãos, foram adotadas. Já aqueles que realizavam TCTH alogênico ficavam em quarto com leito único em uma unidade especial de transplante, na qual eram adotadas medidas especiais de cuidados e controle de infecção (26). Em estudos de avaliação de profilaxia antimicrobiana em pacientes adultos neutropênicos submetidos à QT, a incidência de febre varia de 10,8% a 98% naqueles que realizaram algum tipo de profilaxia durante a neutropenia (27-31). A incidência varia principalmente de acordo com a doença de base, ocorrendo em 10% a 50% dos pacientes com tumores sólidos, e em $>80\%$ naqueles com neoplasias hematológicas (32).

Altas taxas de complicações como sepse e óbito estão associadas a infecções oportunistas no paciente neutropênico. A incidência de óbito em pacientes com bacteremia por germes gram-negativos pode ser de até 40% caso terapia antimicrobiana empírica não seja instituída prontamente (33, 34). Avanços no tratamento da neutropenia febril têm reduzido essas taxas. Em ensaios clínicos de avaliação de tratamentos antimicrobianos realizados entre 1978 e 1994, a mortalidade por qualquer causa em pacientes com bacteremia reduziu de 21% para 7% (35). Em estudo observacional prospectivo realizado entre 1994 e 2005, as taxas de óbito foram de 9,8% e 3,5% em pacientes neutropênicos febris com e sem bacteremia, respectivamente. A mortalidade em pacientes com bacteremia por gram-negativos foi superior em relação àqueles com bacteremia por gram-positivos (18% e 5%, respectivamente)(36).

A elevada taxa de mortalidade precoce após a realização de TCTH freqüentemente decorre de complicações infecciosas. Segundo análise retrospectiva de 409 pacientes transplantados em um centro alemão, a taxa de mortalidade por qualquer causa foi de 9,8%, sendo 62,5% associada à infecção. A incidência de mortalidade foi maior no grupo de pacientes submetidos a TCTH alogênico quando comparado aos transplantados autólogos (15,1% vs. 1,8%, $P < 0,01$) (23). Incidência semelhante foi relatada em estudo multicêntrico brasileiro. A mortalidade por qualquer causa foi de 9,7%, sendo 62,5% atribuídas pelos investigadores como decorrentes de infecção. A doença de base (não leucemia mielóide crônica) foi um dos fatores de risco independentes para mortalidade ($P = 0,03$) (25).

Embora a taxa de sobrevida tenha aumentado em alguns grupos de pacientes submetidos a TCTH autólogo, infecção permanece como importante causa de mortalidade nas fases subseqüentes ao transplante alogênico (37). Segundo dados norte-americanos, infecção estava entre as principais causas de óbito em até quatro anos após a realização de TCTH alogênico, correspondendo a 37% das causas primária ou secundária de óbito em pacientes transplantados entre 1987 e 1990 (38). Dados prospectivos de pacientes submetidos a transplante entre 1976 e 2002 evidenciam que complicações infecciosas são responsáveis por 18% das causas de óbito em até dois anos, risco que varia de acordo com a gravidade da doença, porém sem variações significativas entre os períodos analisados (39).

Estimativas de custo do tratamento de NF evidenciam a importância da internação hospitalar para manejo das complicações relacionadas à neutropenia na utilização de recursos em saúde (40). A partir de registros de internações de pacientes com câncer que apresentaram NF entre 1995 e 2000 em 115 instituições de saúde norte-americanas, Kuderer e colaboradores estimaram um custo total médio de U\$ 19.110 ± 305 por hospitalização. As estimativas variaram consideravelmente entre indivíduos com diferentes tipos de câncer, sendo em média de U\$ 10.875 ± 879 em pacientes com câncer ovariano, e U\$ 38.583 ± 968 naqueles com leucemia. Os custos estiveram diretamente associados com o tempo de duração da internação, sendo que os pacientes que permaneceram internados por ≥ 10 dias (35%) foram responsáveis por 78% dos custos hospitalares totais (41).

2.2.1 Classificação e etiologia das infecções

A origem do processo infeccioso em pacientes imunocomprometidos pode ser microbiologicamente ou clinicamente determinada em apenas 30% a 50% dos pacientes com neutropenia febril (42). O diagnóstico freqüentemente é dificultado pelo fato de que os sinais e sintomas habituais de processos infecciosos apresentam-se diminuídos ou ausentes, devido principalmente à redução do número de células que medeiam grande parte da resposta inflamatória. Assim, pacientes neutropênicos com pielonefrite podem não apresentar piúria e pacientes com pneumonia bacteriana bilateral grave podem apresentar, inicialmente, infiltrados mínimos nas radiografias de tórax e obter escarro não-purulento de aspecto benigno (2). Entre os fatores que podem estar associados à dificuldade na identificação do foco infeccioso estão ainda a realização de exames físicos breves, coleta inapropriada de amostras, baixa sensibilidade dos métodos utilizados para diagnóstico (42) e a utilização de antibioticoterapia empírica (43).

De acordo com consenso elaborado pela *Immunocompromised Host Society* (44), a classificação dos episódios de neutropenia febril baseia-se na presença ou ausência de documentação (clínica ou microbiológica) das infecções:

- (1) Infecção microbiologicamente documentada: pode subdividir-se em (a) bacteremia (identificação de patógeno significativo em uma ou mais hemoculturas), na ausência de sítio não-hematogênico de infecção; e (b) identificação de patógeno em amostra de local de infecção definido (pneumonia ou celulite, por exemplo), com ou sem bacteremia concomitante;
- (2) Infecção clinicamente documentada: presença de sinais e sintomas de infecção em sítio identificado, na ausência de isolamento de patógeno;
- (3) Febre de origem desconhecida: ausência de identificação microbiológica ou clínica em sítio definido, porém presença de sinais e sintomas compatíveis com processo infeccioso.

Os desfechos clínicos diferem entre pacientes com infecções documentadas ou de origem desconhecida. Pacientes com infecções documentadas apresentam

maior tempo para defervescência (24, 45), menor taxa de resposta à terapia antimicrobiana empírica inicial (32) e maior risco de complicações e mortalidade (41) em relação aos pacientes com infecção de origem desconhecida. Segundo estudo multicêntrico brasileiro, infecção documentada é considerado fator de risco independente para mortalidade em pacientes com neutropenia febril submetidos a TCTH (OR= 3,27; IC95% 1,30 – 8,23) (25).

A etiologia da infecção no paciente neutropênico pode variar de acordo com múltiplos fatores como a utilização de cateteres, natureza dos agentes quimioterápicos, profilaxia antimicrobiana, resistência dos patógenos aos medicamentos, adoção de medidas de controle de infecção e condições ambientais locais (46). O uso de cateteres intravenosos é considerado fator de risco para o desenvolvimento de infecção, principalmente pela quebra da barreira física estabelecida pela pele, assim como pela colonização do local de inserção por microorganismos patogênicos ou que compõe a flora normal da pele. Um amplo espectro de patógenos pode causar infecções relacionadas ao cateter, porém bactérias gram-positivas (*Staphylococcus* spp coagulase-negativa e *Staphylococcus aureus*) e *Candida* spp, são os mais freqüentemente identificados (47). A utilização de esquemas de quimioterapia com menor potencial citotóxico, que conseqüentemente ocasionam lesão de menor intensidade na mucosa, reduz a incidência de infecções por *Streptococcus viridans*, enterococos e gram-negativos entéricos (46). O uso profilático de antimicrobianos em pacientes com neutropenia afebril é considerado importante fator determinante da etiologia das infecções. Conforme observado em múltiplos estudos epidemiológicos, a ampla utilização de profilaxia parece estar associada à inversão do perfil de bactérias identificadas em instituições onco-hematológicas, reduzindo a incidência de gram-negativos e aumentando a proporção de gram-positivos (48). Em decorrência da extensa utilização de profilaxia antimicrobiana na prática clínica, houve um aumento na taxa de germes resistentes associados a episódios de neutropenia febril (46, 48). O risco de infecções respiratórias causadas por esporos presentes no ar é agravado em períodos de reformas ou construções. A exposição do paciente imunocomprometido a ambientes desprovidos de cuidados especiais em relação ao ar aumenta a incidência de infecções por *Aspergillus* spp (37).

Os principais patógenos relacionados à infecção em pacientes neutropênicos estão listados na tabela 1.

Tabela 1. Principais patógenos identificados em pacientes com neutropenia febril

Bactérias gram-positivas	<i>Staphylococcus</i> spp <ul style="list-style-type: none"> • Coagulase-positiva (<i>S. aureus</i>) • Coagulase-negativa (<i>S. epidermidis</i> e outros) <i>Streptococcus</i> spp <ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus pneumoniae</i> • <i>Streptococcus pyogenes</i> • <i>Streptococcus viridans</i> <i>Enterococcus faecalis/faecium</i> <i>Corynebacterium</i> spp <i>Bacillus</i> spp
Bactérias gram-negativas	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> spp <i>Pseudomonas</i> spp <i>Enterobacter</i> spp <i>Proteus</i> spp <i>Acinetobacter</i> spp <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Salmonella</i> spp <i>Citrobacter</i> spp <i>Serratia marcescens</i>
Anaeróbios	<i>Clostridium</i> spp <i>Bacteroides</i> spp <i>Fusobacterium</i> spp <i>Propionibacterium</i> spp
Fungos	<i>Candida</i> spp <i>Aspergillus</i> spp <i>Mucor</i> spp

Fontes: Hughes WT 2002 (9); Link H 2003 (49).

2.2.2 Infecções bacterianas

Infecções bacterianas são as complicações mais comuns em pacientes imunocomprometidos e ocorrem predominantemente nos estágios iniciais do período de neutropenia (50).

A epidemiologia das bactérias documentadas em pacientes com neutropenia febril é dinâmica. Na década de 1970 havia um predomínio de gram-negativos identificados em episódios de bacteremia. Em meados da década de 1980 houve uma inversão, e as bactérias gram-positivas passaram a ser mais prevalentes em muitos centros. Estudos de avaliação de terapia antimicrobiana em neutropênicos febris realizados entre 1973 e 2000 pelo grupo *International Antimicrobial Therapy Group of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer* (EORTC-IATG) ilustram estas tendências (Figura 1) (34, 35). Deve-se, no entanto, considerar que a maioria dos estudos computa apenas as infecções sangüíneas e com identificação de um único patógeno, o que resulta em uma ilustração incompleta da etiologia das infecções, considerando que 15% a 25% dos pacientes com neutropenia apresentam bacteremia e até 30%, infecções polimicrobianas (50). As bactérias isoladas em outros sítios de infecção (não-hematogênicos) são predominantemente gram-negativas (51).

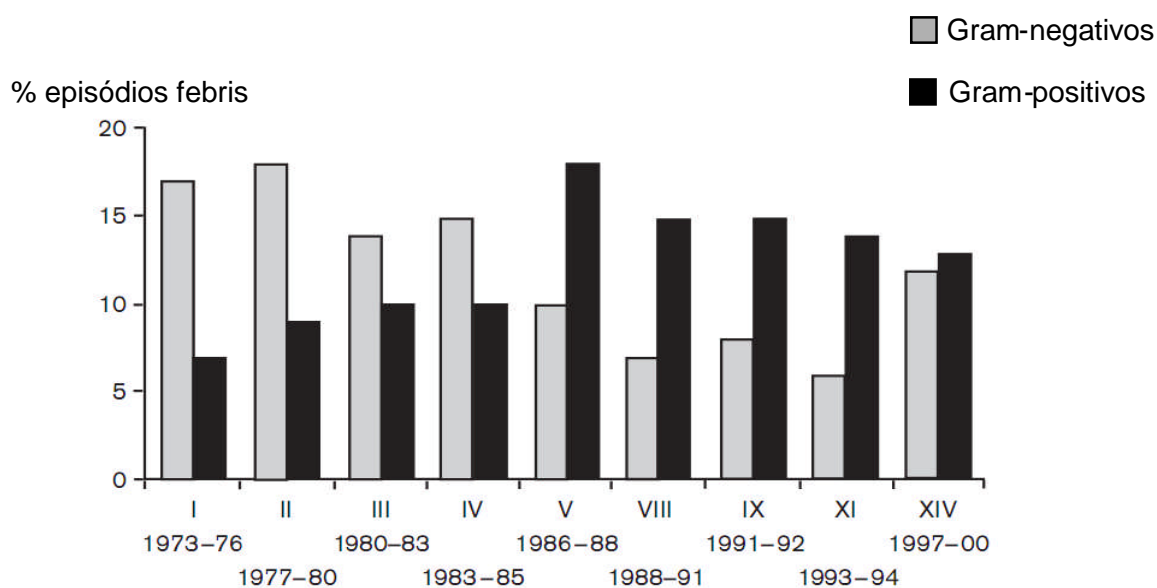


Figura 1. Etiologia de bacteremias com um único patógeno identificado em pacientes neutropênicos febris de alto risco (34, 52).

Os fatores associados com a mudança da etiologia das infecções não são totalmente conhecidos. O aumento de infecções por gram-positivos pode ser decorrente da ampla utilização de esquemas de QT mais intensos e citotóxicos e do uso de cateteres semi-implantados. A pressão seletiva exercida pelos antimicrobianos, como cefalosporinas de terceira geração e fluoroquinolonas, mais ativos contra bactérias gram-negativas (35) e o uso de inibidores da bomba de prótons, antagonistas de receptores H_2 e outros antiácidos, que aumentam a colonização gástrica e esofágica por bactérias da flora oral, podem estar associados ao aumento de infecções por gram-positivos (53).

Klastersky e colaboradores reuniram dados de dois estudos prospectivos observacionais realizados em diversas instituições entre 1994 e 2005. Entre os 2142 pacientes com NF, a incidência de bacteremia foi de 23,3%. Na maioria dos episódios houve identificação de um único patógeno, sendo 56,7% gram-positivos, 33,7% gram-negativos e 9,6% das infecções eram polimicrobianas. Entre os germes gram-positivos houve predomínio de *Staphylococcus* spp coagulase-negativa (SCN) (50%) e *Streptococcus* spp (27%), e entre os gram-negativos, *Escherichia coli* (41%), *Pseudomonas* spp (24%) e *Klebsiella* spp (11%) foram os mais prevalentes. A profilaxia antimicrobiana com fluoroquinolonas associou-se com menor incidência de bacteremia por gram-negativos e aumento de gram-positivos ($P < 0,001$) (36). Corroborando com estes dados, a análise retrospectiva de 2080 episódios de bacteremia em pacientes com câncer em 1998 e em 2004 em um centro de tratamento norte-americano identificou maior prevalência de bactérias gram-positivas em ambos os períodos (73% e 82%, respectivamente). Entre os gram-positivos, os patógenos mais comuns foram SCN (45 e 61%) e *S. aureus* (13 e 8%). Considerando as infecções por bactérias gram-negativas, *Escherichia coli* (24% em 1998 e 24% em 2004) e *Pseudomonas aeruginosa* (17 e 19%) foram os isolados mais prevalentes. Observou-se um aumento significativo de *Stenotrophomonas maltophilia* entre os períodos (6% em 1998 e 16% em 2004; $P < 0,01$) (54).

Recentemente, alguns estudos têm demonstrado que o perfil dos agentes etiológicos da neutropenia febril pode estar mudando novamente em determinados centros.

Segundo análise comparativa de dois estudos realizados em 1993 e 2000 pelo EORTC-IATG, parece ter ocorrido uma inversão no perfil dos patógenos identificados em pacientes neutropênicos. A taxa de bacteremia aumentou de 23% em 1993 para 28% em 2000 ($P=0,03$). Houve um aumento na incidência de gram-negativos (6,5% e 12%, respectivamente; $P<0,001$), o que ocorreu devido a maior taxa de *Klebsiella* spp ($P<0,001$) e *Enterobacter* spp ($P=0,05$) identificadas. Entretanto, fluoroquinolonas foram utilizadas menos freqüentemente no segundo período (52% em 1993 e 33% em 2000; $P<0,0001$) (55). Cattaneo e colaboradores identificaram 364 episódios de infecção entre 2004 e 2005 em uma unidade de hematologia de um hospital italiano. Bactérias representaram 90,3% de 164 patógenos isolados, sendo 54,7% gram-negativas (48). Em estudo multicêntrico brasileiro realizado em 2004, 50% dos episódios de bacteremia em pacientes submetidos a TCTH tiveram bactérias gram-negativas como agente etiológico identificado (25). A tendência temporal da epidemiologia das bacteremias em pacientes com câncer atendidos em um hospital de Israel foi avaliada entre 1988 e 2004. Bactérias gram-negativas foram mais comuns durante todo o período, porém a razão entre gram-negativos e gram-positivos, considerando bacteremias com um único patógeno isolado, aumentou de 1,7 em 1988-1991 para 2,3 em 2001-2004. Tendência similar foi observada quando todos os episódios de bacteremia (incluindo as polimicrobianas) foram considerados (razão: 1,6 e 2,5) (56). O papel da redução da utilização de profilaxia antimicrobiana ou do aumento da resistência às fluoroquinolonas na mudança do perfil das bactérias não é claro, porém em centros em que a prática de profilaxia nunca foi adotada (56), naqueles em que houve uma redução na utilização (55) e em centros que utilizam profilaxia quando há expectativa de neutropenia prolongada (>7 dias) (48), houve um aumento na incidência de infecções por gram-negativos.

O desenvolvimento de bacteremia está associado a altas taxas de complicações e a incidência de óbito varia de 5% a 40% (25, 36, 41, 56, 57). É considerado fator de risco independente para mortalidade, e é superior em pacientes com infecções por gram-negativos (OR = 4,92; IC95% 4,50 – 5,39 e OR = 2,29; IC95% 2,01 – 2,60) para gram-negativos e positivos, respectivamente) (41). As bactérias associadas a maior risco são *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* e

Streptococcus spp (25, 36, 53, 58), enquanto que bacteremia por *Staphylococcus* spp coagulase-negativa está relacionada a melhor prognóstico (56).

2.2.3 Infecções virais

As infecções virais em pacientes com doenças hematológicas ou tumores sólidos resultam principalmente da reativação de infecções latentes, como ocorre com o vírus herpes simples, varicela zoster, citomegalovírus, adenovírus e vírus Epstein-Barr. Infecções exógenas do trato respiratório causadas por influenza, parainfluenza, adenovírus e vírus sincicial respiratório, assim como infecções transmitidas através de células-tronco hematopoéticas doadas ou de transfusões de hemoderivados, são menos comuns (59, 60).

O principal fator de risco para reativação viral é a redução da resposta imune celular. O risco aumenta principalmente em decorrência da intensidade e duração da supressão da imunidade mediada pelas células T. Em pacientes que recebem QT em doses convencionais, a supressão das células T é pouco significativa, diferente daqueles que recebem regimes com análogos da purina ou terapia com alentuzumabe, que depletam as células T CD4⁺, aumentando significativamente o risco de infecções virais. O tempo prolongado para reconstituição imunológica é determinante fator de risco em pacientes submetido a TCTH, sendo que o risco é menor em transplantados autólogos e em alogênicos que recebem condicionamento não-mieloablativo (59, 61).

O vírus herpes simples (HSV) é um importante patógeno em pacientes neutropênicos com mucosite. As infecções ocorrem primariamente em decorrência da reativação viral e ocorre em 60% a 80% dos pacientes submetidos a TCTH e naqueles soropositivos com leucemia aguda em esquemas de indução ou reindução que não recebem profilaxia antiviral (13, 59). Em pacientes transplantados, o desenvolvimento de infecção é mais comum no primeiro mês após o transplante, na fase de aplasia da medula óssea que se segue ao condicionamento (22, 60). As lesões são usualmente orais e exacerbam a mucosite induzida pela QT.

A incidência de infecção pelo vírus varicela zoster (VZV) varia de 2% em pacientes com leucemia mielóide crônica (LMC) em terapia com mesilato de imatinibe, a 10% a 15% naqueles com LLC em tratamento com fludarabina ou alentuzumabe, 25% em pacientes com LNH ou submetidos a TCTH autólogo, e 45% a 60% nos transplantados alogênicos (61). A infecção é mais comum em pacientes transplantados com LMA, em tratamento para DECH e em fases subseqüentes ao TCTH, com um pico de incidência no quarto mês subseqüente (59, 60). Em análise retrospectiva de 150 transplantes autólogos, a probabilidade de infecção em 1 e 2 anos após o transplante foi de 12% e 20%, respectivamente. A probabilidade de reativação em um ano foi superior em pacientes com ≤ 200 células T CD4⁺/ μ L no 30º dia após o transplante quando comparados com aqueles com >200 células/ μ L (35% vs. 3%, respectivamente) (17). Infecção primária pelo VZV ocorre em cerca de 2% dos pacientes transplantados e está associada a quadros graves, com alta taxa de mortalidade se não tratada adequadamente (22, 59, 60).

Infecção por citomegalovírus (CMV) é causa pouco comum de febre em neutropênicos que recebem QT convencional, diferente daqueles submetidos a TCTH (9), nos quais a incidência é de até 40% após o primeiro e até o 4º mês subseqüente ao transplante (22). Na ausência de profilaxia antiviral adequada, a taxa de infecção varia de 5% a 75% em pacientes com neoplasias hematológicas (61). É freqüente em pacientes soropositivos que desenvolvem infecção por reativação do vírus latente, e a transmissão viral através das células-tronco de doadores soropositivos é pouco comum (22). A incidência e o tempo para ocorrência de infecção por CMV foram avaliados em transplantados alogênicos submetidos a condicionamento padrão mieloablativo (MA) e regime não-mieloablativo (NMA), tratamento que não erradica imediatamente as células de defesa do hospedeiro, especialmente os linfócitos T. Infecção em pacientes de alto risco (soropositivos) em até 100 dias após o TCTH ocorreu em 6% e 19% (NMA e MA, respectivamente) e o tempo mediano para início do processo infeccioso foi 85 e 36 dias. A incidência após um ano de TCTH não diferiu entre os grupos (24% em NMA e 25% em MA), porém o tempo para desenvolvimento da infecção foi prolongado no grupo NMA (130 e 52 dias em NMA e MA, respectivamente) (62). Reativação do CMV é menos freqüente em transplantados autólogos (61) e ocorre em 10% a 50% dos pacientes em terapia

com alentuzumabe, principalmente entre a 3^a e 6^a semana após o início da terapia, período em que há redução substancial de células T (13).

Infecções por vírus respiratórios comunitários, embora menos comuns, acometem facilmente pacientes com neoplasias hematológicas. Patógenos sazonais tais como influenza, parainfluenza ou vírus sincicial respiratório causam infecções graves, altas taxas de pneumonia e óbito, principalmente em pacientes com leucemia e submetidos a TCTH (60, 61).

2.2.4 Infecções fúngicas

A incidência de infecções fúngicas invasivas (IFI) vem aumentando drasticamente nas últimas décadas e, em pacientes com câncer, são consideradas a principal causa de morbidade e mortalidade (63). Em apenas 5% dos casos são descritas como infecção inicial (14).

Pacientes com neutropenia profunda e prolongada, mucosite, em uso de imunossupressores e submetidos a procedimentos invasivos e a TCTH apresentam risco aumentado de desenvolver infecção fúngica (64). Os esquemas de QT utilizados são fatores determinantes na incidência de IFI, principalmente pela duração da neutropenia secundária ao tratamento. Pacientes com tumores sólidos, mieloma múltiplo e linfoma apresentam menor risco (64), diferente daqueles com leucemia aguda, síndrome mielodisplásica (SMD) e transplantados alogênicos, nos quais a incidência é aumentada (63, 65, 66). Em fases subseqüentes ao TCTH alogênico, infecção por CMV, profilaxia com corticoesteróide e DECH aguda grave ou crônica extensa são fatores de risco para infecção invasiva por fungos filamentosos (67, 68).

Em decorrência da dificuldade do diagnóstico preciso de IFI e da necessidade de procedimentos invasivos para obtenção de amostras adequadas para cultivo e análise histológica, critérios menos específicos baseados em informações radiológicas, laboratoriais e clínicas foram definidos para classificação das IFI. A combinação destes critérios categoriza as infecções como “provadas”, “prováveis” ou “possíveis”, de acordo com o grau de probabilidade de infecção invasiva (69, 70).

A maioria dos estudos epidemiológicos utiliza as categorias “provada” e “provável” para definição das taxas de IFI.

A incidência em neutropênicos pode ser superior a 20% (18), porém os dados são muitas vezes subestimados em decorrência da dificuldade de definição do diagnóstico (64). Segundo análise de pacientes com neoplasias hematológicas submetidos à autópsia entre 1989 e 2003, a prevalência de IFI foi de 31%, sendo que apenas 25% destas infecções haviam sido diagnosticadas *ante-mortem* como provadas ou prováveis (71). As taxas de infecção podem diferir de acordo com a doença de base e tipo de tratamento instituído (tabela 2).

Tabela 2. Taxas de infecção fúngica invasiva (IFI) de acordo com doença de base ou realização de transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH).

Doença de base/ terapia	N	IFI (%)	AI (%)	Candidíase (%)	Referência
Neoplasias hematológicas					
LMA	3012	4,6 [‡]	2,8	1,6	
LLA	1173	12,4	7,1	4,1	
LLC	1173	6,6	3,8	1,9	
LMC	596	2,5	2,3	0,2	
LNH	3457	1,6	0,8	0,6	(63)
DH	844	0,7	0,35	0,35	
LLC	1104	0,5	0,4	0,1	
MM	1616	0,5	0,3	0,2	
TCTH autólogo					
	314	4,2 ^{‡δ}	1,0	3,2	(24)
	117	2,6 ^α	1,7	0,9	(45)
	291	2,0 ^α	1,0	1,0	(72)
	1188	1,5 [‡]	0,8	0,7	(73)
	114	0,9 ^α	0,9	0	(74)
	172	0 [‡]	0	0	(17)
TCTH alogênico					
	163	19,0 [‡]	14,1	4,9	(67)
	142	14,8 [‡]	10,6	2,8	(66)
	395	10,1 [‡]	5,6	3,0	(68)

AI: aspergilose invasiva; LMA: leucemia mielóide aguda; LLA: leucemia linfocítica aguda; LMC: leucemia mielóide crônica; LNH: linfoma não-Hodgkin; DH: doença de Hodgkin; LLC: leucemia linfocítica crônica; MM: mieloma múltiplo.

[‡] Critérios do Grupo de Infecções Fúngicas Invasivas da Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento de Câncer (EORTC) (69).

* Infecções provadas e prováveis; ^δ Infecções provadas; ^α Critério não definido.

Os fatores de risco que contribuem para a elevada incidência em pacientes submetidos a TCTH alogênico variam de acordo com o período após a realização do transplante (tabela 3) (75, 76).

Tabela 3. Fatores de risco de infecção fúngica invasiva (IFI) em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico.

Infecção fúngica precoce (<40 dias após o TCTH)	História prévia de IFI Colonização (> 1 sítio) Neutropenia prolongada Doença avançada/ Neutropenia prévia Idade > 45 anos Dano severo à pele ou mucosa secundário ao condicionamento Transplante em unidade sem ambiente protegido Imunossupressão intensa para profilaxia e/ ou tratamento de DECH DECH aguda
Infecção fúngica tardia (>40 dias após o TCTH)	História prévia de IFI Idade > 45 anos Transplante de doadores não relacionados ou de familiares com incompatibilidade dos antígenos HLA classe I e/ ou II Infecção por CMV e terapia antiviral Imunossupressão secundária ou para tratamento de DECH DECH aguda ou crônica Falha de enxertia

DECH: doença do enxerto contra hospedeiro; HLA: antígeno leucocitário humano.

Fontes: Einsele H 2003 (75); Martino R 2002 (76).

O aumento na incidência de IFI observado após a década de 1990 pode ser atribuído a múltiplos fatores. A ampla utilização de esquemas de QT altamente citotóxicos, radioterapia e novos imunossupressores, assim como o aumento do número de pacientes submetidos a TCTH, contribuem para a elevação das taxas (63). O desenvolvimento de novas ferramentas diagnósticas, como o antígeno galactomanana utilizado para auxiliar no diagnóstico de aspergilose invasiva, bem como a vigilância de pacientes de alto risco com exames radiológicos podem ter aumentado a incidência de infecções prováveis (73).

Oitenta a 90% das IFI são causadas por *Candida* spp e *Aspergillus* spp (14, 22), sendo que as espécies predominantes variam em diferentes centros (64). Após a introdução da profilaxia com fluconazol na prática clínica, houve uma redução nas taxas de candidíase e um aumento na proporção de infecções invasivas por fungos filamentosos, usualmente por *Aspergillus* spp (68).

A infecção hematogênica por *Candida* spp ocorre principalmente em decorrência da translocação de organismos endógenos que colonizam o trato gastrointestinal (22, 77). A alteração da flora do trato gastrointestinal decorrente da utilização de antimicrobianos é considerada fator de risco para colonização por cândida (78). Neutropenia prolongada e quebra da barreira mucosa, comuns em pacientes com câncer submetidos à QT, facilitam a translocação e desenvolvimento de candidemia (15). A aquisição exógena pode ocorrer a partir da invasão de leveduras que colonizam a pele de pacientes com queimaduras, lesões ou em uso de cateteres venosos centrais (CVC), assim como através da administração de soluções intravenosas (77) e consumo de alimentos contaminados (76). Considerando que as leveduras são freqüentemente carregadas através das mãos e que a adesão à prática de higienização das mãos é baixa, os profissionais de saúde são importante fonte de transmissão infecciosa (64).

A incidência de candidemia em receptores de transplante alogênico era de aproximadamente 10% a 15% na década de 1980, e a mortalidade variava de 30% a 40% (79). A mortalidade excessiva resultou em mudanças na prática clínica, e profilaxia antifúngica com azólicos passou a ser empregada em pacientes de alto risco, resultando em redução das taxas de candidíase invasiva (15, 22). A incidência em pacientes adultos com neoplasias hematológicas malignas em múltiplos centros

italianos entre 1999 e 2003 foi de 1,5%, e de 3,5% naqueles com leucemia aguda (63). Em pacientes submetidos a TCTH autólogo a incidência é de até 3,2% (24, 45, 63, 72) e em transplantados alogênicos, a incidência cumulativa em 1 a 2 anos após o transplante, varia de 3% a 5% (22, 66-68).

A espécie de cândida mais comum em pacientes neutropênicos é *C. albicans*, seguida de *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. krusei* (18). Recentemente tem ocorrido aumento de incidência de infecções invasivas por espécies não-albicans (79). As razões para essa mudança não são completamente compreendidas, mas algumas condições clínicas podem aumentar o risco de candidemia por diferentes espécies: infecção por *C. parapsilosis* tem sido associada com uso de CVC e nutrição parenteral, *C. tropicalis* com câncer e neutropenia, e *C. krusei* e *C. glabrata*, com exposição prévia a azólicos (80). Estudo prospectivo de vigilância de candidemia foi realizado em 11 centros brasileiros entre 2003 e 2004 (81). Foram identificados 712 episódios, e a espécie mais comum foi *C. albicans* (40,9%), seguida de *C. tropicalis* (20,9%) e *C. parapsilosis* (20,5%). Comparando a incidência de candidemia por *C. albicans*, *C. tropicalis* foi mais freqüente em pacientes com câncer (32% vs. 27%; P=0,04) ou neutropênicos (8% vs. 3%; P=0,02) e *C. glabrata*, mais comum em pacientes em uso de fluconazol (26% vs. 10%; P=0,008). Segundo Velasco, a etiologia de candidemias em pacientes com câncer (57% neutropênicos) internados em um hospital do Rio de Janeiro entre 2001 e 2005 variou de acordo com a idade e com a presença ou não de CVC. A espécie predominante foi *C. parapsilosis* (30,5%), seguida de *C. albicans* (28,8%). Em adultos, a espécie mais comum foi *C. tropicalis* (32,3%) e houve predomínio de espécies não-albicans (68%) em pacientes sem CVC (82).

A mortalidade em pacientes com candidíase invasiva varia de 20,5% a 57% (63, 73, 81-83), e é inferior naqueles com infecção por *C. parapsilosis* (63, 81). Em pacientes com câncer, é considerada fator de risco independente para mortalidade intra-hospitalar (OR=2,55; IC95% 1,94 - 3,34) e tempo de internação >10 dias (OR=5,72; IC95% 4,07 - 8,04) (41).

Infecções por *Aspergillus* spp e outros fungos filamentosos são fundamentalmente de origem exógena, adquiridas principalmente pela inalação de esporos dispersos no ambiente (22, 84) e em menor freqüência, a partir de água ou

alimentos contaminados (76). Ocorrem após períodos de prolongada neutropenia, múltiplos ciclos de QT citotóxica ou deficiência persistente na imunidade celular secundária ao TCTH (15, 85). Além dos fatores de risco para IFI descritos na tabela 3, infecção por vírus respiratórios, linfopenia, uso de alentuzumabe, aumento dos estoques de ferro na medula óssea, polimorfismo no gene promotor de interleucina-10 e DECH associada com infusão de linfócitos do doador são fatores de risco para aspergilose invasiva (AI) recentemente descritos em transplantados alogênicos (86). A colonização do trato respiratório inferior por *Aspergillus* spp predispõe os pacientes à infecção pulmonar invasiva e/ou disseminada, especialmente naqueles com doenças pulmonares pré-existentes (87). O principal fator de risco extrínseco para AI é a presença de *Aspergillus* spp no ambiente (14, 87), embora não exista um consenso sobre a concentração de esporos que determina aumento do risco de infecção (88-90). Sabe-se, no entanto, que o risco é diretamente proporcional à quantidade de esporos dispersos no ar, que aumenta em períodos de construções, demolições ou reformas (10, 13, 15, 16). Embora existam relatos de surtos de AI nosocomial em centros cuja unidade de internação ou áreas adjacentes apresentavam concentração mínima de esporos, trabalhos de construção são considerados a causa provável ou possível dos surtos na maioria dos estudos (84). A instalação e manutenção periódica de sistemas de ventilação adequados, associada a medidas de controle de infecção em unidades hospitalares, reduz a contagem de *Aspergillus* spp no ambiente em períodos de reformas, representando importante papel na redução das taxas de AI em muitos centros (91).

A incidência de infecção invasiva por *Aspergillus* spp vem aumentando nos últimos anos e deve ser avaliada separadamente em diferentes grupos de risco. Entre pacientes com neoplasias hematológicas, aqueles com LMA apresentam as maiores taxas (5% a 7%) (63, 92). Embora AI tenha sido reportada em receptores de transplante de órgãos sólidos, a incidência geralmente é menor do que naqueles submetidos a TCTH (87). Segundo Marr e colaboradores, a incidência cumulativa em um ano após o TCTH autólogo variou de 0,5% em 1990 a 5,3% em 1998, e entre os alogênicos, de 4,2% a 12,1% (93). Em estudos realizados entre 1999 e 2003, as taxas de AI em transplantados alogênicos variaram de 5,5% a 14% (67, 68, 94). Embora novas técnicas atualmente disponíveis possibilitem transplantes alogênicos com maior compatibilidade entre doador e receptor, o espectro de agentes

imunomoduladores tem sido ampliado, aumentando as populações de risco (86). A origem das infecções é na maioria dos casos difícil de ser estabelecida, uma vez que muitas vezes os pacientes são colonizados antes da admissão hospitalar. Estima-se que cerca de 60% dos casos de AI diagnosticados durante a internação sejam de origem comunitária (95).

O tempo para ocorrência de AI em transplantados alogênicos parece ter uma distribuição bimodal, com picos de incidência no período de neutropenia e em fases subseqüentes, quando há o desenvolvimento de DECH e conseqüentemente, a necessidade de terapia imunossupressiva intensa (93). No período de neutropenia (1º mês após o TCTH), o risco de infecção é semelhante ao risco em pacientes com doenças hematológicas malignas que recebem QT altamente citotóxica. Nos períodos consecutivos, deficiências persistentes na imunidade celular predispõem os pacientes transplantados a AI oportunistas (85). Em análise retrospectiva de 395 pacientes submetidos a TCTH alogênico na Espanha, o tempo mediano de duração da neutropenia foi 14 dias (variando de 7 a 33 dias), e o tempo para diagnóstico de AI, 90 dias (4 a 522 dias) após o transplante (68). Períodos reduzidos de neutropenia e aumento da sobrevivência após os transplantes são fatores que determinam o aumento das taxas de aspergilose tardia. Segundo Mihu e colaboradores, a incidência de AI em transplantados alogênicos em um hospital dos Estados Unidos foi de 5,52%, e 74% das infecções ocorreram tardiamente (>40 dias após o TCTH) (94).

A infecção pulmonar invasiva é a forma mais freqüente de aspergilose (>90%), e infecção disseminada é especialmente comum em transplantados alogênicos (86). Sinusite é menos comum e raramente as hemoculturas são positivas (60). *Aspergillus fumigatus* é a espécie mais comumente identificada, seguida de *A. terreus*, *A. flavus* e *A. niger* (18, 64, 84, 93).

Apesar dos progressos em relação ao diagnóstico de AI e à performance da terapia antifúngica, a mortalidade associada à infecção invasiva permanece alta, e em pacientes com leucemia ou aplasia de medula e submetidos a TCTH alogênico pode ser de até 80% e 94%, respectivamente (87). Em pacientes com câncer, AI é fator preditor independente de mortalidade intra-hospitalar ($P < 0,0001$) (41). Segundo revisão sistemática de surtos de AI nosocomial, a mortalidade associada à infecção

foi de 55%, variando de 39,4% em pacientes sem imunodeficiência severa a 57,6% naqueles com neoplasias hematológicas ($P < 0,05$) (84). Em pacientes transplantados entre 2002 e 2004 em um hospital de Seattle, a mortalidade atribuída à AI em 30 e 90 dias após o diagnóstico foi inferior às taxas observadas entre 1990 e 2001: 30 dias, 17% vs. 29% ($P = 0,008$) e 90 dias: 23% vs. 32% ($P < 0,01$). Transplante com incompatibilidade dos antígenos HLA, hiperbilirrubinemia, elevação dos níveis de creatinina, altas doses de corticoesteróides e AI disseminada ou tardia foram fatores preditores independentes de mortalidade, enquanto condicionamento não mieloablativo foi identificado como fator protetor (96).

Dez a 20% das infecções fúngicas em neutropênicos são causadas por outros fungos (18). *Fusarium* spp e zigomicetos têm se tornado freqüentes nas últimas décadas, porém a prevalência varia em diferentes centros (18, 63, 93), assim como *Pneumocystis jiroveci*, cuja incidência varia principalmente de acordo com o tipo de câncer e esquema de QT utilizado (14). Espécies de *Trichosporon*, *Blastoschizomyces*, *Rhodotorula*, *Bipolaris*, *Exophiala*, *Alternaria*, *Scedosporium*, *Pseudallescheria*, *Saccharomyces* e *Malassezia* são menos comuns, porém emergentes em pacientes com câncer (14, 18, 97).

2.3 RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS

Para que um antimicrobiano seja eficaz deve ser capaz de atingir o alvo, ligar-se a ele e interferir em sua função, resultando em ação bacteriostática ou bactericida (98). Os conceitos de sensibilidade e resistência derivam da correlação da concentração inibitória mínima (CIM) definida *in vitro* com os níveis sanguíneos obtidos. Um microorganismo é considerado resistente a um determinado antimicrobiano quando a CIM for superior às concentrações plasmáticas obtidas com esquemas posológicos factíveis e não-tóxicos (99).

Muitos mecanismos de resistência têm sido descritos na literatura (100). Algumas espécies bacterianas apresentam resistência intrínseca a uma ou mais classes de antimicrobianos (resistência primária), o que decorre da ausência de alvo

molecular para ação do fármaco ou da impermeabilidade da membrana celular, e somente concentrações inviáveis *in vivo* exerceriam efeito sobre elas. Resistência fisiológica pode ocorrer em situações especiais de crescimento bacteriano, como a formação de biofilmes que dificultam a penetração de fármacos e originam ambiente favorável para trocas genéticas. Sob exposição continuada aos antimicrobianos, as bactérias podem apresentar resistência adquirida (secundária), decorrente do desenvolvimento de novos mecanismos de defesa. Resistência adquirida ocorre por mutação em material genético do próprio microorganismo, resultando em prole resistente, ou através da aquisição de material genético de outras bactérias transportado através de plasmídeos ou transposomas (99). Os mecanismos de resistência adquirida são variados e incluem inibição enzimática de fármacos, alteração de receptores de membrana e ribossômicos, redução da permeabilidade da membrana celular e eliminação do fármaco por bomba de efluxo (101). Embora pouco comum, é possível o desenvolvimento de resistência a partir de uma única mutação pontual ou aquisição genética. Geralmente diferentes mecanismos ocorrem sinergicamente gerando um fenótipo resistente (100, 102).

A emergência de cepas nosocomiais ou comunitárias resistentes é conseqüência natural da pressão seletiva exercida pelos antimicrobianos e representa um grave problema que ameaça a era dos antibióticos (101). Nos últimos anos tem ocorrido um notável aumento de infecções por germes resistentes, especialmente em pacientes gravemente enfermos. Essas infecções estão associadas com um aumento da morbidade, mortalidade, tempo de internação e custos (103-105).

Entre os fatores que contribuem para o aumento da resistência estão o emprego de antimicrobianos de amplo espectro como profilaxia e tratamento empírico de infecções, prescrição de doses inadequadas ou de tratamentos demasiadamente prolongados e a utilização de terapia em pacientes sem evidências clínicas ou microbiológicas consistentes de infecção (100). A baixa adesão dos profissionais de saúde às práticas de higienização das mãos favorece a disseminação de cepas resistentes (106). Avanços no tratamento de câncer têm aumentado a população de pacientes imunossuprimidos, que freqüentemente requerem amplo emprego de terapia antimicrobiana profilática ou empírica, contribuindo de forma significativa para a emergência de resistência (100).

Altas taxas de infecções por germes gram-positivos resistentes aos antimicrobianos têm sido descritas em muitos hospitais, inclusive em unidades de tratamento de câncer (50). Os dados referentes ao perfil de resistência em bactérias gram-positivas identificadas em unidades de tratamento de câncer ou de realização de TCTH estão sumarizados na tabela 4.

Tabela 4. Perfil de resistência aos antimicrobianos em bactérias gram-positivas.

Local e ano	Oxacilina		Penicilina	Vancomicina
	<i>S. aureus</i> %(N resistente/ N testado)	SCN %(N resistente/ N testado)	<i>Streptococcus</i> spp %(N resistente/ N testado)	<i>Enterococcus</i> spp %(N resistente/ N testado)
Flórida, centro de TCTH. 1991- 1997 (107).	12,5* (2/16)	79,2* (38/48)	27,6* (21/76)	-
EUA, 10 centros oncologia. 1998 (108)	30,6** (106/346)	75,3** (308/409)	6,6** (11/165)	22,7** (34/150)
EUA e Canadá, 32 centros de oncologia. 2000-2002 (109).	35,5** (245/689)	78,8** (398/505)	8,1** (7/86)	21,9** (75/343)
Rio de Janeiro, Hospital do Câncer. 2000- 2002 (110).	18,7* (17/91)	78,0* (64/82)	37,0* (17/46)	0* (0/27)
Itália, unidade hematologia. 2004-2005 (48).	66,7**† (28/42)	-	-	-
Irlanda, centro de oncologia. 2001-2005 (111).	89,3* (25/28)	-	-	-

SCN: *Staphylococcus* spp coagulase negativa; TCTH: transplante de células-tronco hematopoéticas.

* amostras: hemoculturas; ** amostras: diversos materiais; † resistência em *S. aureus* e SCN.

A resistência à metilina em isolados de estafilococos varia entre os estudos. As taxas diferem principalmente de acordo a população estudada, amostras clínicas utilizadas e localização geográfica. A incidência de resistência em *S. aureus* e *Staphylococcus* spp coagulase negativa (SCN) varia de 12% a 89% e 75% a 79%, respectivamente (tabela 4). Segundo estudo italiano realizado em uma unidade de hematologia entre 2004 e 2005, profilaxia com fluoroquinolonas e uso de CVC foram identificados como fatores de risco independentes para infecção por *Staphylococcus* spp resistentes à metilina (48).

A emergência de resistência à penicilina em *Streptococcus* spp foi evidenciado por Collin e colaboradores em 519 pacientes com bacteremia submetidos a TCTH. A incidência de resistência entre 1991 e 1997 foi de 28%, no entanto observou-se emergência entre 1991-1993, 1994-1995 e 1996-1997, períodos em que as taxas variaram de 7%, 19% e 58%, respectivamente. Observou-se ainda aumento de *Streptococcus* spp resistentes ao imipenem, identificado em 0% e 25% dos isolados em 1991-1995 e 1996-1997, respectivamente (107).

Segundo dados obtidos pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do HCPA no primeiro semestre de 2008, a taxa de resistência à metilina em *S. aureus* (MRSA) e SCN identificados em todos os materiais e hemoculturas foi respectivamente de 47% e 39% (MRSA) e 73% e 65% (SCN). A resistência à penicilina em cepas de *S. pneumoniae* identificadas em hemoculturas foi de 23% e em amostras variadas, de 40%. Não foram identificados cocos gram-positivos resistentes à vancomicina (fonte: rede interna do HCPA, [link](#) Comissões Permanentes – CCIH. Acesso em dezembro/2008).

A resistência aos antimicrobianos também vem crescendo entre germes gram-negativos e tem se tornado um grave problema em muitos centros. A pressão seletiva exercida pelos antimicrobianos é considerada fator decisivo para a emergência das taxas (46, 50). Os dados de resistência apresentados na literatura são heterogêneos, com grande variabilidade de antimicrobianos testados. As taxas de resistência aos antimicrobianos mais freqüentemente avaliados em isolados de pacientes com câncer ou submetidos a TCTH estão sumarizadas na tabela 5.

A emergência de resistência em patógenos gram-negativos identificados em pacientes com neutropenia febril foi evidenciada em um hospital do Paquistão entre 1999-2000 e 2001-2006. As taxas de Enterobacteriaceae e *Acinetobacter* spp resistentes à ceftriaxona, ciprofloxacino e piperacilina/tazobactam no segundo período foram de 55,7%, 49,5% e 11,3% (Enterobacteriaceae, respectivamente) e 75%, 63,5% e 65,4% (*Acinetobacter* spp, respectivamente), superiores às taxas observadas em 1999-2000 ($P < 0,01$ para todas as comparações). Observou-se ainda aumento de resistência ao imipenem nas cepas de *Acinetobacter* spp, variando de 0% em 1999-2000, a 65,4% no segundo período ($P = 0,003$). Em 2001-2006, 50% das enterobactérias eram produtoras de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) (112), diferente das taxas identificadas entre 2000-2002 em amostras obtidas de 32 centros de oncologia dos Estados Unidos e Canadá, que foram de 3,9% e 2,4% em *E. coli* e *Klebsiella* spp, respectivamente (109). Dados de 2000-2002 do Hospital do Câncer do Rio de Janeiro evidenciaram que 8,9% das cepas de *E. coli* e 37,8% das cepas de *Klebsiella pneumoniae* identificados em episódios de bacteremia eram produtoras de ESBL (110).

Estudo multicêntrico brasileiro avaliou os agentes etiológicos de bacteremia em pacientes com neutropenia febril submetidos a TCTH em 13 centros em 2004, com especial ênfase no perfil de sensibilidade e fatores de risco para bacteremia por germes gram-negativos multirresistentes (MR). O critério utilizado para definição de MR foi resistência a pelo menos dois antimicrobianos utilizados na terapia empírica (cefalosporinas de 3ª ou 4ª geração, carbapenêmicos ou piperacilina/tazobactam). Entre os gram-negativos identificados, 37% foram classificados como MR, e desses, 31,8% eram *K. pneumoniae*, 22,7% *P. aeruginosa*, 13,6% *Enterobacter* spp e 9,1%, *E. coli*. Todos os germes MR foram resistentes à ceftazidima. *E. coli* e a maioria das *K. pneumoniae* (80%) permaneceram suscetíveis ao imipenem, enquanto 80% das cepas de *P. aeruginosa* foram resistentes. Resistência ao ciprofloxacino foi observada em 83,3% e 80% das *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa* multirresistentes identificadas. Seis entre sete (85,7%) *K. pneumoniae* e todas *E. coli* MR eram produtoras de ESBL. A utilização de alguns antimicrobianos esteve associada ao aumento do risco de infecções por gram-negativos MR. O uso de cefalosporinas de terceira geração, tanto para profilaxia como para tratamento empírico de neutropenia febril, foi considerado fator de risco independente para bacteremia por gram-

negativos MR (OR= 10,65; IC95% 3,75 – 30,27). Houve uma tendência de associação entre a utilização de fluoroquinolonas como agente profilático e bacteremia por gram-negativo MR (P=0,07) (25).

No HCPA, a taxa de resistência a amicacina, fluoroquinolonas, piperacilina/tazobactam, ceftazidima e carbapenêmicos em gram-negativos identificados em todos os materiais em áreas abertas em 2008/1 foi de 22%, 24%, 33%, 28% e 4%, respectivamente. Foram identificadas cepas de *P. aeruginosa*, *E. coli* e *Klebsiella* spp resistentes à amicacina (33%, 7% e 33%, respectivamente), ceftazidima (14%, 13% e 55%), ciprofloxacino (32%, 29%, e 32%) e piperacilina/tazobactam (24%, 13% e 57%). As taxas de resistência aos carbapenêmicos em isolados de *E. coli*, *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp foram de 0,5%, 16% e 37,5%, respectivamente, e não foram identificados isolados de *Klebsiella* spp, *Serratia* spp, *Proteus* spp, *Citrobacter* spp e *Enterobacter* spp resistentes (fonte: rede interna do HCPA, *link* Comissões Permanentes – CCIH. Acesso em dezembro/2008).

Tabela 5. Perfil de resistência aos antimicrobianos em bactérias gram-negativas

Antimicrobiano	Enterobacteriaceae %(N resistente/ N testado) (Ref)	<i>E. coli</i> %(N resistente/ N testado) (Ref)	<i>Klebsiella</i> spp %(N resistente/ N testado) (Ref)	<i>Enterobacter</i> spp %(N resistente/ N testado) (Ref)	<i>P. aeruginosa</i> %(N resistente/ N testado) (Ref)	<i>Acinetobacter</i> spp %(N resistente/ N testado) (Ref)
Amicacina	15,4* (41/267) (112)	3,2* (4/124)(110)	12,2* (9/74)(110)	13,8* (11/80)(110)	8,2* (4/49) (112) 1,8** (6/333) (109) 22,0* (16/73)(110)	48,3* (28/58) (112) 33* (33/100)(110)
Amoxicilina/ clavulanato	47,6* (127/267) (112)	6,7** (33/489) (109)	1,8** (6/334) (109)	94,1** (126/134)(109)	-	-
Ampicilina	-	40,1** (196/489)(109)	-	-	-	-
Carbapenêmicos	0* (0/267) (112)	0** (0/489) (109) 0* (0/124)(110)	0** (0/334) (109) 0* (0/74)(110)	0** (0/134) (109) 0* (0/80)(110)	4,1* (2/49) (112) 8,1** (27/333) (109) 13,7* (10/73)(110)	58,6* (34/58) (112) 5* (5/100)(110)
Cefepime	-	0,2** (1/489) (109) 9,6* (12/124)(110)	0** (0/334) (109) 37,8* (28/74)(110)	0** (0/134) (109) 12,5* (10/80)(110)	6,3** (21/333) (109) 28,8* (21/73)(110)	34* (34/100) (110)
Ceftazidima	-	1,1** (5/489) (109) 9,6* (12/124)(110)	1,2** (4/334) (109) 37,8* (28/74)(110)	13,4** (18/134) (109) 47,5* (38/80)(110)	6,1* (3/49) (112) 12,3** (41/333) (109) 23,3* (17/73)(110)	37* (37/100)(110)
Ceftriaxona	49,1* (131/267) (112)	0,6** (3/489) (109)	0** (0/334) (109)	5,9** (8/134) (109)	-	67,2* (39/58) (112)
Fluoroquinolonas	44,9* (120/267) (112)	8,8** (43/489) (109) 49,1** (28/57) (113) 86,7** (33/38) (48) 9,7* (12/124) (110)	1,8** (6/334) (109) 10,8* (8/74)(110)	1,4** (2/134) (109) 13,8* (11/80)(110)	24,5* (12/49) (112) 12,6** (42/333) (109) 32,9* (24/73)(110)	56,9* (33/58) (112) 30* (30/100)(110)
Gentamicina	-	4,5** (22/489) (109)	1,2** (4/334) (109)	1,4** (2/134) (109)	5,7** (19/333) (109)	-
Piperacilina/ tazobactam	9,0* (24/267) (112)	2,1** (10/489) (109) 12,0* (15/124)(110)	1,3** (4/334) (109) 37,8* (28/74)(110)	2,9** (4/134) (109) 41,3* (33/80)(110)	8,2* (4*49) (112) 11,4** (38/333) (109) 20,5* (15/73)(110)	58,6* (34/58) (112) 19* (19/100)(110)
Sulfametoxazol/ trimetopima	-	23,6** (122/517)(109)	5,9** (22/371) (109)	4,5** (6/134) (109)	-	-
Tetraciclina	-	2,6,7** (131/489)(109)	10,2** (34/334) (109)	9,0** (12/134) (109)	-	-

* amostras: hemoculturas; ** amostras: diversos materiais.

A emergência de fungos resistentes tem sido associada ao aumento da incidência de infecções fúngicas invasivas e à ampla utilização de antifúngicos. Embora infecções por *Candida* spp resistentes aos azólicos sejam pouco freqüentes em neutropênicos, a utilização de fluconazol como agente profilático tem aumentado as taxas (79, 114). A inversão das espécies identificadas em episódios de fungemia (redução de *C. albicans* e emergência de *C. krusei* e *C. glabrata*) pode ser um reflexo da pressão seletiva, uma vez que *C. krusei* apresenta resistência intrínseca ao fluconazol e os valores de CIM em isolados de *C. glabrata* são superiores ao reportados em *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis* (114, 115). Estudo prospectivo realizado em um hospital de tratamento de câncer em Nova Iorque identificou 349 isolados de cândida associados à colonização proeminente ou infecção. *Candida albicans* foi a espécie mais freqüente (67,3%), seguida de *C. glabrata* (14,8%), *C. tropicalis* (6,0%), *C. parapsilosis* (5,4%) e *C. krusei* (3,1%). Considerando todos os isolados, a taxa de resistência ao fluconazol e itraconazol foi 9,4% e 10,8%, respectivamente, e apenas dois isolados (*C. glabrata* e *C. krusei*) foram resistentes à anfotericina B (CIM= 1µg/mL). Resistência ao fluconazol foi identificada em 3,4% de *C. albicans*, 19,1% de *C. tropicalis* e em 30,7% de *C. glabrata*. Exposição prévia a azólicos associou-se com resistência em *C. albicans* (P<0,005), e não houve associação com resistência em *C. glabrata* (P=0,4) (115). A vigilância de candidemia em 11 hospitais brasileiros em 2003-2004 evidenciou variação substancial da distribuição das espécies em cada centro, embora *C. albicans* tenha sido a mais comum, com proporções entre 27% e 54%. A resistência ao fluconazol foi pouco freqüente (0,8%), e 4% dos isolados apresentavam suscetibilidade dose dependente. Não houve isolado com resistência à anfotericina B (CIM ≥ 2µg/mL). Embora apenas um isolado (*C. albicans*) tenha apresentado resistência ao voriconazol e um (*C. glabrata*), suscetibilidade dose dependente, identificou-se correlação linear entre as CIMs de fluconazol e voriconazol de cada isolado (r=0,54; P<0,001). O uso prévio de fluconazol e doenças malignas foram considerados fatores de risco independentes para infecção por cândida com suscetibilidade reduzida aos antifúngicos (81).

A alta mortalidade em pacientes com aspergilose invasiva (AI) é parcialmente atribuída à resistência aos antifúngicos. Em decorrência do atual avanço no entendimento dos mecanismos de resistência, assim como da recente padronização

de métodos para avaliação da suscetibilidade de *Aspergillus* spp *in vitro*, existem poucos estudos que estimam a real incidência, epidemiologia e fatores de risco para infecções por aspergilos resistentes. *Aspergillus terreus* apresenta resistência intrínseca aos polienos, e existem relatos de *A. fumigatus* resistentes à anfotericina B *in vitro*, embora não haja clara correlação com a resposta *in vivo*. As taxas de resistência aos triazólicos têm aumentado, porém ainda são consideradas pouco comuns (até 3,2% ao itraconazol). Apesar da falta de resposta ao tratamento com voriconazol em muitos pacientes com AI por *A. fumigatus*, a resistência *in vitro* é rara. As equinocandinas (caspofungina e micafungina) atuam na parede celular do fungo, e diferenças na composição celular podem alterar a resposta ao tratamento. Métodos de avaliação de resistência às equinocandinas *in vitro* são incipientes, porém *in vivo*, *A. niger* é a espécie mais suscetível (116). O Programa de Vigilância Epidemiológica e Resistência Antimicrobiana (SENTRY) iniciou em 2000 o monitoramento de *Aspergillus* spp e outros fungos filamentosos responsáveis por infecções invasivas em pacientes hospitalizados em 16 centros dos Estados Unidos e Canadá. No primeiro ano de vigilância foram identificados 198 *Aspergillus* spp. Três azólicos testados apresentaram excelente atividade (CIM $\leq 1\mu\text{g/mL}$) contra os isolados: posaconazol (98%), voriconazol (98%) e ravuconazol (92%). A sensibilidade (CIM $\leq 1\mu\text{g/mL}$) à anfotericina B e ao itraconazol ocorreu em 89% e 72% dos isolados, respectivamente (117).

Além da resistência aos antifúngicos determinada *in vitro*, outros fatores podem estar relacionados à falha terapêutica. Alterações na farmacocinética do antifúngico, pouca vascularização do sítio infectado, assim como prolongamento no tempo para recuperação do sistema imunológico em pacientes neutropênicos, podem alterar a eficácia do tratamento (114).

2.4 AVALIAÇÃO DE RISCO DO PACIENTE COM NEUTROPENIA FEBRIL

Pacientes com neutropenia febril (NF) são considerados uma população heterogênea, com risco variado de complicações clínicas graves e mortalidade. O desenvolvimento de estratégias seguras para manejo do episódio febril de acordo com o risco do paciente implica na definição de regras de predição clínica aceitas e validadas internacionalmente para identificação de pacientes de diferentes grupos de risco. Alguns fatores prognósticos identificados previamente ou no início da febre podem prever a resposta à terapia antimicrobiana empírica instituída, o desenvolvimento de bacteremia e o desfecho final do episódio de NF. A gravidade e duração da neutropenia, linfopenia prévia, idade avançada, leucemia aguda, uso de QT para manutenção do tratamento ou recaída da doença, presença de CVC, febre alta e choque são alguns fatores de risco mencionados na literatura (118).

Considerando o alto risco de complicações, a recomendação padronizada para manejo do paciente com NF é de hospitalização até resolução da febre e neutropenia, permitindo vigilância médica contínua, manejo de situações emergenciais em tempo hábil e ajuste do esquema antimicrobiano quando necessário (119). Entretanto, a identificação de pacientes com menor risco possibilita o manejo com estratégias terapêuticas que incluem a administração de antimicrobianos por via oral, alta hospitalar precoce e eventualmente, tratamento ambulatorial. São consideradas mais custo-efetivas, reduzem a incidência de infecções nosocomiais e melhoram a qualidade de vida dos pacientes (120).

Talcott e colaboradores, em análise retrospectiva de 261 episódios de NF em pacientes com câncer, desenvolveram o primeiro modelo de estratificação de risco capaz de prever nas primeiras 24 horas após o início da febre um subgrupo de pacientes com baixo risco para complicações clínicas. Os pacientes foram classificados em um dos quatro grupos pré-estabelecidos de acordo com o tipo de cuidado no momento da febre (hospitalar ou ambulatorial), resposta do câncer ao tratamento e presença de comorbidades. O desfecho avaliado foi o desenvolvimento de pelo menos uma complicação clínica grave (hipotensão, falência respiratória, alterações no eletrocardiograma ou no estado mental, anormalidades neurológicas

focais persistentes, hemorragia, insuficiência cardíaca congestiva, entre outras), e mortalidade (tabela 6). Pacientes alocados no grupo IV apresentaram baixa taxa de complicações e mortalidade e foram classificados como pacientes de baixo risco. A classificação nos grupos estabelecidos foi capaz de prever o risco de complicações graves subsequentes ($P < 0,001$) (121).

O modelo de Talcott foi posteriormente validado em dois hospitais dos Estados Unidos pelo mesmo grupo de pesquisadores. Foram avaliados prospectivamente 444 pacientes com câncer e NF, sendo que 60,3%, 9,7%, 6,5% e 23,4% foram classificados nos grupos I, II, III e IV, respectivamente. Complicações clínicas graves ocorreram em 33,5% dos pacientes dos grupos alto risco (I, II e III) e em 5% dos pacientes do grupo IV (baixo risco) ($P \leq 0,01$). A mortalidade foi de 9%, 12%, 14% e 0% respectivamente nos grupos I, II, III e IV. A classificação em qualquer categoria de alto risco foi considerada fator de risco independente para complicações graves ($P \leq 0,01$), assim como idade ≥ 40 anos ($P = 0,001$) e desenvolvimento de NF em até 10 dias após a QT ($P = 0,03$) (122). No entanto, em estudo piloto que avaliou 30 pacientes de baixo risco que receberam alta hospitalar após 2 dias de internação para tratamento domiciliar com antimicrobianos intravenosos, as taxas de reinternação por febre persistente ou complicação clínica grave foram de 16,7% e 13,3%, respectivamente, superiores às taxas previamente descritas (119).

Tabela 6. Estratificação de pacientes com câncer e neutropenia febril (NF) segundo o modelo de Talcott, complicações e mortalidade.

Grupo	Definição	Complicações graves – N (%)	Mortalidade – N (%)
I	Desenvolvimento de NF durante a internação hospitalar.	34 (34)	23 (23)
II	Paciente ambulatorial ao diagnóstico de NF, com comorbidades*.	12 (55)	3 (14)
III	Paciente ambulatorial ao diagnóstico de NF, com câncer não controlado e ausência de comorbidades*.	8 (31)	4 (15)
IV	Paciente ambulatorial ao diagnóstico de NF, com doença controlada, sem comorbidades*.	2 (2)	0 (0)

* Comorbidades: hipotensão, desidratação, insuficiência renal, hepática ou respiratória, alteração do estado mental, distúrbio hidroeletrólítico, entre outras.

Fonte: Talcott JA 1988 (121).

Estudo multicêntrico, prospectivo e observacional conduzido pelo *Study Section on Infections of Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC), foi realizado em 20 centros de 15 países com o objetivo de desenvolver e validar um escore para identificação de pacientes neutropênicos febris de baixo risco (com alta probabilidade de resolução da febre sem desenvolvimento de complicações graves ou óbito). Para definição das variáveis preditoras de desfecho foram acompanhados 756 pacientes adultos (≥ 16 anos) com câncer. As variáveis independentemente associadas a bom prognóstico foram utilizadas na construção de um sistema de pontuação capaz de identificar pacientes de baixo risco e são facilmente identificadas no início do episódio febril (tabela 7). A pontuação máxima atingida é 26 pontos e diversos pontos de corte para diferenciação dos grupos de risco foram testados. Pontuação ≥ 21 proposta pelos autores para identificação do grupo baixo risco conferiu valor preditivo positivo de 94%, sensibilidade de 80%, especificidade de 71% e 21% de erro de classificação. O sistema de pontuação foi validado em 383 pacientes, nos quais também foi aplicado o modelo de Talcott. O escore MASCC apresentou maior sensibilidade (71% vs. 30%), menor erro de classificação (30% vs. 59%) e valor preditivo positivo semelhante ao modelo de Talcott (91% vs. 93%) (123).

A capacidade do escore MASCC em prever complicações clínicas foi posteriormente avaliada em diferentes centros. A taxa de resolução do episódio febril sem complicações graves foi de 81% a 98,3% em pacientes classificados como baixo risco e de 9,4% a 80%, no grupo de alto risco. A mortalidade variou de 0% a 2% e de 5,7% a 36,4% nos grupos baixo e alto risco, respectivamente (124-127).

Tabela 7. Escore MASCC para classificação de pacientes com neutropenia febril.

Característica	Pontuação
Sintomas relacionados à doença*:	
Ausentes ou leves	5
Moderados	3
Ausência de hipotensão	5
Ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica	4
Tumor sólido ou ausência de infecção fúngica prévia em pacientes com neoplasias hematológicas	4
Ausência de desidratação	3
Paciente ambulatorial	3
Idade < 60 anos	2

* computar apenas um item.

Fonte: Klastersky J 2000 (123).

2.5 CUIDADOS E MEDIDAS PREVENTIVAS

Considerando a elevada morbidade e mortalidade associadas às infecções em pacientes imunocomprometidos, a adoção de estratégias preventivas é fortemente indicada e quando consistentemente implementadas, mostram-se eficazes na redução de infecções oportunistas relacionadas ao meio-ambiente (128). A utilização de profilaxia antimicrobiana em pacientes neutropênicos é uma prática recomendada em determinados grupos de risco, e tem como principal objetivo reduzir as taxas de infecção no paciente afebril (9, 13). Intervenções não-farmacológicas como adequada higienização das mãos, limpeza das superfícies, manutenção do estado nutricional dos pacientes, utilização de filtros para controle de patógenos dispersos no ar, tratamento da água e soluções contaminadas, entre outras, têm sido associadas com redução da incidência de infecções, consumo de antimicrobianos, mortalidade e custos (129). A implementação de programas educacionais em unidades de saúde, formação de equipes multidisciplinares para aplicação e monitoramento de ações de controle de infecção, entre outras atividades

observacionais e de auditoria, quando adotadas conjuntamente, mostram-se eficazes no aumento das taxas de adesão às práticas preventivas e na redução da incidência de infecções nosocomiais (130).

Visando auxiliar nos cuidados de pacientes e minimizar a incidência de infecções em pacientes hospitalizados, *guidelines* e protocolos com recomendações sobre estratégias preventivas têm sido desenvolvidos por diversas organizações e instituições (13, 37, 106, 128, 131).

Para auxiliar na tomada de decisões sobre os melhores cuidados de pacientes neutropênicos, o HCPA implementou em 2003 o Protocolo Assistencial de Manejo da Neutropenia Febril, desenvolvido por uma equipe de especialistas da instituição (fonte: rede interna do HCPA, *link* Protocolos Assistenciais Gerenciados - acesso em setembro/2008). Além de auxiliar na estratificação de risco para desenvolvimento de complicações infecciosas e na escolha mais adequada da terapia antimicrobiana, o protocolo orienta quanto a cuidados a serem tomados para prevenção de infecções. Entre as recomendações encontram-se orientações sobre a higienização das mãos, cuidados gerais com a pele, cavidade oral e alimentos, utilização de barreiras anti-infecciosas, separação física dos pacientes e sistemas de ventilação nas diferentes unidades de internação.

Considerando a natureza multifatorial dos processos infecciosos, múltiplas intervenções adotadas concomitantemente têm sido utilizadas em estudos que avaliam estratégias de controle de infecção. As ações tomadas conjuntamente resultam em melhores resultados se comparados com aqueles obtidos após a adoção de uma única estratégia isoladamente. No entanto, isso dificulta a mensuração da eficácia de medidas individuais. Aboelela e colaboradores sugerem que estudos que avaliam um grupo de intervenções preventivas, avaliem as medidas adotadas como uma intervenção única (130).

A pesquisa e implementação de estratégias multifacetadas de controle de infecção, principalmente em paciente de alto risco, são atualmente consideradas essenciais nos cuidados à saúde do paciente hospitalizado (13).

2.5.1 Profilaxia antimicrobiana

A profilaxia antimicrobiana tem sido utilizada por muitas décadas com o objetivo de reduzir a incidência de infecções oportunistas em pacientes neutropênicos. Consiste em terapia de amplo espectro, direcionada principalmente para os patógenos mais comumente identificados em pacientes de risco, incluindo bactérias, fungos e vírus (13). Em decorrência dos efeitos deletérios associados à toxicidade de determinados medicamentos, da seleção de cepas resistentes aos antimicrobianos e do suposto papel exercido pela ampla utilização de antibacterianos na determinação da epidemiologia das bactérias em unidades de tratamento de câncer, esta prática passou a ser indicada apenas em situações específicas, para determinados grupos de risco (9, 48).

Combinações de medicamentos não-absorvíveis, como aminoglicosídeos, polimixinas e vancomicina, eram utilizadas como profilaxia antibacteriana no passado. No entanto, evidências demonstraram que agentes absorvíveis quando administrados por via oral, como as fluoroquinolonas e sulfametoxazol/ trimetropima (SMZ/ TMP), são melhor tolerados e mais eficazes para este propósito. Somado a isto, a emergência de resistência tornou fortemente contra-indicada a utilização de vancomicina como agente profilático (9).

Uma importante justificativa para a utilização de fluoroquinolonas é o fato de que a maioria é capaz de eliminar germes gram-negativos aeróbicos, incluindo *Pseudomonas* spp, sem alterar a flora anaeróbica gastrointestinal, podendo seletivamente descontaminar o intestino (31, 132). Considerando que importante parcela dos representantes da classe apresenta amplo espectro de ação, atividade bactericida, atinge altas concentrações teciduais e apresenta perfil adequado de tolerabilidade e segurança, as fluoroquinolonas foram extensivamente utilizadas em pacientes neutropênicos em alguns países. A preocupação com a emergência de germes resistentes, assim como a falta de evidência do impacto na prevenção de infecções por gram-positivos e na mortalidade, têm mudado esta prática (133). A associação SMZ/ TMP é considerada eficaz na redução das taxas de neutropenia febril, principalmente em pacientes em tratamento de leuceumia que apresentam

neutropenia prolongada (9). A eficácia na prevenção de pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (em pacientes neutropênicos ou não) está bem estabelecida, porém o aumento das taxas de resistência, reações alérgicas e o risco de indução ou exacerbação da neutropenia associado à trimetropima, apresentam-se como importantes desvantagens, limitando sua utilização (28, 134).

Engels e colaboradores publicaram em 1998 uma metanálise que reuniu dados de ensaios clínicos randomizados (ECR) de avaliação da eficácia da profilaxia com fluoroquinolonas na prevenção de infecções em pacientes neutropênicos com câncer em comparação com SMZ/ TMP, placebo ou nenhum tratamento. Foram incluídos 18 ensaios, totalizando 1408 pacientes. Nos estudos em que o grupo controle não recebia profilaxia (placebo ou nenhum tratamento), as fluoroquinolonas reduziram significativamente a incidência de infecções por gram-negativos (RR = 0,21; IC95% 0,12 - 0,37), bacteremia por gram-negativos (RR= 0,23; IC95% 0,11 - 0,49), infecções microbiologicamente documentadas (RR= 0,65; IC95% 0,5 - 0,85), infecções em geral (RR= 0,54; IC95% 0,31 - 0,95) e febre (RR= 0,85; IC95% 0,73 - 0,99). No entanto, quando estudos cegos e não-cegos foram analisados separadamente, o benefício em relação à prevenção de febre manteve-se apenas entre os últimos, refletindo possível subjetividade na definição do desfecho ou co-intervenções. Profilaxia com fluoroquinolonas não alterou a incidência de infecções por gram-positivos ou fungos, infecções clinicamente documentadas e mortalidade associada à infecção. Os resultados dos estudos que compararam fluoroquinolonas com SMZ/ TMP foram semelhantes aos observados em ensaios de comparação com placebo ou nenhum tratamento, exceto em relação à incidência de febre, que não diferiu entre os grupos de tratamento (RR= 0,63; IC95% 0,29-1,36). Em pacientes que receberam profilaxia com fluoroquinolonas, a incidência de infecções por gram-negativos e gram-positivos resistentes às mesmas foi de 3% e 9,4%, respectivamente. O risco de infecção por germes resistentes não diferiu entre os grupos que receberam fluoroquinolonas ou controle (SMZ/ TMP ou nenhuma profilaxia). No entanto, o pequeno número de estudos que avaliaram o desfecho no grupo controle (seis) e o curto período de avaliação dos mesmos sugere cautela na interpretação dos resultados (135).

Baseado em evidências disponíveis na época, a IDSA publicou em 2002 um *guideline* para o uso de antimicrobianos em neutropênicos febris com câncer. A

recomendação sobre o uso de fluoroquinolonas e SMZ/ TMP é paradoxal, pois embora estudos evidenciassem a eficácia na prevenção de infecções, o que conferia o melhor grau de recomendação para a intervenção, a falta de evidências consistentes sobre o impacto na emergência de resistência e sobre mortalidade fizeram com que a recomendação passasse a ser de evitar a profilaxia rotineiramente, exceto com SMZ/ TMP em pacientes com alto risco de infecção por *P. jiroveci*. Em casos especiais de neutropenia profunda e prolongada, fluoroquinolona associada à penicilina ou SMZ/ TMP pode ser uma alternativa utilizada (9).

Com o objetivo de elucidar o papel da profilaxia em pacientes neutropênicos afebris na prevenção de mortalidade e infecções bacterianas, Gafter-Gvili e colaboradores publicaram em 2008 uma metanálise com as evidências disponíveis entre 1973 e 2005. Foram selecionados 101 ECR (12599 pacientes; 66 estudos apenas em pacientes com neoplasias hematológicas) que comparavam a eficácia de profilaxia antibacteriana com placebo ou nenhuma intervenção, bem como entre diferentes antibacterianos. Em estudos que compararam profilaxia com placebo ou nenhum tratamento, a profilaxia reduziu significativamente o risco de mortalidade em geral (RR = 0,66; IC95% 0,55 - 0,79) e associada à infecção (RR= 0,59; IC95% 0,47 - 0,75). A eficácia da profilaxia na prevenção de mortalidade também foi evidenciada na análise dos estudos que compararam especificamente fluoroquinolonas com placebo (mortalidade geral: RR= 0,55; IC95% 0,40 - 0,75; associada à infecção: RR= 0,49; IC95% 0,31 - 0,77), e não houve diferença de risco entre grupos que receberam fluoroquinolonas e SMZ/ TMP. A resistência a fluoroquinolonas e SMZ/ TMP em pacientes que receberam profilaxia com os respectivos antimicrobianos foi avaliada em 36 estudos. Comparando com placebo, pacientes que receberam profilaxia apresentaram maior risco de infecções por bacilos resistentes (RR= 1,47; IC95% 1,08 - 2,01). Para fluoroquinolonas não houve aumento de risco quando comparado com placebo (RR= 1,18; IC95% 0,81 - 1,70), diferente de pacientes que receberam SMZ/ TMP, que apresentaram risco aumentado (RR= 2,42; IC95% 1,35 - 4,36). Em comparação com o grupo placebo, não houve aumento de infecções fúngicas em pacientes que receberam qualquer tipo de profilaxia (RR= 1,07; IC95% 0,83 - 1,31), e pacientes que receberam fluoroquinolonas apresentaram menor risco de bacteremia por gram-positivos (RR= 0,77; IC95% 0,63 - 0,96). A incidência dos

demais desfechos relacionados à infecção (NF, bacteremia, infecção microbiologicamente e clinicamente documentadas) foi significativamente menor nos pacientes que receberam profilaxia antibacteriana do que no grupo placebo (136). Os achados sugerem que profilaxia, preferencialmente com fluoroquinolonas em locais nos quais as taxas de resistências permitirem, seja recomendada rotineiramente para pacientes neutropênicos considerando sua eficácia na prevenção de mortalidade. A recomendação deve ser fortemente considerada em pacientes com neoplasias hematológicas, que usualmente apresentam maiores riscos de infecção.

Membros do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) elaboraram em 2008 um painel sobre prevenção e tratamento de infecções relacionadas ao câncer. As categorias das evidências e consenso para cada recomendação, bem como as sugestões em relação à profilaxia antibacteriana encontram-se nas tabelas 8 e 9, respectivamente. Em relação à profilaxia com SMZ/ TMP para prevenção de infecção por *P. jiroveci*, o painel recomenda que seja utilizada em pacientes submetidos a TCTH alogênico (categoria 1), com LLA (1), em terapia com alentuzumabe (2A), fludarabina ou outros agentes depletos de células T (2B), pacientes com câncer em uso de corticosteróide por tempo prolongado, temozolamida ou radioterapia (2B) e em receptores de TCTH autólogo (2B) (13).

Tabela 8. Categorias de graus de evidência e consenso.

Categoria	Descrição
1	Há consenso uniforme dos membros da NCCN, baseado em evidências de alto nível, que a recomendação é apropriada.
2 A	Há consenso uniforme dos membros da NCCN, baseado em evidências de menor nível, incluindo experiência clínica, que a recomendação é apropriada.
2 B	Há consenso não-uniforme dos membros da NCCN (embora sem maior discordância), baseado em evidências de menor nível, incluindo experiência clínica, que a recomendação é apropriada.
3	Há importante desacordo dos membros da NCCN que a recomendação seja apropriada.

Fonte: Segal B 2008 (13).

Tabela 9. Profilaxia antibacteriana em pacientes com câncer

Risco	Exemplos de doenças / terapias	Profilaxia ¹
Baixo	QT padrão para tumores sólidos Previsão de neutropenia < 7 dias	Nenhuma ²
Intermediário	TCTH autólogo Linfomas LLC Mieloma múltiplo Terapia com análogos de purinas Previsão de neutropenia: 7-10 dias	Fluoroquinolona ² ou Nenhuma
Alto	TCTH alogênico (neutropênico) Leucemia aguda (neutropênico) SMD (neutropênico) Previsão de neutropenia > 10 dias	Fluoroquinolona
	DECH	Penicilina e SMZ/ TMP
	Terapia com alentuzumabe	SMZ/ TMP

Fonte: Segal B 2008 (13).

QT: quimioterapia; TCTH: transplante de células-tronco hematopoéticas; LLC: leucemia linfocítica crônica; SMD: síndrome mielodisplásica; DECH: doença do enxerto contra hospedeiro; SMZ/ TMP: sulfametoxazol/ trimetropima.

¹ todas as recomendações são categorizadas como 2A.

² embora as evidências suportem a utilização de levofloxacino em pacientes de riscos baixo e intermediário, o painel desencoraja esta prática em pacientes de baixo risco, podendo ser considerada naqueles de risco intermediário.

A reativação de infecções virais é comum em imunocomprometidos, especialmente naqueles submetidos a TCTH. Profilaxia antiviral e terapia pré-emptiva são importantes estratégias empregadas em pacientes com risco de infecção primária ou infecção por reativação de vírus latentes (13, 137).

O uso profilático de aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir durante o período de neutropenia é recomendado para prevenção de infecção por vírus herpes simples (HSV) em pacientes soropositivos que recebem QT para tratamento de leucemia aguda, em tratamento com alentuzumabe, submetidos a TCTH alogênico e naqueles submetidos a transplante autólogo que apresentam alto risco de mucosite. Em receptores de TCTH alogênico que apresentam DECH ou com história de infecções consecutivas previamente ao transplante, a profilaxia pode ser utilizada por um prazo prolongado (13). Segundo análise de três coortes históricas consecutivas de pacientes HSV e VZV-soropositivos submetidos a TCTH que receberam profilaxia

com aciclovir por 30 dias (coorte 1), aciclovir ou valaciclovir por um ano (coorte 2) ou por mais de um ano após o transplante (TCTH alogênico em uso prolongado de imunossupressor) (coorte 3), profilaxia por longo prazo (pelo menos um ano) reduziu a incidência de infecções por HSV em dois anos se comparado com a incidência observada na coorte 1. Além disso, não houve associação entre terapia profilática prolongada e emergência de resistência ao aciclovir (138).

Profilaxia contra VZV tem se mostrado eficaz na prevenção de infecção em pacientes soropositivos submetidos a TCTH alogênico, grupo que apresenta altas taxas de infecções por reativação viral (13, 61). Transplantados alogênicos com história prévia de varicela foram randomizados para receber profilaxia com aciclovir ou placebo, ambos administrados por via oral, com início entre os 30^o e 100^o dias após o TCTH (a partir de quando houvesse aceitação por via oral), até um ano após o transplante. O aciclovir reduziu significativamente a incidência de infecção por VZV em um ano após o transplante (HR=0,16; IC95% 0,035-0,74). A taxa de infecção após um ano (após término da intervenção) foi semelhante entre os grupos e ocorreu com maior frequência em pacientes em uso continuado de imunossupressores sistêmicos, sugerindo que este grupo poderia beneficiar-se com profilaxia por tempo prolongado (139). Visando elucidar o impacto do prolongamento da profilaxia antiviral nas taxas de infecção por VZV durante e após o término da profilaxia em pacientes VZV-soropositivos submetidos a TCTH, Erard e colaboradores avaliaram três coortes históricas consecutivas, com intervenções semelhantes às supracitadas, utilizadas para avaliação do aciclovir na incidência de infecções por HSV (138). Profilaxia com aciclovir ou valaciclovir por um ano após o TCTH alogênico (coorte 2) reduziu significativamente a incidência de infecção por VZV em 2 anos subsequentes ao transplante quando comparado com pacientes que receberam profilaxia por 30 dias (coorte 1) ($P < 0,001$), e o prolongamento da profilaxia além de um ano (coorte 3) levou à redução adicional das taxas observadas na coorte 2 ($P = 0,01$). O aumento das infecções após o término da profilaxia, razão pela qual existe relutância na prescrição de profilaxia a longo prazo, não foi verificado nas coortes. O benefício da intervenção também foi evidenciado em transplantados autólogos (140). Profilaxia com aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir pode ainda ser considerada em pacientes em uso de depletors de células T ou bortezomibe (13).

Infecções primárias ou decorrentes de reativação do CMV são comuns em imunocomprometidos na ausência de medidas preventivas, principalmente naqueles submetidos a TCTH. Infecções sintomáticas (doença) por CMV, particularmente pneumonia, são freqüentemente fatais em pacientes transplantados, ocorrendo em cerca de 85% dos casos não tratados. Profilaxia e terapia pré-emptiva são consideradas importantes estratégias na prevenção de infecção assintomática e doença por CMV (141). Diversos agentes antivirais são considerados eficazes na prevenção de reativação do CMV, utilizados previamente à detecção do vírus, especialmente naqueles CMV-soropositivos ou que recebem transplante de doador CMV-soropositivo. Terapia pré-emptiva é recomendada após detecção sistêmica do vírus (em lavado broncoalveolar ou sangue, por exemplo) através de vigilância ativa, porém antes do aparecimento dos sintomas da doença, visando prevenir seu desenvolvimento (13, 141). Apesar dos benefícios da profilaxia antiviral (141), estudos têm demonstrado que terapia pré-emptiva é mais eficaz na redução de infecção e mortalidade por CMV (142), sendo recomendada prioritariamente em muitos centros (13, 137). A recomendação sobre o uso de terapia apenas após a detecção do CMV objetiva ainda reduzir a toxicidade associada ao uso prolongado de antivirais em esquemas profiláticos.

A eficácia da terapia pré-emptiva com ganciclovir foi evidenciada por Goodrich e colaboradores em um ensaio clínico realizado em transplantados alogênicos CMV-soropositivos ou que receberam transplante de doador soropositivo. Pacientes com excreção de CMV identificada através de cultura de amostras obtidas de múltiplos sítios (sangue, urina ou *swab* de garganta) e com neutrófilos $> 0,5 \times 10^3$ céls/mm³ por no mínimo 2 dias, foram randomizados para receber tratamento com ganciclovir intravenoso ou placebo até o 100° dia após o transplante. A incidência de doença por CMV em 100 dias foi significativamente reduzida no grupo que recebeu ganciclovir (2,7% vs. 42,9%; $P < 0,001$), e a probabilidade de sobrevivência em 100 e 180 dias foi superior ($P = 0,041$ e $P = 0,027$, respectivamente). No entanto, 29,7% dos pacientes que receberam ganciclovir necessitaram interromper o tratamento em decorrência de neutropenia. A taxa de interrupção no grupo controle foi de 2,9% ($P = 0,003$) (143). Estudo multicêntrico randomizado aberto comparou posteriormente foscarnet e ganciclovir como terapia pré-emptiva em transplantados alogênicos. Pacientes com antigenemia positiva para CMV ou dois exames de PCR (reação em

cadeia da polimerase) positivos para DNA de CMV em leucócitos de sangue periférico, não neutropênicos (neutrófilos $>0,5 \times 10^3$ céls/mm³) ou plaquetopênicos (plaquetas $>25 \times 10^9$ / L) foram randomizados para terapia com foscarnet ou ganciclovir intravenosos por no mínimo 14 dias. A eficácia em termos de sobrevida livre de doença por CMV ou mortalidade por qualquer causa em 180 dias foi semelhante entre os grupos ($P=0,6$). Neutropenia foi mais freqüente no grupo que recebeu ganciclovir (11% vs. 4%; $P=0,04$), e a taxa de descontinuação do tratamento por toxicidade hematológica (neutropenia ou trombocitopenia) foi relatada em 6% e 0% dos pacientes em uso de ganciclovir e foscarnet, respectivamente ($P=0,03$). A incidência de piora da função renal foi semelhante entre os grupos ($P=0,4$), no entanto não levou à descontinuação do tratamento em nenhum paciente (144). Valganciclovir, pró-droga rapidamente hidrolizada a ganciclovir após administração oral, apresentou biodisponibilidade aceitável em ECR multicêntrico cruzado, realizado em transplantados alogênicos com PCR positivo para DNA de CMV, inclusive naqueles com DECH graus I e II (76,4% e 74,5% em pacientes com e sem DECH, respectivamente). A concentração plasmática de ganciclovir foi superior no grupo randomizado para inicialmente receber valganciclovir por via oral em comparação com a concentração observada no grupo ganciclovir injetável, mesmo em pacientes com DECH (razão da área sob a curva valganciclovir/ganciclovir em 12 horas: 1,4 [IC90% 1,2-1,5] e [1,6 IC90% 1,3-2,0] nos grupos com e sem DECH, respectivamente). Não houve diferença em termos de segurança e eficácia na prevenção de doença e resposta à terapia. Embora estudos maiores sejam necessários para confirmação da eficácia e segurança da intervenção proposta, valganciclovir apresenta-se como estratégia promissora para terapia pré-emptiva oral em transplantados alogênicos na ausência de DECH substancial (145).

As recomendações do painel elaborado pela NCCN sobre profilaxia antiviral estão apresentadas na tabela 10 (13).

Tabela 10. Profilaxia antiviral em pacientes com câncer.

Doença de base/ terapias	Vírus	Profilaxia ¹	Duração
QT padrão para tumores sólidos	HSV	Nenhuma, exceto se infecção prévia.	Durante neutropenia.
TCTH autólogo Linfomas LLC Mieloma múltiplo Terapia com análogo purinas.	HSV VZV	Aciclovir ou Fanciclovir ou Valaciclovir	Durante neutropenia e pelo menos 30 dias após o TCTH.
Leucemia aguda - indução - consolidação	HSV	Aciclovir ou Fanciclovir ou Valaciclovir	Durante neutropenia.
TCTH alogênico Terapia com alentuzumabe	HSV VZV CMV ⁴	Aciclovir ou Fanciclovir ² ou Valaciclovir contra HSV ³	HSV ³ : - 2 meses após término alentuzumabe e CD4 \geq 200 céls/ μ L. - Durante neutropenia e pelo menos 30 dias após TCTH.

Fonte: Segal B 2008 (13).

HSV: vírus herpes simples; VZV: vírus varicela zoster; CMV: citomegalovírus; TCTH: transplante de células-tronco hematopoéticas.

¹ todas as recomendações são categorizadas como 2A.

² em TCTH alogênico há maior experiência com aciclovir e valaciclovir.

³ profilaxia contra HSV é também eficaz contra VZV, embora doses mais altas possam ser ótimas para profilaxia de VZV.

⁴ Recomenda-se vigilância (PCR ou antigenemia) por 1 a 6 meses após TCTH, se DECH ou CD4 $<$ 100 células/ μ L em transplantados alogênicos e por pelo menos 2 meses após o término do alentuzumabe e até que CD4 \geq 100 céls/ μ L. Como terapia pré-emptiva recomenda-se ganciclovir, foscarnet ou valganciclovir por no mínimo 2 semanas e até que CMV não seja detectado.

Considerando a alta taxa de mortalidade associada às IFIs, que decorre em parte pela dificuldade em estabelecer o diagnóstico precocemente, bem como da freqüente falta de eficácia do tratamento de infecções estabelecidas, a profilaxia antifúngica é utilizada como estratégia potencial para prevenção das infecções em pacientes de alto risco (146, 147). Anfotericina B, fluconazol e itraconazol são eficazes na prevenção de IFIs em pacientes neutropênicos, no entanto, apenas os azólicos reduzem as taxas de mortalidade associada à infecção. A eficácia do fluconazol é limitada pela falta de atividade contra *Candida krusei*, *C. glabrata* e fungos filamentosos, mostrando-se eficaz principalmente contra infecções por *C. albicans*. O itraconazol apresenta espectro de ação mais amplo e se administrado

em altas doses, previne infecções invasivas por *Aspergillus* spp (146). Posaconazol, um novo agente azólico, apresenta atividade contra ampla gama de leveduras e fungos filamentosos e mostrou-se eficaz na prevenção de IFI, mortalidade associada à IFI, bem como na redução das taxas de infecções por *Aspergillus* spp em pacientes com LMA, SMD ou submetidos a TCTH alogênico com DECH (147).

Embora a eficácia da profilaxia na prevenção de infecções invasivas e mortalidade atribuída à IFI tenha sido estabelecida, a recomendação sobre sua utilização em pacientes neutropênicos varia em diferentes centros, principalmente em decorrência da falta de evidências conclusivas sobre a eficácia na prevenção de mortalidade por qualquer causa (147). Alguns autores consideram que estudos que demonstram declínio nas taxas de IFI e/ ou mortalidade atribuída à IFI sem evidenciar redução nas taxas de mortalidade em geral podem simplesmente refletir maior dificuldade de estabelecimento do diagnóstico nos pacientes recebendo profilaxia, e não um benefício da mesma na prevenção de infecção (148).

Visando definir o papel da profilaxia antifúngica na redução das taxas de mortalidade geral em neutropênicos afebris submetidos à QT ou TCTH, Robenshtok e colaboradores realizaram uma revisão sistemática e metanálise das evidências disponíveis entre 1966 e 2007. Foram incluídos 64 ECR (13015 pacientes) que comparavam antifúngicos sistêmicos com placebo, nenhum tratamento ou com outros antifúngicos. Nos estudos que compararam profilaxia com antifúngico sistêmico com placebo, nenhum tratamento ou antifúngico não-sistêmico, a profilaxia reduziu a mortalidade por qualquer causa ao final do seguimento (RR = 0,84; IC95% 0,74 - 0,95) e em 30 dias após o término do tratamento (RR= 0,79; IC95% 0,68 - 0,92), bem como mortalidade associada à infecção (RR= 0,55; IC95% 0,41 - 0,74) e incidência de IFIs (RR= 0,64; IC95% 0,56 - 0,73). Em pacientes submetidos a TCTH alogênico o impacto da profilaxia foi mais evidente, reduzindo a mortalidade em geral ao final do seguimento (RR= 0,62; IC95% 0,45 - 0,85), mortalidade associada à infecção (RR= 0,52; IC95% 0,27 - 0,99) e taxa de IFIs documentadas (RR= 0,33; IC95% 0,18 - 0,63). A avaliação da eficácia em pacientes submetidos a TCTH autólogo foi dificultada pelo pequeno número de estudos disponíveis, e pacientes com leucemia aguda apresentaram redução não significativa na taxa de mortalidade (RR= 0,88; IC95% 0,74 - 1,06). Profilaxia com fluconazol reduziu a mortalidade por qualquer causa em 30 dias (RR= 0,78; IC95% 0,64 - 0,95) quando comparado com

placebo ou nenhum tratamento, no entanto, quando comparado com profilaxia com antifúngicos ativos contra fungos filamentosos, houve aumento da incidência de IFI (RR= 1,53; IC95% 1,23 – 1,89), infecções por *Aspergillus* spp (RR= 2,13; IC95% 1,10 – 4,12) e tendência de maior mortalidade associada à infecção (RR= 1,58; IC95% 1,00 – 2,50). Suspensão oral de itraconazol reduziu as taxas de IFI documentadas quando comparado com fluconazol (RR= 0,58; IC95% 0,34 - 0,98), embora tenha ocorrido maior taxa de efeitos adversos que levaram à descontinuação do tratamento (RR= 2,50; IC95% 1,89 – 3,33). Posaconazol foi comparado com fluconazol ou itraconazol em dois estudos. Não houve benefício em termos de prevenção de mortalidade, porém quando comparado apenas com fluconazol, reduziu mortalidade por qualquer causa (RR= 0,74; IC95% 0,56 - 0,98), mortalidade associada à infecção (RR= 0,25; IC95% 0,11 - 0,57) e incidência de IFIs (RR= 0,47; IC95% 0,3 - 0,74), sem apresentar diferença na taxa de efeitos adversos (149).

Considerando os benefícios da profilaxia antifúngica em pacientes submetidos à QT ou TCTH, é consenso entre diferentes autores e organizações que a estratégia deve ser utilizada preferencialmente em grupos de pacientes com maior risco de aquisição e em locais de alta incidência de IFIs, não sendo recomendada rotineiramente para pacientes neutropênicos de baixo risco (9, 13, 14, 149). As recomendações da NCCN sobre profilaxia antifúngica em pacientes com risco intermediário a alto de infecção encontram-se na tabela 11 (13).

Tabela 11. Profilaxia antifúngica em pacientes com câncer.

Doença de base/ terapias	Profilaxia (grau de recomendação)	Duração
LLA	Fluconazol ^a (2A) ou Anfotericina B ^b (2B)	Até resolução da neutropenia.
SMD (neutropênico) LMA (neutropênico)	Posaconazol (1) ou Voriconazol (2B) ou Anfotericina B ^b (2B)	
TCTH autólogo (com mucosite)	Fluconazol (1) ou Micafungina (1)	
TCTH autólogo (sem mucosite)	Nenhuma (2B)	
TCTH alogênico (neutropênico)	Fluconazol (1) ou Itraconazol (1) ou Micafungina (1) ou Voriconazol (2B) ou Posaconazol (2B) ou Anfotericina B ^b (2B)	Durante a neutropenia e pelo menos até 75 dias após o transplante.
DECH significativo ^c	Posaconazol (1) ou Voriconazol (2B) ou Equinocandina (2B) ou Anfotericina B ^b (2B)	Até resolução do DECH.

Fonte: Segal B 2008 (13).

LLA: leucemia linfocítica aguda; SMD: síndrome mielodisplásica; LMA: leucemia mielóide aguda; TCTH: transplante de células-tronco hematopoéticas; DECH: doença do enxerto contra hospedeiro.

^a Itraconazol, voriconazol e posaconazol são inibidores mais potentes das isoenzimas hepáticas do citocromo P450 se comparados ao fluconazol, podendo diminuir o *clearance* de alcalóides da vinca.

^b A formulação lipídica é geralmente preferida considerando sua menor toxicidade.

^c Considerar profilaxia em todos pacientes com DECH em tratamento com imunossupressores.

2.5.2 Higienização das mãos

A pele humana normal é colonizada por diferentes bactérias que compõem a flora transiente, encontrada em camadas superficiais da pele e facilmente removível através da higienização, e da flora residente, presente em camadas mais profundas e de mais difícil remoção (106). A menos que introduzida nos tecidos através de trauma ou inserção de dispositivos (cateteres intravenosos, por exemplo), o potencial patogênico da flora residente é usualmente baixo. Em contraste, a flora transiente é responsável pela maioria das infecções nosocomiais adquiridas através de transmissão por contato indireto (150). As mãos dos profissionais de saúde podem ser persistentemente colonizadas por microrganismos patogênicos, representando importante papel adicional como causa de infecção associada a serviços de saúde. A contagem total de bactérias identificadas nas mãos de profissionais da saúde varia de $3,9 \times 10^4$ a $4,6 \times 10^6$ unidades formadoras de colônia /cm² (106).

A transmissão de patógenos de um paciente para outro através das mãos de profissionais de saúde requer uma seqüência de eventos: (1) o organismo presente na pele ou em objetos próximos ao paciente deve ser transferido para as mãos do profissional; (2) o patógeno deve ser capaz de sobreviver por alguns minutos na pele; (3) a higienização das mãos deve ser inadequada ou omitida, ou o agente utilizado para higienização deve ser inapropriado; (4) as mãos contaminadas devem entrar em contato direto com outro paciente ou com objetos inanimados que entrarão em contato com o paciente (106).

A higienização adequada das mãos antes e após contato com qualquer paciente e entre contatos com diversos pacientes e procedimentos é considerada a estratégia mais simples, eficaz e primordial na prevenção de infecções por patógenos associados a serviços de saúde e de disseminação de microrganismos multirresistentes (106, 151). O processo de higienização (exceto anti-sepsia cirúrgica) é definido por um conjunto de ações que objetiva reduzir a flora transiente das mãos e prevenir transmissão cruzada através da lavagem com água e sabão

comum ou sabão contendo anti-séptico, ou através da desinfecção com soluções anti-sépticas (150).

Alguns estudos evidenciam o impacto da adesão às recomendações de higienização das mãos no risco de infecções nosocomiais e por patógenos multirresistentes. A adesão à prática de higienização, prevalência de infecções nosocomiais e incidência de infecções por MRSA foram avaliadas após implementação de um amplo programa de promoção de higienização das mãos em um hospital universitário de Geneva, durante 1994 e 1997. O programa consistia na exposição em locais estratégicos de material impresso com mensagens enfatizando a importância da prática, sessões educacionais com demonstrações da técnica correta de higienização, deslocamento de recursos humanos para atuação na campanha, aumento da disponibilidade e facilidade de acesso aos dispositivos com de solução à base de álcool, bem como monitoramento e *feedbacks* regulares da performance dos profissionais de saúde. As oportunidades de higienização das mãos foram avaliadas em sete coortes de cerca de 20 dias, realizadas 2 vezes ao ano durante a campanha. A adesão às recomendações de higienização aumentou progressivamente de 47,6% em 1994 para 66,2% em 1997 ($P < 0,001$). A taxa de lavagem das mãos com água e sabão permaneceu estável, no entanto, houve aumento das taxas de desinfecção (13,6% vs. 37%; $P < 0,001$), bem como aumento do consumo de soluções à base de álcool ($P < 0,001$). Observou-se redução da prevalência de infecções nosocomiais, que variou de 16,9% em 1994 a 9,9% em 1998 ($P = 0,04$). A incidência de infecções por MRSA reduziu de 2,16 a 0,93 episódios/ 10000 pacientes/ dia entre 1994 e 1998 ($P < 0,001$), sem que tenham ocorrido mudanças na política de restrição do uso de antimicrobianos. A comparação dos custos diretos e indiretos associados ao desenvolvimento da campanha e de estimativas conservadoras dos gastos evitados com as infecções prevenidas, evidenciou que a implantação do programa foi substancialmente custo-efetiva (152). Em estudo multicêntrico conduzido por Trick e colaboradores, múltiplas intervenções foram adotadas em três hospitais com o objetivo de elevar a adesão à higienização das mãos e uso adequado de luvas. As estratégias adotadas foram: sessões educacionais anuais, instalação de dispositivos com solução à base de álcool na entrada dos quartos e exposição de pôsteres educativos. Em um hospital controle, a única intervenção adotada foi o aumento da disponibilidade de

dispositivos com soluções alcoólicas. Durante três anos de observação, houve aumento sustentado nas taxas de higienização das mãos em 2 entre 3 hospitais nos quais foi implementado o programa multifacetado de intervenção. No hospital que apresentou maior aumento na taxa de adesão às recomendações (23% vs. 46%; $P=0,002$), houve concomitante redução na incidência de infecções nosocomiais por bactérias resistentes aos antimicrobianos (*E. coli* resistente a cefalosporinas de 3ª geração [$P=0,007$] e a fluoroquinolonas [$P<0,001$], *P. aeruginosa* resistente ao imipenem [$P=0,003$] e MRSA [$P=0,08$]), apesar do aumento de infecções comunitárias por bactérias resistentes (153). Aumento da disponibilidade de álcool gel em unidades de terapia intensiva tem sido associado à redução da incidência de colonização e infecção por *Enterococcus* spp resistentes à vancomicina (VRE) (154).

Apesar das evidências do benefício da adequada higienização das mãos na melhora dos cuidados ao pacientes, a adesão dos profissionais de saúde a esta prática em estudos observacionais é baixa, com taxas que variam entre 5% e 81% (106). Embora alguns autores reportem aumento das taxas após implementação de múltiplas intervenções em unidades de saúde, a adesão plena às recomendações de *guidelines* parece difícil de ser atingida (152, 155).

Muitos fatores parecem contribuir para a falta de adesão dos profissionais de saúde às recomendações de higienização das mãos. A aceitação dos produtos pela equipe de saúde (considerando consistência, cheiro, cor, potencial de causar secura, irritação, dermatite de contato e alergias), disponibilidade e acesso aos dispositivos de higienização, conhecimento sobre o impacto definitivo no cuidado ao paciente e reconhecimento das oportunidades para realização da higiene são considerados fatores essenciais para o aumento das taxas de adesão (150). Características preditoras de baixa adesão às recomendações foram identificadas em 2834 oportunidades de higienização em 48 unidades de um hospital universitário de Geneve, Suíça. A taxa de adesão foi em média 48%. A classe profissional (médico, assistente de enfermagem ou outro vs. enfermeiro), trabalhar durante a semana (vs. final de semana), realização de procedimentos com alto risco de contaminação cruzada, trabalhar em unidade de terapia intensiva ou cirúrgica e grande número de oportunidade de higienização das mãos/hora foram identificados como fatores de risco independentes para baixa adesão (155). Os achados sugerem que intervenções para implementação da rotina de higienização das mãos podem

ser mais efetivas se forem direcionadas para unidades de trabalho, classes profissionais e situações específicas de cuidado ao pacientes.

Em 2002, o *Centers for Disease Control* (CDC) publicou um *guideline* com recomendações e evidências sobre higienização das mãos em unidades de cuidado da saúde (106). Além de orientações sobre técnicas de higienização, seleção de agentes adequados, cuidados com a pele e programas educacionais e motivacionais para a promoção da higienização das mãos, o *guideline* lista situações em que a lavagem e anti-sepsia das mãos são indicadas. Entre elas, são fortemente recomendadas (suportadas por estudos experimentais bem desenhados, clínicos ou observacionais - categoria de recomendação IA):

- * lavagem das mãos com água e sabão (antimicrobiano ou não) sempre que as mãos estiverem visivelmente sujas ou contaminadas com material proteináceo, sangue ou outros fluidos;

- * descontaminação com produtos à base de álcool caso as mãos não estejam visivelmente sujas, nas seguintes situações: antes do contato direto com paciente; antes da colocação de luvas para inserção de um CVC; antes da inserção de cateteres urinários, vasculares periféricos ou outros dispositivos invasivos que não requerem procedimento cirúrgico; após contato com paciente com a pele intacta, contato com fluidos corporais ou excreções, membranas mucosas, pele não intacta e feridas; entre o contato com diferentes áreas do corpo (contaminada e não contaminada) do mesmo paciente; após contato com objetos inanimados nas proximidades do paciente; e após remoção de luvas (106).

Hospitais nos quais a taxa de adesão às recomendações de higienização das mãos propostas pelo *guideline* do CDC (106) foram superiores a 56,6%, observou-se redução da incidência de infecções da corrente sanguínea relacionada a cateter (156).

Segundo o *Institute for Healthcare Improvement* (IHI) (157), recomenda-se que intervenções isoladas que individualmente melhoram as taxas de adesão às recomendações de higienização das mãos sejam aplicadas conjuntamente, podendo aumentar substancialmente os efeitos benéficos. As estratégias consideradas essenciais a um programa multidimensional de promoção de higienização são: (1) a

equipe de saúde deve entender os elementos chaves da prática de higienização das mãos (demonstrar conhecimento); (2) a equipe de saúde deve utilizar práticas apropriadas para higienização das mãos (demonstrar competência); (3) luvas e soluções à base de álcool devem estar disponíveis nos locais de cuidado ao paciente; (4) a higienização das mãos e utilização de luvas devem ser realizadas de acordo com as recomendações do CDC (106).

2.5.3 Ambiente protegido

O ambiente de serviços de saúde é considerado um reservatório de múltiplos microorganismos, muitas vezes associado à transmissão de doenças em indivíduos suscetíveis. A implementação de estratégias que objetivam reduzir o impacto do meio-ambiente no risco de infecções oportunistas é altamente recomendada em unidades de tratamento de pacientes de alto risco (128).

Embora importante parcela das infecções exógenas seja transmitida através de superfícies de contato (como as mãos), cateteres ou incisões cirúrgicas, muitas infecções graves podem ser adquiridas através da inalação de patógenos dispersos no ambiente (129). Frente a esta realidade, a adoção de práticas adequadas de controle de qualidade do ar é considerada importante medida de controle de infecção em centros de saúde (128). Estratégias de isolamento estrito, que consistem no confinamento de pacientes imunodeprimidos em quartos privativos e utilização de barreiras de proteção como luvas, máscara e avental sempre que a equipe de saúde entra em contato com paciente, eram muitas vezes utilizadas com o objetivo de prevenir infecções no século passado. O impacto destas medidas associadas à alocação em ambientes com fluxo de ar laminar (FAL), supressão da flora endógena e realização de culturas de vigilância, foi avaliado em estudos publicados na década de 70 (158, 159). As evidências demonstraram associação entre a adoção combinada das estratégias em pacientes com leucemia aguda ou submetidos a TCTH e redução de episódios de infecção grave (158, 159) e mortalidade (159). No entanto, apesar dos benefícios observados, os métodos empregados implicavam em alto investimento financeiro, eram considerados

desagradáveis para o paciente e podiam ter um impacto adverso no cuidado prestado pela equipe de saúde (160). Atualmente, um dos principais objetivos da utilização de barreiras de proteção, isolamento e realização de culturas de vigilância é a prevenção da transmissão de infecções por microorganismos multirresistentes. No entanto, as recomendações variam consideravelmente entre *guidelines* desenvolvidos por organizações dos Estados Unidos e Europa, dificultando a tomada de decisões pelas instituições (161).

Estratégias como a criação de unidades de tratamento de pacientes imunocomprometidos com filtros de alta eficiência para retenção de partículas (*high-efficiency particulate air filter* - HEPA) e elevado número de trocas de ar, associados ou não a FAL, são atualmente adotadas visando reduzir a quantidade de esporos de fungos dispersos no ambiente hospitalar (86). Recomenda-se garantir elevada pressão de ar no interior das unidades em relação às áreas adjacentes, visando prevenir a entrada de potenciais contaminantes presentes no ambiente externo (128). A diferença de pressão deve ser de pelo menos 2,5 Pa, garantindo que interferências decorrentes da abertura de portas ou outras atividades não alterem a pressão diferencial entre as unidades (162). O sistema de remoção física de partículas geralmente é composto por 3 filtros que podem estar integrados ao sistema de ar central da unidade: pré-filtro (retenção de 25-30% de partículas > 5µm), filtros finos (retenção de 90-95% de partículas de 1 a 5µm) e filtros HEPA (retenção de 99,97% das partículas ≥ 0,3µm) (128, 162). O propósito da implementação destas intervenções é minimizar, em particular, a incidência de infecções por fungos ambientais como *Aspergillus* spp, *Mucorales/Rhizopus* spp, *Scedosporium* spp, *Penicillium* spp e *Acremonium* spp (91, 128). No entanto, o alto risco de aspergilose invasiva (AI) é considerado o principal fator motivador para a implantação destas práticas preventivas (91).

Considerando que a inalação é a principal via de infecção invasiva por *Aspergillus* spp e que a presença de esporos no ambiente é fator de risco extrínseco para aspergilose, estratégias eficazes de controle da qualidade do ar permanecem como principal medida de proteção contra AI, complementadas por demais ações de controle de infecção (163). A necessidade da adoção destas práticas tornou-se relevante após a demonstração da associação entre surtos de aspergilose e

construções ou reformas nas unidades de saúde ou proximidades, situações que aumentam consideravelmente a dispersão de esporos (37, 87, 91, 128, 164).

Diversos estudos demonstram a importância da instalação de filtros HEPA, associados ou não a FAL, na redução da quantidade de esporos de *Aspergillus* spp identificados no ar (88, 90, 165-169).

O impacto da implementação destas estratégias de manutenção do controle de qualidade do ar na incidência de aspergilose foi descrito em diversas unidades de tratamento de pacientes de alto risco. No entanto, a maioria dos estudos são observacionais conduzidos durante surtos, ou avaliam retrospectivamente as taxas de aspergilose em diferentes épocas, durante as quais diversas outras intervenções preventivas foram introduzidas concomitantemente (tabela 12). O impacto específico da criação de unidades com filtros HEPA e pressão positiva na redução de infecção por *Aspergillus* spp torna-se, portanto, de difícil determinação.

Tabela 12. Estudos de avaliação do impacto de medidas de controle de qualidade do ar na incidência de aspergilose.

Local e ano (Referência)	Delineamento	Pacientes (N)	Intervenção (momento)	Principais resultados após intervenção	Observações
Flórida, EUA. 1981-1985 (165).	Prospectivo.	Submetidos a TCTH (112)	Filtro HEPA e FAL (1984).	↓ contagem de <i>Aspergillus</i> spp no ar (P<0,003). ↓ infecção nosocomial: 19,2% vs. 0% (P<0,001).	-
Montreal, Canadá. 1988-1993 (166)	Retrospectivo e prospectivo após intervenção.	Leucemia mielóide aguda ou submetidos a TCTH (141)	Filtro HEPA portátil Uso de fungicida nas superfícies Fechamento de janelas Substituição de superfícies com fissuras e retenção de poeira Monitoramento dos sistemas de ventilação Limpeza regular dos quartos Pacientes em quartos individuais (1992, durante reformas e surto).	↓ contagem de <i>Aspergillus</i> spp no ar e superfícies. ↓ infecção nosocomial (provada, provável ou possível): 9,88 vs. 2,91 casos/1000 dias de neutropenia (P<0,05) * Incidência infecção provada, provável e possível: 23,7% vs. 5,6%. * Incidência infecção provada e provável: 14,4% vs. 0%	Não é possível estabelecer o papel de cada intervenção isoladamente na redução das taxas de infecção.
Christchurch, Nova Zelândia. 1977-1994 (170)	Retrospectivo.	Submetidos à QT ou TCTH (291)	Profilaxia com anfotericina B intranasal (1985) Filtro HEPA + profilaxia com anfotericina B intranasal (1992)	↓ contagem de <i>Aspergillus</i> spp no ar*. ↓ infecção provada: 7,1% vs. 0% (P=0,023); provada + provável: 18,7% vs. 0% (P<0,001)*. ↓ consumo anfotericina B intravenosa* * após intervenção em 1992.	Outras modificações ocorridas em 18 anos podem ter contribuído para a redução dos desfechos. Não foi avaliada incidência de infecção nosocomial.
Nova Iorque, EUA. 1992 (168)	Retrospectivo.	Neoplasias hematológicas submetidos à QT ou TCTH (91)	Filtro HEPA (36% dos quartos com FAL) na unidade de TCTH (1992, durante surto).	↓ contagem de <i>Aspergillus</i> spp no ar da unidade de TCTH*. ↓ infecção nosocomial provada [‡] : 26% (unid. hematologia) vs. 5% (unid. TCTH) (P=0,08)*. * comparação contemporânea entre unidades adjacentes.	↓ aspergilose na unid. hematologia após 1992, com instalação de filtros HEPA. Sugere benefício dos filtros em unidades de tratamento de pacientes com neoplasias hematológicas (não submetidos a TCTH).

HEPA: high-efficiency particulate air filter; FAL: fluxo de ar laminar; QT: quimioterapia; TCTH: transplante de células-tronco hematopoéticas.

[‡] segundo critérios do Grupo de Infecções Fúngicas Invasivas da Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento de Câncer (EORTC) (69).

Tabela 12. Estudos de avaliação do impacto de medidas de controle de qualidade do ar na incidência de aspergilose (conclusão).

Local e ano (Referência)	Delineamento	Pacientes (N)	Intervenção (momento)	Principais resultados após intervenção	Observações
Haifa, Israel. 1993-1998 (169)	Prospectivo.	Leucemia aguda ou submetidos a TCTH (305)	Profilaxia sistêmica com anfotericina B (1994, durante reformas e surto). Filtro HEPA + profilaxia sistêmica com anfotericina B (1995, durante reformas e surto).	↓ contagem de <i>Aspergillus</i> spp no ar*. ↓ infecção nosocomial (provada + provável): 50% (1993); 43% (após 1994); 0% (após 1995) (P<0,001)**. * após intervenção em 1995. ** 1993 vs. a partir 1995.	Após 1996 não foram realizadas reformas no hospital, porém a taxa de infecção em pacientes com leucemia internados fora e dentro unidade com HEPA a partir de 1995 foi de 29% e 0%, respectivamente (comparação contemporânea).
Porto, Portugal. 2004-2006 (167).	Prospectivo.	Neoplasias hematológicas ou submetidos a TCTH autólogo (221; 403 admissões)	Filtro HEPA (8/14 quartos) (2005).	↓ contagem de <i>Aspergillus</i> spp no ar. ↓ infecção nosocomial (provada + provável) [‡] : 1,5% vs. 0% (P<0,001). ↓ 17,4% do gasto total com antifúngicos.	↓ infecções provadas por fungos leveduriformes, usualmente decorrentes de invasão da flora endógena: 1,5% vs. 0% (P<0,001).
Lyon, França. 2005-2006 (163).	Quasi-experimental	Neoplasias hematológicas ou submetidos a TCTH (356)	Unidades A/C (16/28 quartos com HEPA e FAL): nenhuma intervenção Unidade B (4/14 quartos com HEPA e FAL): realocação da unidade, todos quartos com HEPA e pressão positiva (setembro de 2005).	<u>Unidades A/C:</u> Infecção nosocomial (provada + provável + possível) [‡] : 4,7% vs. 5,0%* (P=0,90); (provada + provável) [‡] : 2,8% vs. 3,4%*. <u>Unidade B:</u> ↓ infecção nosocomial (provada + provável + possível) [‡] : 13,2% vs. 1,6%* (P=0,018); (provada + provável) [‡] : 8,8% vs. 1,6%*. * após setembro de 2005	45% das infecções identificadas nas unidades A/C (ambos os períodos) e 89% das infecções na unidade B (primeiro período) ocorreram em pacientes alocados em quartos convencionais (sem sistemas de ventilação).

HEPA: high-efficiency particulate air filter; FAL: fluxo de ar laminar; QT: quimioterapia; TCTH: transplante de células-tronco hematopoéticas.

[‡] segundo critérios do Grupo de Infecções Fúngicas Invasivas da Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento de Câncer (EORTC) (69).

Sherertz e colaboradores avaliaram as taxas de aspergilose em um hospital universitário na Flórida entre 1981 e 1985, sendo que em 1984 foi criada uma unidade dotada de filtros HEPA com fluxo laminar horizontal de ar para alocação de pacientes submetidos a TCTH. A incidência de aspergilose nosocomial em 73 pacientes transplantados antes da construção da nova unidade foi de 19,2%, enquanto que entre aqueles submetidos a TCTH na unidade provida com sistema de controle de qualidade do ar, não foi identificado nenhum caso ($P < 0,001$). Considerando que a incidência em transplantados autólogos alocados fora da unidade foi inferior à observada em alogênicos (7,5% vs. 33,3%; $P = 0,005$), o benefício da intervenção foi estatisticamente evidenciado apenas entre os últimos ($P < 0,001$) (165).

A incidência de aspergilose nosocomial foi avaliada em três períodos distintos em uma unidade de oncologia e hematologia de um hospital universitário canadense submetido a reformas para construção de uma unidade adjacente (166). A incidência de infecção por *Aspergillus* spp em pacientes com leucemia ou submetidos a TCTH no período pré-demolição, escavação e construção da nova unidade foi de 3,18/1000 dias de neutropenia. Durante o período de reformas foram documentados 28 casos de aspergilose (61% prováveis ou provados), sendo que houve aumento significativo da taxa de infecção por período de risco: 9,88/1000 dias de neutropenia (razão de densidade de incidência = 3,11; IC95% 1,09 – 8,89). Após identificação do surto, múltiplas medidas de controle de infecção foram adotadas: (1) instalação de filtros HEPA portáteis nos quartos com pacientes neutropênicos; (2) aplicação de solução fungicida (quinolinolato de cobre-8) nas superfícies do quarto e adjacências; (3) fechamento de janelas; (4) substituição de azulejos com fissuras das paredes por material íntegro e de fácil higienização; (5) substituição de material das superfícies horizontais com alta capacidade de retenção de poeira; (6) monitoramento dos sistemas de ventilação e limpeza regular dos quartos; e (7) alocação dos pacientes em quartos individuais. Após implementação das medidas, ainda durante as reformas, foram documentados 4 casos de aspergilose classificados como possíveis (2,91

casos/1000 dias de neutropenia). Observou-se redução da razão de densidade de incidência em comparação com o período de reforma antes da adoção das medidas de controle de infecção (0,29; IC95% 0,10 – 0,83) (166). Embora não tenha sido possível determinar o papel de cada uma das intervenções na redução da incidência de aspergilose, evidencia-se a importância de estratégias multifacetadas de controle de infecção durante períodos de reformas em unidades de tratamento de pacientes imunocomprometidos.

A instalação de filtros HEPA é freqüentemente acompanhada por inúmeras mudanças na prática clínica, inclusive na adoção de medidas de controle de infecção. Em uma revisão de registros de 291 pacientes internados em uma unidade de hematologia em um hospital da Nova Zelândia em um período de 18 anos (1977-1994), durante o qual ocorreram diversas modificações de conduta e do ambiente, evidenciou-se redução significativa da incidência de aspergilose. A taxa de infecção provada entre 1977 e 1984 foi de 24,4%. Após implementação da prática de profilaxia com anfotericina B intranasal em todos os pacientes submetidos à QT ou TCTH (1985-1991), a incidência foi reduzida para 7,1% ($P < 0,001$). No período consecutivo (1992-1994), após alocação dos pacientes em unidades com filtro HEPA e manutenção da profilaxia antifúngica, nenhum caso de aspergilose (provada, provável ou possível) foi identificado ($P < 0,001$). Embora a instalação dos filtros pareça ter contribuído para a redução da incidência de infecção, modificações ocorridas no amplo período de tempo podem ter interferido nos achados (170).

Um estudo de coorte histórico foi realizado para investigar a causa de um surto de aspergilose nosocomial em pacientes admitidos em uma unidade de onco-hematologia em Nova Iorque. Foram registrados 10 casos provados entre os meses de agosto e setembro de 1992, sendo que nove ocorreram em pacientes admitidos na unidade de hematologia desprovida de filtro HEPA, adjacente à unidade de TCTH, dotada de filtro HEPA e alguns quartos com FAL (4/11). A incidência nas unidades foi de 26% e 5%, respectivamente ($P = 0,08$). A elevada contagem de conídios de *Aspergillus* spp (>150 unidades formadoras de colônia

(UFC)/m³) identificada na sala de enfermagem, localizada entre as unidades foi considerada a suposta causa do surto. Na unidade de hematologia e de TCTH as contagens foram de >100 e <4 UFC/m³, respectivamente, demonstrando a importância dos filtros na redução da população de esporos dispersos no ar. Após o surto a unidade de hematologia foi reformulada, com instalação de filtros HEPA e adoção de medidas de controle de infecção (profilaxia antifúngica, higienização de possíveis focos de contaminação). Nos dois anos consecutivos foram identificados apenas 2 novos casos de aspergilose. Além de evidenciar a eficácia dos filtros na unidade de TCTH, o estudo demonstra a necessidade adicional do controle de qualidade do ar em unidades de alocação de pacientes com neoplasias hematológicas, imunossuprimidos em decorrência de outros tratamentos que não TCTH (168).

O impacto da implantação de unidades com filtros HEPA para pacientes com leucemia aguda também foi evidenciado por Oren e colaboradores, que avaliaram prospectivamente a incidência de aspergilose invasiva em um hospital israelense submetido a extenso período de reformas (1993-1996). Entre setembro e dezembro de 1993 (período 1), 50% dos pacientes (29% dos episódios de neutropenia) apresentaram infecção invasiva. Após identificação do surto, profilaxia sistêmica com anfotericina B passou a ser utilizada durante a neutropenia, e a incidência de aspergilose entre 1994 e 1995 (período 2) foi de 43% (24% dos episódios de neutropenia), não diferindo da incidência observada no período anterior ($P=0,95$). Em julho de 1995, uma unidade dotada de filtros HEPA foi construída para implantação de um programa de TCTH, na qual, sempre que possível seriam alocados pacientes com leucemia aguda em tratamento com QT. A profilaxia antifúngica foi mantida em todos os pacientes neutropênicos. A taxa de aspergilose invasiva entre 1995 e 1998 (período 3) nos pacientes com leucemia alocados na unidade antiga foi de 29% (14% dos episódios de neutropenia) ($P=0,19$ vs. período 1; $P=0,33$ vs. período 2). Entre os pacientes com leucemia tratados exclusivamente na unidade com filtro HEPA não foi identificado nenhum caso ($P<0,001$ vs. período 1), assim como entre os pacientes submetidos a TCTH. Embora a partir de 1996 não tenham sido realizadas reformas no

hospital, a comparação contemporânea das taxas de infecção em pacientes com leucemia internados fora e dentro unidade com filtro HEPA a partir de 1995 foram de 29% e 0%, respectivamente (169).

Recente estudo de avaliação do impacto da reforma de uma unidade de hematologia foi desenvolvido em um hospital de Porto, Portugal. Até novembro de 2004, a unidade era composta por 12 leitos (2 quartos) sem qualquer sistema de ventilação. Em junho de 2005 foi inaugurada uma nova área, com 14 leitos (8 em quartos individuais, com filtro HEPA e pressão positiva). Medidas preventivas adicionais, como o estímulo às práticas de higienização das mãos, foram adotadas após inauguração da nova unidade. A taxa de infecções por fungos filamentosos (provadas ou prováveis) e por leveduras (provadas) nos períodos antes e após reformas reduziu em proporções semelhantes (1,5% vs. 0%; $P=0,001$). Houve impacto em relação aos gastos com antifúngicos, decorrente principalmente da redução do consumo de voriconazol e caspofungina após implantação da nova unidade (redução de 66% e 59%, respectivamente). Embora tenha aumentado o consumo de anfotericina B e fluconazol (aumento de 44,5% e 264,5%, respectivamente), o gasto total com terapia antifúngica sistêmica foi reduzido em 17,4% (aproximadamente € 71.000) durante o segundo período do estudo (167).

Um estudo quasi-experimental, incluindo um grupo de intervenção e um grupo controle, foi realizado em três unidades de hematologia na França entre abril de 2005 e setembro de 2006. Uma das unidades, que inicialmente era composta por 14 quartos (4 com filtro HEPA e FAL) (unidade B) foi realocada em setembro de 2005 para uma área adjacente, na qual todos os quartos possuíam filtros HEPA e pressão positiva. As unidades A e C apresentavam conjuntamente 28 quartos (16 com filtro HEPA e FAL) e não sofreram intervenções durante o período (unidades controle). A incidência de aspergilose invasiva nosocomial antes e após setembro de 2005 reduziu de 13,2% (9 pacientes) para 1,6% (1) na unidade B ($P=0,18$). Oito entre nove pacientes que apresentaram AI no primeiro período estiveram alocados em quartos convencionais, sem sistemas de ventilação. A incidência de aspergilose não diferiu no grupo controle (4,7% vs.

5,0%; $P=0,90$), e quase 50% dos casos (5/11) ocorreram em pacientes alocados em quartos convencionais (163).

O impacto da implantação de filtros HEPA, associados ou não a FAL, nas taxas de mortalidade e infecções fúngicas em pacientes com neoplasias hematológicas ou submetidos a TCTH foi avaliado em metanálise que reuniu dados de 16 estudos (9 apresentando óbito como desfecho e 10, infecções fúngicas). A mortalidade variou de 8% a 86%, diferença decorrente principalmente da variação de tempo de seguimento para avaliação do desfecho entre os estudos. Embora cinco trabalhos tenham sugerido redução da incidência de mortalidade nos pacientes internados em quartos com filtro HEPA, a redução não atingiu significância estatística, tanto entre os estudos randomizados ($RR=0,86$ [IC95%: 0,65-1,14]), quanto naqueles não-randomizados ($RR= 0,87$; IC95% 0,60-1,25). Três entre quatro ensaios randomizados sugeriram benefício da intervenção em termos de prevenção de infecções fúngicas. No entanto, observou-se redução significativa da incidência apenas entre os ensaios não-randomizados ($RR= 0,29$; IC95% 0,15 - 0,54). Os estudos apresentavam considerável heterogeneidade clínica e verificou-se importante viés de publicação entre os ensaios randomizados que avaliaram infecção fúngica como desfecho (171).

Com o objetivo de quantificar o benefício de intervenções de controle de infecção em desfechos como mortalidade em 30 dias e tardia, bacteremia, infecções por gram-positivos, gram-negativos, *Candida* spp ou fungos filamentosos, Schlesinger e colaboradores realizaram uma revisão sistemática e metanálise de 26 estudos prospectivos de avaliação de medidas de controle de qualidade do ar (principalmente filtros de ar), barreiras de isolamento (uso de luvas, máscaras, quartos isolados, etc.) e profilaxia antimicrobiana (172). Doze estudos foram contemplados pela revisão realizada por Eckmanns e colaboradores (171). A análise conjunta de estudos que avaliaram o impacto da implementação de estratégias de controle de qualidade do ar combinada com isolamento e/ou profilaxia resultaram em redução das taxas de mortalidade em 30

dias (RR=0,60 [IC 95%: 0,50-0,72]) e mortalidade tardia (em 100 dias a três anos) (RR= 0,86; IC95% 0,81-0,91), com resultados semelhantes entre ensaios randomizados e não-randomizados. No entanto, o efeito protetor de medidas de controle de qualidade do ar e barreiras de isolamento sem utilização de profilaxia, não foi evidenciado (RR= 0,96; IC95% 0,75-1,15). Em estudos que avaliaram isoladamente estratégias de controle de qualidade do ar, houve redução das taxas de mortalidade apenas entre os ensaios não-randomizados (RR= 0,81; IC95% 0,73-0,91), enquanto que nos estudos randomizados, o benefício não atingiu significância estatística (RR= 0,88; IC95% 0,58-1,33). O efeito protetor das estratégias adotadas conjuntamente em relação à mortalidade foi evidenciado em pacientes submetidos a TCTH alogênico (apenas em estudos não-randomizados), TCTH autólogo ou com leucemia aguda submetidos à QT. Redução significativa da ocorrência de infecções clinicamente ou microbiologicamente documentadas foi identificada em estudos que adotaram o conjunto de estratégias (RR= 0,75; IC95% 0,68-0,83), enquanto que na avaliação de cada uma das intervenções isoladamente, o benefício não foi evidenciado. Observou-se ainda redução significativa do risco de bacteremia, infecções por gram-positivos, gram-negativos, candidíase, infecções respiratórias, mortalidade associada à infecção e número de antimicrobianos sistêmicos utilizados/ dia nos estudos de avaliação concomitante das medidas. O efeito em relação à prevenção de infecções por gram-negativos só foi evidenciado em estudos que necessariamente utilizaram barreiras de isolamento (RR= 0,49; IC95% 0,40-0,62), diferente do observado em estudos que não utilizaram essa estratégia preventiva (RR= 0,87; IC95% 0,61-1,24). Infecções por fungos filamentosos foram avaliadas apenas em ensaios que incluíram medidas de controle de qualidade do ar e embora os resultados sugiram efeito protetor, o benefício não atingiu significância estatística (RR= 0,69; IC95% 0,31-1,53). Considerando que as infecções no grupo controle foram raras (2,4%), provavelmente o achado decorre de falta de poder (erro β) (172).

Apesar dos estudos que objetivam avaliar especificamente o impacto da implantação de unidades com filtro HEPA apresentarem limitações metodológicas e não demonstrarem benefícios em termos de redução de mortalidade, a maioria

evidencia o efeito protetor da instalação dos filtros em relação à incidência de infecções por *Aspergillus* spp. No entanto, um importante fator limitante para a implantação desta estratégia é o elevado custo associado a sua construção e manutenção, muitas vezes proibitivos em centros e/ ou em países com recursos limitados (173). Além disso, embora já tenha sido evidenciado o benefício da utilização de máscaras com filtro de alta eficiência para retenção de partículas em pacientes que deixam seu quarto durante períodos de reformas (174), o efeito protetor da instalação de sistemas de controle de qualidade do ar é perdido enquanto o paciente permanece fora da unidade protegida, mesmo que por períodos reduzidos de tempo (173).

Guidelines têm sido desenvolvidos para auxiliar as instituições de saúde na tomada de decisão sobre as melhores condutas a serem adotadas no cuidado de pacientes de alto risco, objetivando minimizar o risco de infecções oportunistas (37, 87, 128, 131). Entre diversas medidas de controle de infecção, recomenda-se a criação de unidades com ambiente protegido (AP), definida como uma área especializada de cuidado ao paciente, usualmente em hospitais, com quartos com pressão positiva em relação aos corredores. A combinação de filtros HEPA, elevado número de trocas de ar (>12/hora) e mínima entrada de ar nos quartos, cria um ambiente considerado seguro para internação de pacientes imunocomprometidos (87, 128).

Segundo *guideline* de precauções de isolamento para prevenção de transmissão de infecções publicada pelo CDC em 2007, a implantação destas unidades é indicada para internação de pacientes submetidos a TCTH alogênico, objetivando reduzir a contagem de esporos de *Aspergillus* spp no ar, e conseqüentemente, a incidência de AI. A combinação de múltiplos fatores de controle ambiental faz-se necessária para a obtenção deste ambiente (tabela 13).

Tabela 13. Especificações de um ambiente protegido (AP) (continua).

Especificação	Recomendação*
PACIENTES	
Alocar pacientes submetidos a TCTH alogênico.	IB
Não é recomendado alocar pacientes com outras condições clínicas associadas a alto risco de infecções por fungos ambientais (p. ex. aspergilose).	Item não resolvido.
Minimizar o tempo de exposição de pacientes fora do AP para procedimentos diagnósticos ou terapêuticos.	IB
Durante períodos de construção, prover proteção respiratória (p.ex. respirador N95) para pacientes capazes de tolerar respiradores quando tiverem de deixar o AP.	II
Não é recomendada a utilização de respiradores em pacientes que deixam o AP na ausência de construções.	Item não resolvido.
PRECAUÇÕES PADRONIZADAS	
Utilizar precauções padronizadas de transmissão de infecções em qualquer interação com o paciente.	IA
Implementar precauções de contato e de transmissão por gotículas quando recomendado. Precauções baseadas na transmissão de infecções virais podem ser prolongadas em pacientes imunocomprometidos.	IB
Barreiras de precaução (máscara, luvas, avental) não são necessárias na ausência de suspeita ou de confirmação de infecção.	II
Implementar precauções por rota de transmissão pelo ar em pacientes com infecções transmissíveis pelo ar (p. ex. tuberculose e varicela zoster).	IA

Tabela 13. Especificações de um ambiente protegido (AP) (conclusão).

Especificação	Recomendação*
CONTROLE AMBIENTAL	
Filtrar o ar que entra no quarto utilizando filtro HEPA (remoção de 99,97% das partículas com diâmetro $\geq 0,3\mu\text{m}$).	IB
Realizar pelo menos 12 trocas de ar/ hora.	IB
O fluxo de ar deve atravessar o leito do paciente e sua exaustão deve ocorrer no lado oposto ao local de entrada.	IB
Manter pressão positiva em relação ao corredor (pressão diferencial $\geq 2,5$ Pa).	IB
Monitorar a pressão do ar diariamente através de dispositivos visuais.	IA
Os quartos devem ser adequadamente vedados, evitando entrada de ar externo.	IB
Em quartos com pacientes que requerem isolamento por infecção transmissível pelo ar, utilizar ante-sala para balanço apropriado da pressão do ar entre o corredor e o AP; prover exaustão independente do ar contaminado para o ambiente externo ou utilizar filtro HEPA no ducto de exaustão, caso haja recirculação do ar.	IB
Na ausência de ante-sala, alocar pacientes que requerem isolamento por infecção transmissível pelo ar em quartos com pressão negativa em relação ao corredor e utilizar filtro HEPA portátil para reduzir esporos no ar.	II
OUTROS	
Paredes e superfícies horizontais devem ser lisas e sem fissuras. Realizar a limpeza rotineiramente, principalmente em locais onde possa haver acúmulo de poeira.	II
Evitar o uso de carpete nos corredores e quartos.	IB
Proibir a entrada de flores (inclusive secas) ou plantas.	II

Fonte: Siegel JD 2007 (131).

* IA: especificação fortemente recomendada para implementação e suportada por estudos experimentais, clínicos ou epidemiológicos bem desenhados.

IB: especificação fortemente recomendada para implementação e suportada por alguns estudos experimentais, clínicos ou epidemiológicos e forte racionalidade teórica.

II: especificação sugerida para implementação e suportada por estudos clínicos ou epidemiológicos sugestivos ou racionalidade teórica.

Item não resolvido: prática para a qual as evidências são insuficientes e não há consenso em relação à eficácia da intervenção.

Recomendações adicionais sobre estratégias de controle de infecção em unidades com AP são apresentadas em outros *guidelines* publicados pelo CDC (37, 87, 128). A alocação de transplantados autólogos com neutropenia prolongada em quartos com filtro HEPA é permitida, principalmente em decorrência do aumento do risco de desenvolvimento de aspergilose nosocomial, embora não existam evidências suportando o benefício desta intervenção (IIIC) (37). Não há recomendação de instalação de FAL em unidades com AP, uma vez que não existem evidências de aumento de sobrevida em pacientes tratados em unidades providas deste sistema. No entanto, centros que possuem FAL podem utilizá-lo opcionalmente (II) (87, 128). Recomenda-se ainda, minimizar a exposição de pacientes imunocomprometidos a atividades que possam gerar aerossolização de esporos de fungos, como utilização de aspiradores de pó e quebra de paredes ou teto (IB) (128).

Embora as configurações e especificações exatas de unidades com ambiente protegido possam diferir entre algumas instituições, é consenso que são áreas específicas para cuidado de pacientes suscetíveis de alto risco, desenhadas para minimizar a contagem de esporos de fungos no ar (87). As características físicas das instalações de medidas de controle de qualidade do ar em ambientes hospitalares climatizados no Brasil refletem as adequações de normalização e regulamentação internacionais. As instruções e atos normativos que contemplam ambientes climatizados, não se referem a padrões exclusivamente hospitalares (175).

Considerando a preocupação com a saúde, a segurança, o bem-estar e o conforto dos ocupantes dos ambientes climatizados, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou em 2003 uma resolução com orientações técnicas sobre Padrões Referenciais de Qualidade do Ar Interior, em ambientes climatizados artificialmente. No entanto, a norma não contempla ambientes climatizados de uso restrito, que exigem filtros absolutos ou instalações especiais, tais como aqueles utilizados em processos produtivos e instalações hospitalares,

que devem atender a normas específicas (176). Regulamento Técnico destinado ao planejamento e elaboração de projetos físicos específicos de estabelecimentos assistenciais de saúde, publicado pela ANVISA em 2002, define como áreas críticas os ambientes onde existe risco aumentado de transmissão de infecção, onde se realizam procedimentos de risco, com ou sem pacientes, ou onde se encontram pacientes imunodeprimidos. Nestas áreas, considera absolutamente necessária a instalação de barreiras físicas, visando minimizar a entrada de microorganismos externos. No entanto, não recomenda métodos específicos para manutenção da qualidade do ar, orientando apenas que sejam observados os sistemas de filtragens, que a tomada de ar seja distante de locais onde haja emanção de agentes infecciosos ou gases nocivos e que seja vedado o retorno de ar através de sistema aberto (177).

Normas específicas de arquitetura e tratamento do ar em unidades de alocação de pacientes com doenças transmissíveis são bem estabelecidas pelo Ministério da Saúde e coincidem com recomendações do CDC (178). Deve haver sistema de circulação que impeça que o ar contaminado seja disseminado através da utilização de fluxo unidirecional de ar, ocasionando um sistema de pressão negativa. Isto é atingido através da instalação de um aparelho de exaustão, dotado de filtro HEPA, que permita captar o contaminante no local onde é gerado e lançá-lo no meio externo, de modo a prover, no mínimo, 12 trocas de ar/hora. Para que este processo seja eficiente, é imprescindível que as janelas e aberturas para o meio externo sejam vedadas.

A inexistência de normas nacionais específicas sobre a implementação de unidades com ambiente protegido para tratamento de pacientes imunocomprometidos, leva as instituições brasileiras a adotarem propostas internacionais de prevenção de controle de infecção, sem a necessária tradução a suas realidades. O impacto destas recomendações, em sua maioria propostas por países norte-americanos e europeus, deve ser avaliado em países com diferentes características culturais, políticas e sócio-econômicas (179, 180).

2.6 TERAPIA ANTIMICROBIANA

Pacientes neutropênicos que desenvolvem febre devem receber terapia antimicrobiana empírica prontamente, considerando o elevado índice de mortalidade associado à situação clínica (11). Entende-se por terapia empírica a administração de antimicrobianos antes do isolamento dos microorganismos e da descrição de sua sensibilidade. Gravidade da infecção, impossibilidade de obtenção de isolado clínico confiável e ineficiência de testes de eficácia microbiológica para algumas bactérias são fatores que justificam indicação empírica (99). Em pacientes imunocomprometidos a conduta é altamente justificada considerando a alta morbidade e mortalidade associada aos episódios de neutropenia febril e ao fato de que a origem do processo infeccioso pode ser microbiologicamente documentada em apenas 30% a 50% dos casos (42).

As estratégias de tratamento enfatizam a avaliação do risco para complicações clínicas e visam maximizar a atividade contra patógenos comumente identificados em episódios de NF (9). O conhecimento do perfil dos microorganismos associados à etiologia das infecções em centros ou unidades específicas e dos padrões epidemiológicos de resistência pode auxiliar na escolha mais racional do esquema antimicrobiano, aumentando a eficácia e segurança do tratamento e reduzindo custos (181). Circunstâncias especiais como alergia medicamentosa ou disfunção hepática e/ou renal podem limitar a utilização de alguns medicamentos (9).

Vários esquemas de tratamento têm sido estudados como terapia empírica inicial, no entanto, a falta de uniformidade entre os trabalhos em relação aos critérios de definição das infecções e resposta à terapia, dificulta a comparação dos resultados. Além disso, a validade externa dos estudos é muitas vezes comprometida em decorrência das variações da epidemiologia local dos

patógenos (9). O melhor esquema utilizado em um grupo de pacientes de uma instituição pode ser considerado absolutamente inadequado em outras (182).

O primeiro passo para a seleção do tratamento antimicrobiano consiste na definição do risco do paciente para desenvolvimento de complicações infecciosas segundo escores de predição clínica validados, com base nas características identificadas no início da febre (9, 16). Recomenda-se que pacientes de alto risco sejam hospitalizados e recebam terapia intravenosa de amplo espectro. Pacientes classificados com baixo risco podem ser manejados com antibacterianos administrados por via oral, receber alta hospitalar precoce e eventualmente, tratamento ambulatorial (120).

Guidelines de terapia antimicrobiana empírica para NF têm sido publicados em muitos países para auxiliar na escolha do melhor regime de tratamento, e baseiam-se principalmente em opiniões de especialistas, prática clínica e alguns ensaios clínicos (183). No entanto, o perfil variado de patógenos predominantes em diferentes locais indica que não existe um consenso de tratamento que possa ser aplicado universalmente (184).

Segundo *guideline* publicado em 2008 nos Estados Unidos (13), três estratégias gerais de terapia antimicrobiana inicial podem ser adotadas empiricamente em pacientes com NF: monoterapia intravenosa (cefalosporinas de 3ª ou 4ª gerações, carbapenêmicos ou penicilinas), terapia intravenosa combinada (penicilina antipseudomonas e aminoglicosídeo ou ciprofloxacino; ou aminoglicosídeo e cefalosporina de amplo espectro) ou terapia oral combinada (ciprofloxacino e amoxicilina/ clavulanato) (tabela 14). Alguns fatores devem ser considerados na escolha da terapia inicial: (1) categoria de risco para complicações infecciosas; (2) potencial de infecção por VRE ou patógenos produtores de ESBL; (3) colonização ou infecção prévia por MRSA; (4) local da infecção; (5) perfil local de suscetibilidade aos antibacterianos; (6) disfunção de órgão/ alergia medicamentosa; (7) terapia antibacteriana prévia; (8) cobertura antipseudomonas; (9) atividade bactericida.

Tabela 14. Terapia antibacteriana empírica inicial da neutropenia febril

Monoterapia antibacteriana intravenosa [escolher uma opção]
(grau de recomendação)

- Cefepime^a (1)
- Ceftazidima^b (2B)
- Imipenem/ cilastatina (1)
- Meropenem (1)
- Piperacilina/ tazobactam (1)

Terapia intravenosa combinada (grau de recomendação)

- Aminoglicosídeo^c + penicilina antipseudomonas (1) ± inibidor β-lactamase (1)
- Aminoglicosídeo + cefalosporina espectro estendido (cefepime/ceftazidima) (2A)
- Ciprofloxacino + penicilina antipseudomonas (1)

O uso de vancomicina, linezolida, daptinomicina ou quinopristina/dalfopristina não é rotineiramente recomendado^d (2A).

Terapia oral combinada [para pacientes de baixo risco] (grau de recomendação)

- Ciprofloxacino + amoxicilina/ clavulanato (1)
- pacientes alérgicos à penicilina podem utilizar ciprofloxacino + clindamicina
- não utilizar o esquema se profilaxia com fluoroquinolonas foi utilizada.

Fonte: Segal B 2008 (13).

^a Metanálise reportou aumento da mortalidade em ECR utilizando cefepime. A maioria dos membros do painel da NCCN considera o cefepime uma alternativa apropriada com base na ampla experiência de uso, resultados de ECR isolados e nas limitações associadas às metanálises.

^b Fraca cobertura para gram-positivos limita sua utilização.

^c Algumas autoridades recomendam evitar o uso pelo potencial nefrotóxico, que pode ser reduzido com doses únicas diárias. Administração de dose única diária deve ser evitada no tratamento de meningite ou endocardite.

^d Embora existam estudos que recomendem a utilização destes agentes, o painel recomenda que não sejam utilizados rotineiramente visando evitar o desenvolvimento de resistência.

A associação de vancomicina ao esquema antimicrobiano empírico tem se tornado prática comum em muitas instituições em pacientes neutropênicos com febre persistente por 48-96h, a despeito da ausência de sinais de piora clínica ou documentação da infecção por microorganismo resistente ao esquema de antimicrobianos em uso. A utilização indiscriminada de glicopeptídeos implica em custos e emergência de resistência em *Staphylococcus* spp e *Enterococcus* spp, ocasionando importantes implicações clínicas (183, 185). Considera-se prudente associar vancomicina ao esquema de tratamento empírico nas seguintes

situações: (1) infecção grave relacionada a cateter; (2) hemocultura com crescimento de gram-positivos previamente à identificação da bactéria e realização do teste de suscetibilidade; (3) colonização por MRSA ou pneumococos resistentes à penicilina/cefalosporina; (4) hipotensão ou choque séptico sem identificação microbiológica; (5) infecção de tecidos moles; (6) paciente com fatores de risco para infecção por *S. viridans*, bacteremia, mucosite grave e profilaxia com quinolonas ou SMZ/TMP (9, 13). Recomenda-se descontinuar o uso de vancomicina após 2 a 3 dias de tratamento caso infecção por gram-positivo resistente não seja evidenciada e se clinicamente apropriado (13, 15).

Os pacientes devem ser acompanhados diariamente para avaliação de complicações e progressão clínica. Sabe-se que o tempo mediano para defervescência em pacientes que recebem terapia antibacteriana empírica inicial adequada é de 5 dias, podendo variar de 2 a 7 dias. Este prazo deve ser considerado na avaliação da necessidade de ajuste da terapia, que deve ser desencorajada antes de completar 3 a 5 dias de tratamento na ausência de piora clínica, documentação microbiológica ou identificação clínica do foco infeccioso (9, 13). Quando houver identificação microbiológica, o esquema de tratamento deve ser ajustado objetivando cobrir o patógeno isolado, minimizar efeitos adversos e custos. Em pacientes que apresentam identificação clínica do foco infeccioso, o tratamento deve ser ajustado considerando os patógenos mais comumente envolvidos nas infecções sítio-específicas.

A associação de terapia antifúngica empírica ao esquema de tratamento da NF é justificada pelo alto risco de infecções fúngicas em pacientes imunocomprometidos, dificuldade de diagnosticar precocemente as infecções, bem como pela elevada taxa de complicações associadas às IFIs (32, 184, 186). Recomenda-se adicionar antifúngico ao esquema de tratamento em pacientes que permanecem febris e com neutropenia grave por mais de 4 a 7 dias, a despeito do tratamento com antibacterianos de amplo espectro (9, 13-15). Anfotericina B deoxicolato tem sido extensivamente utilizada em pacientes com febre persistente, no entanto, está associada a altas taxas de nefrotoxicidade e reações

relacionadas à infusão. Formulações lipídicas da anfotericina mostram-se mais seguras e tão eficazes quanto anfotericina B sendo, portanto, geralmente recomendadas para terapia empírica, apesar de aumentarem substancialmente o custo dos tratamentos (13, 187, 188). Fluconazol tem sido utilizado em terapia empírica de pacientes que não o utilizam nos esquemas de profilaxia, porém tem sua utilização limitada pelo fato de não apresentar atividade contra fungos filamentosos. Itraconazol, voriconazol, posaconazol e caspofungina são estratégias eficazes e com cobertura para fungos que comumente acometem pacientes neutropênicos, podendo ser consideradas como alternativas para terapia antifúngica empírica (13).

Atualmente, o conceito de terapia antifúngica pré-emptiva tem sido amplamente discutido e considera alterações de imagens de tomografia do tórax e seios da face, de marcadores laboratoriais, ou ambos, como critérios para início do tratamento. Embora alguns estudos evidenciem o sucesso da estratégia na identificação precoce de infecções invasivas e na redução da utilização de terapia empírica na maioria dos pacientes neutropênicos com febre persistente, as evidências disponíveis são consideradas preliminares para suportar a implementação da terapia pré-emptiva na prática clínica (13).

O Protocolo Assistencial de Manejo da Neutropenia Febril desenvolvido em 2003 no HCPA recomenda que pacientes adultos classificados como baixo risco para complicações clínicas recebam preferencialmente tratamento oral com ciprofloxacino e amoxicilina/ clavulanato. Para pacientes de alto risco é recomendada monoterapia com cefepime e para pacientes de altíssimo risco, combinação de cefepime e amicacina. O protocolo permite ajustes na terapia antimicrobiana inicial de acordo com achados clínicos específicos e recomenda a associação de vancomicina em pacientes com suspeita de porta de entrada cutânea ou cateter com sinais de infecção. A primeira modificação do esquema de tratamento pode ser realizada em 5 dias, 72h ou 48h após o início do tratamento, de acordo a categoria de risco e fatores clínicos. Anfotericina B é considerada como possibilidade de segunda modificação empírica em pacientes não

responsivos (fonte: rede interna do HCPA, link Protocolos Assistenciais Gerenciados - acesso em setembro/2008). Estudo de avaliação da implantação do protocolo assistencial no HCPA verificou que as taxas de adesão às recomendações de terapia empírica inicial, momento para realização da primeira modificação empírica e tipo de modificação realizada nos episódios de NF identificados em 2004/2005 foram de 95,8%, 90,5% e 77,9%, respectivamente. Identificou-se tendência de menor mortalidade por qualquer causa nos grupos de pacientes que receberam tratamento de acordo com as recomendações do protocolo ($P=0,063$) (189).

3 JUSTIFICATIVA

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) é um hospital geral e de alta complexidade, dedicado ao ensino e à pesquisa aliados à prestação de assistência com qualidade. Estratégias institucionais têm sido utilizadas para assegurar a adoção das melhores práticas clínicas e otimizar a utilização dos recursos públicos. O Protocolo Assistencial de Manejo da Neutropenia Febril foi desenvolvido e implantado no HCPA em 2003 com o intuito de melhorar os cuidados e auxiliar na escolha de tratamentos mais seguros e eficazes. Apesar de ter-se observado uma mudança positiva nos desfechos clínicos de pacientes com neutropenia febril tratados de acordo com as recomendações propostas, a incidência de infecções permanece elevada, acarretando em aumento substancial dos custos e mortalidade. Após constatação de um surto de infecções fúngicas invasivas por *Aspergillus* spp em pacientes com neoplasias hematológicas tratados no HCPA, identificou-se a necessidade de adoção de medidas preventivas adicionais, principalmente em relação à redução da exposição de pacientes imunocomprometidos a fungos dispersos no ambiente hospitalar.

A Unidade de Ambiente Protegido (UAP) do HCPA foi inaugurada em 2007, e projetada de acordo com recomendações de *guidelines* internacionais. Além do controle rigoroso da qualidade do ar, medidas adicionais de controle de infecção foram adotadas, constituindo-se em uma estratégia preventiva multifacetada. Os estudos que evidenciam o efeito protetor da criação de unidades com ambiente protegido em relação à incidência de infecções por *Aspergillus* spp e mortalidade, em sua maioria, apresentam limitações metodológicas. Outrossim, foram realizados em países desenvolvidos, com características culturais, políticas e sócio-econômicas distintas.

Justifica-se assim a realização deste trabalho, pois permitirá avaliar o impacto da implantação da UAP na incidência de neutropenia febril, infecções fúngicas invasivas e mortalidade em pacientes neutropênicos atendidos no HCPA.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o impacto da implantação da unidade de ambiente protegido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.2.1 Primários

Comparar os grupos de pacientes neutropênicos internados no HCPA no período de janeiro a dezembro de 2006 e de pacientes internados na unidade de ambiente protegido do HCPA a partir de 2007 quanto a:

- incidência de neutropenia febril;
- mortalidade intra-hospitalar por qualquer causa em até 30 dias após o início da neutropenia;
- incidência de infecções fúngicas invasivas.

4.2.2 Secundários

Comparar os grupos de pacientes neutropênicos internados no HCPA no período de janeiro a dezembro de 2006 e de pacientes internados na unidade de ambiente protegido do HCPA a partir de 2007 quanto:

- incidência e padrão de sensibilidade dos microorganismos isolados em episódios de neutropenia febril;
- tempo de internação hospitalar;
- número e tempo de utilização de antibacterianos por paciente;
- consumo de antifúngicos;
- custos diretos com antifúngicos;
- mortalidade intra-hospitalar por qualquer causa.

5 REFERÊNCIAS

1. Watts RG. Neutropenia. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10 ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. p. 1862-88.
2. Bagby GC. Leukopenia and Leukocytosis. *Cecil Medicine*. 23 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 1252-64.
3. Naussef WM. Granulocytic Phagocytes. *Principles and Practices of Infectious Diseases*. 6 ed: Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 93-117.
4. Segal AW. How neutrophils kill microbes. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:197-223.
5. Schwartzberg LS. Neutropenia: etiology and pathogenesis. *Clin Cornerstone*. 2006;8 Suppl 5:S5-11.
6. Bhatt V, Saleem A. Review: Drug-induced neutropenia--pathophysiology, clinical features, and management. *Ann Clin Lab Sci*. 2004 Spring;34(2):131-7.
7. Young NS. Agranulocytosis. *JAMA*. 1994 Mar 23-30;271(12):935-8.
8. Chabner BA. *Chemotherapy of Neoplastic Diseases Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11 ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 1315-403.
9. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002 Mar 15;34(6):730-51.
10. Bodey GP. Unusual presentations of infection in neutropenic patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2000 Oct;16(2):93-5.
11. Rolston KV. Expanding the options for risk-based therapy in febrile neutropenia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1998 Jun;31(2):411-6.
12. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis*. 1997 Sep;25(3):551-73.
13. Segal B, Baden L, Brown A, et al. *Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections National Comprehensive Cancer Network*; 2008 [updated 2008; cited 2008]; Available from: www.nccn.org.

14. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, et al. Consensus: Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia. *Rev Chilena Infectol.* 2005;22 Suppl 2:S79-113.
15. Smiley S. Epidemiology and Management of Opportunistic Infections in Immunocompromised Patients with Cancer. *Abstr Hematol Oncol.* 2005;8(3):20-30.
16. Picazo JJ. Management of the febrile neutropenic patient. *Int J Antimicrob Agents.* 2005 Dec;26 Suppl 2:S120-2; discussion S33-40.
17. Offidani M, Corvatta L, Olivieri A, et al. Infectious complications after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation followed by G-CSF. *Bone Marrow Transplant.* 1999 Nov;24(10):1079-87.
18. Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, et al. Infections in the neutropenic patient--new views of an old problem. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2001:113-39.
19. Pauw BE. Infections in Patients with Hematologic Malignancies. *Principles and Practices of Infectious Diseases.* 6 ed: Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 3432-41.
20. Vose JM. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cecil Medicine.* 23 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 1328-32.
21. Leger CS. Hematopoietic stem cell transplantation: a primer for the primary care physician. *CMAJ.* 2004 May 11;170(10):1569-77.
22. Burik J-A. Infections in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Principles and Practices of Infectious Diseases.* 6 ed: Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 3486-517.
23. Kruger W, Russmann B, Kroger N, et al. Early infections in patients undergoing bone marrow or blood stem cell transplantation--a 7 year single centre investigation of 409 cases. *Bone Marrow Transplant.* 1999 Mar;23(6):589-97.
24. Gil L, Styczynski J, Komarnicki M. Infectious complication in 314 patients after high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: risk factors analysis and outcome. *Infection.* 2007 Dec;35(6):421-7.
25. Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VM, et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2007 Jun;39(12):775-81.
26. Celebi H, Akan H, Akcaglayan E, et al. Febrile neutropenia in allogeneic and autologous peripheral blood stem cell transplantation and conventional

- chemotherapy for malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2000 Jul;26(2):211-4.
27. Talbot GH, Cassileth PA, Paradiso L, et al. Oral enoxacin for infection prevention in adults with acute nonlymphocytic leukemia. The Enoxacin Prophylaxis Study Group. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993 Mar;37(3):474-82.
 28. Tjan-Heijnen VC, Postmus PE, Ardizzoni A, et al. Reduction of chemotherapy-induced febrile leucopenia by prophylactic use of ciprofloxacin and roxithromycin in small-cell lung cancer patients: an EORTC double-blind placebo-controlled phase III study. *Ann Oncol*. 2001 Oct;12(10):1359-68.
 29. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med*. 2005 Sep 8;353(10):988-98.
 30. Thomas X, Troncy J, Belhabri A, et al. Effectiveness of combined vancomycin and pefloxacin in gastrointestinal decontamination for preventing infections after chemotherapy-induced bone marrow aplasia. A randomized double-blind study. *Presse Med*. 2000;29:1745-51.
 31. Carlson JW, Fowler JM, Mitchell SK, et al. Chemoprophylaxis with ciprofloxacin in ovarian cancer patients receiving paclitaxel: a randomized trial. *Gynecol Oncol*. 1997 May;65(2):325-9.
 32. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 15;39 Suppl 1:S32-7.
 33. de Lalla F. Outpatient therapy for febrile neutropenia: clinical and economic implications. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(6):397-413.
 34. Viscoli C, Castagnola. Prophylaxis and Empirical Therapy for Infection in Cancer Patients. *Principles and Practices of Infectious Diseases*. 6 ed: Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 3442-62.
 35. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 1;40 Suppl 4:S240-5.
 36. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 Nov;30 Suppl 1:S51-9.
 37. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep*. 2000 Oct;49(RR-10):1-125, CE1-7.

38. Kernan NA, Bartsch G, Ash RC, et al. Analysis of 462 transplantations from unrelated donors facilitated by the National Marrow Donor Program. *N Engl J Med*. 1993 Mar 4;328(9):593-602.
39. Bacigalupo A, Sormani MP, Lamparelli T, et al. Reducing transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2004 Oct;89(10):1238-47.
40. Weycker D, Malin J, Edelsberg J, et al. Cost of neutropenic complications of chemotherapy. *Ann Oncol*. 2008 Mar;19(3):454-60.
41. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006 May 15;106(10):2258-66.
42. Donnelly JP. *Infections in the Immunocompromised Host: General Principles. Principles and Practices of Infectious Diseases*. 6 ed: Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 3421-32.
43. Gaytan-Martinez J, Mateos-Garcia E, Sanchez-Cortes E, et al. Microbiological findings in febrile neutropenia. *Arch Med Res*. 2000 Jul-Aug;31(4):388-92.
44. From the Immunocompromised Host Society. The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. Report of a consensus panel. *J Infect Dis*. 1990 Mar;161(3):397-401.
45. Reich G, Mapara MY, Reichardt P, et al. Infectious complications after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: comparison between patients with lymphoma or multiple myeloma and patients with solid tumors. *Bone Marrow Transplant*. 2001 Mar;27(5):525-9.
46. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 15;39 Suppl 1:S25-31.
47. Wolf HH, Leithauser M, Maschmeyer G, et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology : Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2008 Jul 16.
48. Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Mar;61(3):721-8.

49. Link H, Bohme A, Cornely OA, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol*. 2003 Oct;82 Suppl 2:S105-17.
50. Rolston KV. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 1;40 Suppl 4:S246-52.
51. Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I, et al. Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2003 Oct 15;37(8):1144-5.
52. Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Curr Opin Infect Dis*. 2002 Aug;15(4):377-82.
53. Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, et al. Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. *Clin Infect Dis*. 2003 Jan 15;36(2):149-58.
54. Safdar A, Rodriguez GH, Balakrishnan M, et al. Changing trends in etiology of bacteremia in patients with cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006 Aug;25(8):522-6.
55. De Bock R, Cometta A, Kern W, et al. Incidence of Single Agent Gram-Negative Bacteremias (SAGNB) in Neutropenic Cancer Patients (NCP) in EORTC-IATG Trials of Empirical Therapy for Febrile Neutropenia. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2001 2001 Dec 16-19; Chicago. 2001. p. abstract no. L-773.
56. Paul M, Gafter-Gvili A, Leibovici L, et al. The epidemiology of bacteremia with febrile neutropenia: experience from a single center, 1988-2004. *Isr Med Assoc J*. 2007 Jun;9(6):424-9.
57. Wisplinghoff H, Cornely OA, Moser S, et al. Outcomes of nosocomial bloodstream infections in adult neutropenic patients: a prospective cohort and matched case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003 Dec;24(12):905-11.
58. Shenep JL. Viridans-group streptococcal infections in immunocompromised hosts. *Int J Antimicrob Agents*. 2000 Mar;14(2):129-35.
59. Sandherr M, Einsele H, Hebart H, et al. Antiviral prophylaxis in patients with haematological malignancies and solid tumours: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Oncol*. 2006 Jul;17(7):1051-9.

60. Nucci M, Miolino. Infecções em transplante de medula óssea. *Medicina, Ribeirão Preto*. jul/set 2000(33):278-93.
61. Wade JC. Viral infections in patients with hematological malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:368-74.
62. Junghanss C, Boeckh M, Carter RA, et al. Incidence and outcome of cytomegalovirus infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation, a matched control study. *Blood*. 2002 Mar 15;99(6):1978-85.
63. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006 Aug;91(8):1068-75.
64. Maertens J, Vrebois M, Boogaerts M. Assessing risk factors for systemic fungal infections. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2001 Mar;10(1):56-62.
65. Post MJ, Lass-Floerl C, Gastl G, et al. Invasive fungal infections in allogeneic and autologous stem cell transplant recipients: a single-center study of 166 transplanted patients. *Transpl Infect Dis*. 2007 Sep;9(3):189-95.
66. Jantunen E, Ruutu P, Niskanen L, et al. Incidence and risk factors for invasive fungal infections in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 1997 Apr;19(8):801-8.
67. Fukuda T, Boeckh M, Carter RA, et al. Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. *Blood*. 2003 Aug 1;102(3):827-33.
68. Martino R, Subira M, Rovira M, et al. Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: incidence and risk factors in 395 patients. *Br J Haematol*. 2002 Feb;116(2):475-82.
69. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis*. 2002 Jan 1;34(1):7-14.
70. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008 Jun 15;46(12):1813-21.

71. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica*. 2006 Jul;91(7):986-9.
72. Montesinos J, Sola C, Maroto P, et al. Fungal infections in patients with solid tumors treated with high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001 Aug;20(8):569-72.
73. Jantunen E, Salonen J, Juvonen E, et al. Invasive fungal infections in autologous stem cell transplant recipients: a nation-wide study of 1188 transplanted patients. *Eur J Haematol*. 2004 Sep;73(3):174-8.
74. Auner HW, Sill H, Mulabecirovic A, et al. Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation: comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2002 Jul;81(7):374-7.
75. Einsele H, Bertz H, Beyer J, et al. Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and interventional therapy strategies--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2003 Oct;82 Suppl 2:S175-85.
76. Martino R, Subira M. Invasive fungal infections in hematology: new trends. *Ann Hematol*. 2002 May;81(5):233-43.
77. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis*. 2001 Dec 15;33(12):1959-67.
78. Kusne S, Krystofiak S. Infection control issues after bone marrow transplantation. *Curr Opin Infect Dis*. 2001 Aug;14(4):427-31.
79. Marr KA. The changing spectrum of candidemia in oncology patients: therapeutic implications. *Curr Opin Infect Dis*. 2000 Dec;13(6):615-20.
80. Nucci M, Colombo AL. Candidemia due to *Candida tropicalis*: clinical, epidemiologic, and microbiologic characteristics of 188 episodes occurring in tertiary care hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007 May;58(1):77-82.
81. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol*. 2006 Aug;44(8):2816-23.
82. Velasco E, Bigni R. A prospective cohort study evaluating the prognostic impact of clinical characteristics and comorbid conditions of hospitalized adult and pediatric cancer patients with candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008 Jun 12.

83. Pasqualotto AC, Rosa DD, Medeiros LR, et al. Candidaemia and cancer: patients are not all the same. *BMC Infect Dis.* 2006;6:50.
84. Vonberg RP, Gastmeier P. Nosocomial aspergillosis in outbreak settings. *J Hosp Infect.* 2006 Jul;63(3):246-54.
85. Bhatti Z, Shaukat A, Almyroudis NG, et al. Review of epidemiology, diagnosis, and treatment of invasive mould infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mycopathologia.* 2006 Jul;162(1):1-15.
86. Jantunen E, Nihtinen A, Anttila VJ. Changing landscape of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2008 Jun;10(3):156-61.
87. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, et al. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep.* 2004 Mar 26;53(RR-3):1-36.
88. Alberti C, Bouakline A, Ribaud P, et al. Relationship between environmental fungal contamination and the incidence of invasive aspergillosis in haematology patients. *J Hosp Infect.* 2001 Jul;48(3):198-206.
89. Hajjeh RA, Warnock DW. Counterpoint: invasive aspergillosis and the environment--rethinking our approach to prevention. *Clin Infect Dis.* 2001 Nov 1;33(9):1549-52.
90. Perdelli F, Sartini M, Spagnolo AM, et al. A problem of hospital hygiene: the presence of aspergilli in hospital wards with different air-conditioning features. *Am J Infect Control.* 2006 Jun;34(5):264-8.
91. Humphreys H. Positive-pressure isolation and the prevention of invasive aspergillosis. What is the evidence? *J Hosp Infect.* 2004 Feb;56(2):93-100; quiz 63.
92. Pini G, Faggi E, Donato R, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients and the influence of hospital renovation. *Mycoses.* 2008 Mar;51(2):117-22.
93. Marr KA, Carter RA, Crippa F, et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002 Apr 1;34(7):909-17.
94. Mihu CN, King E, Yossepovitch O, et al. Risk factors and attributable mortality of late aspergillosis after T-cell depleted hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2008 Jun;10(3):162-7.

95. Pegues CF, Daar ES, Murthy AR. The epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis at a large teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001 Jun;22(6):370-4.
96. Upton A, Kirby KA, Carpenter P, et al. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis*. 2007 Feb 15;44(4):531-40.
97. Osorio JJ, Roman AR, Torre-Cisneros J. Spectrum and risk factors of invasive fungal infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007 Aug-Sep;25(7):467-76.
98. Chambers HF. *General Principles of Antimicrobial Therapy*. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11 ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 1095-110.
99. Fuchs FD. *Princípios Gerais do Uso de Antimicrobianos Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 342-59.
100. Shlaes DM, Gerding DN, John JF, Jr., et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1997 Apr;18(4):275-91.
101. Opal SM, Medeiros AA. *Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance in Bacteria*. *Principles and Practices of Infectious Diseases*. 6 ed: Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 253-69.
102. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Infect Control*. 2006 Jun;34(5 Suppl 1):S3-10; discussion S64-73.
103. Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis*. 2003 Jan 15;36(Suppl 1):S11-23.
104. Howard DH, Scott RD, 2nd, Packard R, et al. The global impact of drug resistance. *Clin Infect Dis*. 2003 Jan 15;36(Suppl 1):S4-10.
105. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis*. 2006 Jan 15;42 Suppl 2:S82-9.
106. Boyce JM, Pittet D. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2002 Oct 25;51(RR-16):1-45, quiz CE1-4.

107. Collin BA, Leather HL, Wingard JR, et al. Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. *Clin Infect Dis*. 2001 Oct 1;33(7):947-53.
108. Diekema DJ, Coffman SL, Marshall SA, et al. Comparison of activities of broad-spectrum beta-lactam compounds against 1,128 gram-positive cocci recently isolated in cancer treatment centers. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999 Apr;43(4):940-3.
109. Kirby JT, Fritsche TR, Jones RN. Influence of patient age on the frequency of occurrence and antimicrobial resistance patterns of isolates from hematology/oncology patients: report from the Chemotherapy Alliance for Neutropenics and the Control of Emerging Resistance Program (North America). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006 Sep;56(1):75-82.
110. Velasco E, Byington R, Martins CS, et al. Bloodstream infection surveillance in a cancer centre: a prospective look at clinical microbiology aspects. *Clin Microbiol Infect*. 2004 Jun;10(6):542-9.
111. Morris PG, Hassan T, McNamara M, et al. Emergence of MRSA in positive blood cultures from patients with febrile neutropenia—a cause for concern. *Support Care Cancer*. 2008 Sep;16(9):1085-8.
112. Irfan S, Idrees F, Mehraj V, et al. Emergence of Carbapenem resistant Gram negative and vancomycin resistant Gram positive organisms in bacteremic isolates of febrile neutropenic patients: a descriptive study. *BMC Infect Dis*. 2008;8:80.
113. Kern WV, Klose K, Jellen-Ritter AS, et al. Fluoroquinolone resistance of *Escherichia coli* at a cancer center: epidemiologic evolution and effects of discontinuing prophylactic fluoroquinolone use in neutropenic patients with leukemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005 Feb;24(2):111-8.
114. Nucci M, Colombo AL. Emergence of resistant *Candida* in neutropenic patients. *Braz J Infect Dis*. 2002 Jun;6(3):124-8.
115. Safdar A, Chaturvedi V, Cross EW, et al. Prospective study of *Candida* species in patients at a comprehensive cancer center. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001 Jul;45(7):2129-33.
116. Chamilos G, Kontoyiannis DP. Update on antifungal drug resistance mechanisms of *Aspergillus fumigatus*. *Drug Resist Updat*. 2005 Dec;8(6):344-58.
117. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, et al. Antifungal activities of posaconazole, ravuconazole, and voriconazole compared to those of itraconazole and amphotericin B against 239 clinical isolates of *Aspergillus* spp. and other filamentous fungi: report from SENTRY Antimicrobial

- Surveillance Program, 2000. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Apr;46(4):1032-7.
118. Paesmans M. Risk factors assessment in febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents.* 2000 Oct;16(2):107-11.
 119. Talcott JA, Whalen A, Clark J, et al. Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: a pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. *J Clin Oncol.* 1994 Jan;12(1):107-14.
 120. Rolston KV. Risk assessment and risk-based therapy in febrile neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1998 Jul;17(7):461-3.
 121. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, et al. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med.* 1988 Dec;148(12):2561-8.
 122. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, et al. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol.* 1992 Feb;10(2):316-22.
 123. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000 Aug;18(16):3038-51.
 124. Cherif H, Johansson E, Björkholm M, et al. The feasibility of early hospital discharge with oral antimicrobial therapy in low risk patients with febrile neutropenia following chemotherapy for hematologic malignancies. *Haematologica.* 2006;91(2):215-22.
 125. Innes H, Lim SL, Hall A, et al. Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety in routine clinical practice. *Support Care Cancer.* 2008;16(5):485-91.
 126. Uys A, Rapoport BL, Anderson R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Support Care Cancer.* 2004;12(8):555-60.
 127. Viana LS, Serufo JC, Rocha MOC, et al. Performance of a modified MASCC index score for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer.* 2008;16(7):841-6.
 128. Schulster L, Chinn RY. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep.* 2003 Jun 6;52(RR-10):1-42.

129. Curtis LT. Prevention of hospital-acquired infections: review of non-pharmacological interventions. *J Hosp Infect.* 2008 Jul;69(3):204-19.
130. Aboelela SW, Stone PW, Larson EL. Effectiveness of bundled behavioural interventions to control healthcare-associated infections: a systematic review of the literature. *J Hosp Infect.* 2007 Jun;66(2):101-8.
131. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control.* 2007 Dec;35(10 Suppl 2):S65-164.
132. Machado ARL. Fluoroquinolonas. *Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional.* 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 382-91.
133. Imran H, Tleyjeh IM, Arndt CA, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in patients with neutropenia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008 Jan;27(1):53-63.
134. Wannmacher L. Sulfas, trimetropima-sulfametoxazol e anti-sépticos urinários. *Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional.* 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 392-9.
135. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 1998 Mar;16(3):1179-87.
136. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy (Cochrane Review). *The Cochrane Library: Oxford: Update Software; 2008.*
137. Kruger WH, Bohlius J, Cornely OA, et al. Antimicrobial prophylaxis in allogeneic bone marrow transplantation. Guidelines of the infectious diseases working party (AGIHO) of the german society of haematology and oncology. *Ann Oncol.* 2005 Aug;16(8):1381-90.
138. Erard V, Wald A, Corey L, et al. Use of long-term suppressive acyclovir after hematopoietic stem-cell transplantation: impact on herpes simplex virus (HSV) disease and drug-resistant HSV disease. *J Infect Dis.* 2007 Jul 15;196(2):266-70.
139. Boeckh M, Kim HW, Flowers ME, et al. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation--a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood.* 2006 Mar 1;107(5):1800-5.
140. Erard V, Guthrie KA, Varley C, et al. One-year acyclovir prophylaxis for preventing varicella-zoster virus disease after hematopoietic cell

- transplantation: no evidence of rebound varicella-zoster virus disease after drug discontinuation. *Blood*. 2007 Oct 15;110(8):3071-7.
141. Prentice HG, Kho P. Clinical strategies for the management of cytomegalovirus infection and disease in allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant*. 1997 Jan;19(2):135-42.
 142. Meijer E, Boland GJ, Verdonck LF. Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem cell transplants. *Clin Microbiol Rev*. 2003 Oct;16(4):647-57.
 143. Goodrich JM, Mori M, Gleaves CA, et al. Early treatment with ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1991 Dec 5;325(23):1601-7.
 144. Reusser P, Einsele H, Lee J, et al. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2002 Feb 15;99(4):1159-64.
 145. Einsele H, Reusser P, Bornhauser M, et al. Oral valganciclovir leads to higher exposure to ganciclovir than intravenous ganciclovir in patients following allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2006 Apr 1;107(7):3002-8.
 146. Glasmacher A, Prentice AG. Evidence-based review of antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Sep;56 Suppl 1:i23-i32.
 147. Maertens J. Evaluating prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. *Eur J Haematol*. 2007 Apr;78(4):275-82.
 148. Slavin MA, Heath CH, Thursky KA, et al. Antifungal prophylaxis in adult stem cell transplantation and haematological malignancy. *Intern Med J*. 2008 Jun;38(6b):468-76.
 149. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 1;25(34):5471-89.
 150. Pittet D. Improving compliance with hand hygiene in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000 Jun;21(6):381-6.
 151. WHO Guidelines on hand hygiene in health care (Advanced Draft): A Summary. Geneva; 2005 [updated 2005; cited 20/10/2008]; Available from: http://www.who.int/patientsafety/events/05/HH_en.pdf.

152. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme. Lancet.* 2000 Oct 14;356(9238):1307-12.
153. Trick WE, Vernon MO, Welbel SF, et al. Multicenter intervention program to increase adherence to hand hygiene recommendations and glove use and to reduce the incidence of antimicrobial resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007 Jan;28(1):42-9.
154. Lai KK, Fontecchio S, Melvin Z, et al. Impact of alcohol-based, waterless hand antiseptic on the incidence of infection and colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006 Oct;27(10):1018-24.
155. Pittet D, Mourouga P, Perneger TV. Compliance with handwashing in a teaching hospital. *Infection Control Program. Ann Intern Med.* 1999 Jan 19;130(2):126-30.
156. Larson EL, Quiros D, Lin SX. Dissemination of the CDC's Hand Hygiene Guideline and impact on infection rates. *Am J Infect Control.* 2007 Dec;35(10):666-75.
157. Institute for Healthcare Improvement (IHI). How-to Guide: Improving Hand Hygiene. A Guide for Improving Practices among Health Care Workers. United States; 2006 [updated 2006; cited 10/11/2008]; Available from: <http://www.ihl.org/IHI/Topics/CriticalCare/IntensiveCare/Tools/HowtoGuideImprovingHandHygiene.htm>.
158. Buckner CD, Clift RA, Sanders JE, et al. Protective environment for marrow transplant recipients: a prospective study. *Ann Intern Med.* 1978 Dec;89(6):893-901.
159. Levine AS, Siegel SE, Schreiber AD, et al. Protected environments and prophylactic antibiotics. A prospective controlled study of their utility in the therapy of acute leukemia. *N Engl J Med.* 1973 Mar 8;288(10):477-83.
160. Fenelon LE. Protective isolation: who needs it? *J Hosp Infect.* 1995 Jun;30 Suppl:218-22.
161. Aboelela SW, Saiman L, Stone P, et al. Effectiveness of barrier precautions and surveillance cultures to control transmission of multidrug-resistant organisms: a systematic review of the literature. *Am J Infect Control.* 2006 Oct;34(8):484-94.
162. Leung M, Chan AH. Control and management of hospital indoor air quality. *Med Sci Monit.* 2006 Mar;12(3):SR17-23.

163. Benet T, Nicolle MC, Thiebaut A, et al. Reduction of invasive aspergillosis incidence among immunocompromised patients after control of environmental exposure. *Clin Infect Dis*. 2007 Sep 15;45(6):682-6.
164. Thio CL, Smith D, Merz WG, et al. Refinements of environmental assessment during an outbreak investigation of invasive aspergillosis in a leukemia and bone marrow transplant unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000 Jan;21(1):18-23.
165. Sherertz RJ, Belani A, Kramer BS, et al. Impact of air filtration on nosocomial *Aspergillus* infections. Unique risk of bone marrow transplant recipients. *Am J Med*. 1987 Oct;83(4):709-18.
166. Loo VG, Bertrand C, Dixon C, et al. Control of construction-associated nosocomial aspergillosis in an antiquated hematology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996 Jun;17(6):360-4.
167. Araujo R, Carneiro A, Costa-Oliveira S, et al. Fungal infections after haematology unit renovation: evidence of clinical, environmental and economical impact. *Eur J Haematol*. 2008 May;80(5):436-43.
168. Hahn T, Cummings KM, Michalek AM, et al. Efficacy of high-efficiency particulate air filtration in preventing aspergillosis in immunocompromised patients with hematologic malignancies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002 Sep;23(9):525-31.
169. Oren I, Haddad N, Finkelstein R, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients during hospital construction: before and after chemoprophylaxis and institution of HEPA filters. *Am J Hematol*. 2001 Apr;66(4):257-62.
170. Withington S, Chambers ST, Beard ME, et al. Invasive aspergillosis in severely neutropenic patients over 18 years: impact of intranasal amphotericin B and HEPA filtration. *J Hosp Infect*. 1998 Jan;38(1):11-8.
171. Eckmanns T, Ruden H, Gastmeier P. The influence of high-efficiency particulate air filtration on mortality and fungal infection among highly immunosuppressed patients: a systematic review. *J Infect Dis*. 2006 May 15;193(10):1408-18.
172. Schlesinger A, Paul M, Gafter-Gvili A, et al. Infection-control interventions for cancer patients after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2008 Dec 16.
173. Beyer J, Schwartz S, Heinemann V, et al. Strategies in prevention of invasive pulmonary aspergillosis in immunosuppressed or neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994 May;38(5):911-7.

174. Raad I, Hanna H, Osting C, et al. Masking of neutropenic patients on transport from hospital rooms is associated with a decrease in nosocomial aspergillosis during construction. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002 Jan;23(1):41-3.
175. Etchebehere A, Servilieri KM, Regazzi RD, et al. A metrologia participa do controle de infecções hospitalares cuidando da qualidade do ar. METROSAÚDE 2005 - Simpósio de Metrologia na Área da Saúde, São Paulo, Brasil. 2005 09 e 10 de novembro de 2005.
176. BRASIL. Anvisa. Diário Oficial da União. Resolução Nº 9, de 16 de Janeiro de 2003. Brasília, 2003.
177. BRASIL. Anvisa. Diário Oficial da União. Resolução RDC nº 50, de 21 de fevereiro de 2002. Brasília, 2002.
178. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Nota técnica: Ações de Engenharia em Saúde Pública para o Atendimento de Casos de Síndrome Respiratório Aguda Grave – SRAG. [cited 2008 dec 22]; Available from: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/arq/nota_tecnica_funasa_svs.pdf.
179. Pannuti CS, Grinbaum RS. An overview of nosocomial infection control in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1995 Mar;16(3):170-4.
180. Wey SB. Infection control in a country with annual inflation of 3,600%. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1995 Mar;16(3):175-8.
181. Young LS. Approach to Fever and Suspected Infection in the Compromised Host. *Cecil Medicine.* 23 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.
182. Sepkowitz KA. Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2005 Apr 1;40 Suppl 4:S253-6.
183. Glasmacher A, von Lilienfeld-Toal M. An evidence based review of the available antibiotic treatment options for neutropaenic patients and a recommendation for treatment guidelines. *Int J Infect Dis.* 2006;10(S2):S9-S16.
184. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer.* 2005 Mar 15;103(6):1103-13.
185. Viscoli C. Management of infection in cancer patients. studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG). *Eur J Cancer.* 2002 Mar;38 Suppl 4:S82-7.
186. Segal BH, Almyroudis NG, Battiwalla M, et al. Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum

- antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin Infect Dis*. 2007 Feb 1;44(3):402-9.
187. Bal AM, Gould IM. Empirical antimicrobial treatment for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 May;29(5):501-9.
188. Klastersky J. Empirical antifungal therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2004 Feb;23(2):105-12.
189. Zuckermann J, Moreira LB, Stoll P, et al. Compliance with a critical pathway for the management of febrile neutropenia and impact on clinical outcomes. *Ann Hematol*. 2008 Feb;87(2):139-45.

6 ARTIGOS

6.1 Successful reduction in febrile neutropenia incidence and mortality after protective environment implementation: a quasi-experimental study.

Stoll P¹, Cola CMM², Splitt BI², Silla L³, Moreira LB⁴

¹ Post-Graduate Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

² Student at College of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

³ Hematology and Bone Marrow Transplantation Service on Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

⁴ Post-Graduate Program in Medical Sciences - School of Medicine and Department of Pharmacology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

Pharmacy and Therapeutics Committee on Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

Corresponding author:

Paula Stoll

Avenida Jerônimo de Ornellas, 421/306 – Santana

CEP: 90040-341

Porto Alegre – RS, Brazil

Tel: + 55 51 3219 6594

Fax: + 55 51 2101 7695

E-mail: paulastoll@hotmail.com

Financial support: Research Incentive Fund (FIPE) of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

Abstract

Background: Simultaneous multiple infection control interventions and strategies, including protective environment implementation, often offer the best opportunity to reduce infections, mortality and costs. Information is lacking about the impact of these strategies in neutropenic patients in developing countries.

Objective: To assess the impact of protective environment (PE) implementation on febrile neutropenia (FN) incidence and mortality in a general, tertiary teaching hospital in Southern Brazil.

Methods: We conducted a quasi-experimental study to evaluate an institutional intervention in a hospital ward for neutropenic patients that consisted in renovation of the ward and measures involving air-quality technologies installation, including high efficiency particulate air (HEPA) filters. Simultaneously, infection control routines were implemented. Neutropenic patients admitted to any other hospital ward prior to the renovation were included in the historical control group. FN incidence was defined by the occurrence of fever at least 72h after admission. Identified pathogens, resistance pattern and overall and 30-day mortality were evaluated.

Results: A total of 190 and 181 neutropenic episodes were included in intervention and control groups, respectively. FN incidence was reduced in the PE group (74.7% vs. 86.7%; $P=0.003$), even after adjustment for potential confounders (HR=0.74; 95% CI 0.58-0.93; $P=0.009$). We observed a trend for lower rate of polymicrobial infections in the intervention group. Among all pathogens identified, gram negative were more frequent in PE (55.9% vs. 46.0%; $P=0.18$), gram positive were similar and fungi were more commonly identified in the control group ($P=0.04$). *Escherichia coli* was the most frequent gram negative bacteria in both groups, with higher rates in PE (31.2% vs. 15.0%; $P=0.02$). Mortality rates decreased in the intervention group (8.4% vs. 21.0%; $P=0.001$) as well as 30-day mortality after beginning of the neutropenia (6.3% vs. 16.6%; $P=0.002$). After adjusting for risk categories, the PE reduced the risk of 30-day mortality by 55% (HR=0.45; 95% CI 0.23-0.87; $P=0.02$).

Conclusion: This study confirms the successful reduction in febrile neutropenia incidence and mortality after simultaneous adoption of preventive measures, including protective environment implementation, and infection control routines.

Keywords: neutropenia; infection; mortality; infection control; protective environment; HEPA filters.

Introduction

Infectious complications are associated with morbidity and mortality in neutropenic patients. The incidence of febrile neutropenia (FN) ranges from 10% to 50% in patients with solid tumors and is higher than 80% in hematologic malignancies (1), reaching approximately 90% in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) (2). The death rate associated with febrile neutropenia is decreasing but is still a concern (2, 3).

A variety of factors contributes to the occurrence of infection in neutropenic patients. Although the severity and duration of neutropenia are major risk factors, other immunological deficiencies, specific treatments, mucositis, catheter use and pathogens environment exposition are determinants in developing infectious complications (4). Considering the multi-factorial nature of infectious development, several effective practices should be used in combination in order to have greater impact on infections rates (5). Preventive measures range from simple interventions (such as proper hand hygiene (6, 7), provision of low-bacterial or sterile food, adequate surface cleaning, and housing patients in separate rooms (8)) to complicated engineering measures involving ventilation and air-quality technologies that aim to minimize the risk of acquiring environmental fungal infections (9, 10). Simultaneous multiple infection control interventions and strategies often offer the best opportunity to reduce infections, mortality and costs (8).

Several organizations like the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) and the Center for Disease Control and Prevention (CDC) developed guidelines to provide infection control recommendations for hospitals, including a set of prevention measures termed protective environment (PE), directed to HSCT patients (10, 11). The concept of PE include standard and transmission-based precautions, and environmental control (10). Meta-analysis (12) evaluating strategies of infection control showed that those including air quality control combined with wither barrier isolation or endogenous flora suppression by prophylactic antibiotics, reduced the risk of death at 30 days, 100 days and 3 years in hematological cancer patients with high risk for infection. In the analyses of secondary outcomes, the protective isolation significantly reduced the occurrence of any clinically and/or microbiologically documented infection.

The implementation of PE is associated with substantial costs to the health-care system (13) but may result in clinical, environmental and economical improvements (14).

Information is lacking about the impact of these strategies in developing countries. The objective of our investigation was to assess the impact of protective environment implementation on febrile neutropenia incidence and mortality in a general, tertiary teaching hospital in Southern Brazil.

Methods

We conducted a quasi-experimental study to evaluate an institutional intervention in a hospital ward that consisted in renovation and measures involving ventilation and air-quality technologies installation, including high efficiency particulate air (HEPA) filters. The renovation started on December 2005, and the ward has been available for patient admission since May 21, 2007. During the renovation the ward was separated from the other hospital wards by physical barriers to prevent dust dissemination. The PE ward admits high risk neutropenic patients, submitted to high dose chemotherapy or HSCT.

The air entering the PE ward passes through a set of filters that remove particles $\geq 0.3 \mu\text{m}$ in diameter with 99.97% efficiency, adjusted to 34 air exchanges per hour. Air pressures, air-supply ducts and filters are weekly checked. The ward comprises 25 beds allocated in 15 rooms, each one equipped with HEPA filters and hand hygiene facilities. The air pressure within each room is maintained positive with in comparison to the hallway. To maximize appropriate pressure relationships and HEPA filtration, the doors to individual rooms are kept closed at all times. The ward has restricted access to visitors. Additional protective conditions were added to the new unit like the presence of a monitored anteroom with hand hygiene facilities, closed by a double door to maintain positive pressure in the ward and to prevent the access of non-authorized people. Extensive hand disinfection is part of the staff routine and was introduced through educational sessions. Allogeneic HSCT patients remain alone in a room and neutropenic patients that require going outside the unit for diagnostic procedures are required to wear N95 masks.

All neutropenic patients (leukocyte counts up to $1.000/\text{mm}^3$ or absolute neutrophil counts (ANC) up to $500/\text{mm}^3$) admitted on PE from May 2007 until September 2008 were identified in the institution's patient record system and were included in the intervention group. Neutropenic patients admitted to any hospital ward from January to December 2006 were identified in the institution's patient record system and were included in the

historical control group. Patients had their clinical records reviewed until discharge or death. Only the first neutropenic episode of each hospital admission was considered. Subsequent admissions of the same patient were included as separate episodes. Exclusion criteria were age less than 18 years, human immunodeficiency virus positivity, neutropenic episodes secondary to infection and presence of febrile neutropenia at the time of admission.

Data regarding the underlying disease, treatment, cause of neutropenia, length and severity of neutropenic episodes, presence or absence of central venous catheter (CVC), antimicrobial prophylaxis use until fever, corticosteroid use, fever, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score (15), origin of fever, site of infection, isolated microorganism(s) during FN period, antibiotic susceptibility of the isolated microorganism(s), antibiotics use, length of hospital stay, and mortality were recorded for all included patients.

Severe neutropenia was defined by ANC up to $100/\text{mm}^3$. Neutropenia recovery was defined as the first day on which leukocyte counts and ANC exceeded $1.000/\text{mm}^3$ and $500/\text{mm}^3$, respectively, for 2 consecutive days. Fever episodes in neutropenic patients were defined if the physician considered fever enough to prescribe systemic antibiotics and FN incidence was defined by the occurrence of fever at least 72h after admission. Each febrile episode was categorized as due to either: microbiologically documented infection (MDI) when an organism was isolated on cultures during neutropenic period; clinically documented infection (CDI) when the physician identified signs or symptoms of infection with an identifiable site of infection without isolation of an organism; and fever of unknown origin (FUO) when no site was identified and microbiological evaluation failed to yield any pathogen (16). Common skin isolates, including coagulase-negative staphylococci (CoNS), coryneforms and *Bacillus* species, were considered significant only if they had been isolated from two or more consecutive blood cultures. All microorganisms were identified at the microbiological laboratory by standard reference methods. Susceptibility testing was assessed by disk diffusion (Kirby Bauer) and interpreted according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (17).

Pathogens with intermediate susceptibility were considered as resistant. To calculate the resistance rates, duplicate isolates of each species identified in the same day in different specimens were included; if identified in the same specimen, they were included only if they presented a different resistant pattern. In order to identify possible differences in risk

characteristics between groups, patients were classified in four risk categories: present autologous HSTC; present allogeneic HSCT; acute myeloid leukemia (AML); other diseases.

The primary end points of the study were the incidence of febrile neutropenia and in-hospital all-cause mortality occurred until 30 days since the beginning of the neutropenia. Secondary endpoints were rate of pathogens isolation, antibiotic susceptibility of the isolated microorganisms, frequency and duration of antibiotics use, length of hospital stay, and in-hospital all-cause mortality. The study was approved by the Institution's Review and Ethics Committee.

Sample size determinations were based on the assumption that in the control group 70% of neutropenic patients develop fever. A sample size of 200 neutropenic episodes in each group was estimated to detect a difference of 20% or more in the febrile neutropenia rates in the intervention group with a 0.80 probability at an alpha level of 0.05 in a two-tailed test. This sample size would allow the detection of a difference of 50% or more in mortality rates with an approximately 0.60 probability at an alpha level of 0.05, considering that in the control group the incidence would be around 14%, rate observed in a previous study conducted in our institution (3). Data were analyzed with Statistical Package for the Social Sciences 16.0 and a level of significance of 0.05 was considered. Chi-square or exact tests (Fisher's or Monte Carlo's exact tests) were used in the comparison of categorical variables, and Student's t test or Mann-Whitney U was applied to compare continuous variables. Cumulative incidence of febrile neutropenia and death were determined by Kaplan-Meier method. Adjusted hazard ratios (HR) were computed in a Cox regression model including potential confounding factors with $P < 0.20$ in univariate analysis. Covariates were retained or removed from the final model according to their statistical significances and how well the model fitted.

Results

We studied 190 neutropenic episodes (128 patients) in the PE and 181 episodes in the control group (124 patients). Most patients were admitted only once (71.9% in intervention and 78.2% in control group). Characteristics of the studied sample are shown in Table 1. Statistically significant differences between groups were underlying disease and antiviral

prophylaxis use before febrile neutropenic episode. The rates of acute lymphoid leukemia (ALL), non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and solid tumors were significantly lower and multiple myeloma (MM) was higher in the intervention group.

Fever occurred in 142 episodes of neutropenia (74.7%) in the PE group and 157 episodes (86.7%) in the control group, with crude relative risk (RR) of 0.86 (95% CI 0.78-0.95; $P=0.003$). Kaplan-Meier survival function showed lower cumulative incidence of FN in the intervention group (log-rank test $P=0.045$), as demonstrated in Fig. 1. Adjusting for length of neutropenia, risk category, antibacterial prophylaxis and CVC use, the PE was associated with 26% risk reduction of FN (HR=0.74; 95% CI 0.58-0.93; $P=0.009$).

Mortality rate decreased in PE compared to control group (8.4% vs. 21.0%; $P=0.001$) as well as rates of 30-day mortality after beginning of the neutropenia (6.3% vs. 16.6%; $P=0.002$) with crude RR=0.40 (95% CI 0.23-0.69) and RR=0.38 (95% CI 0.20-0.72) respectively. Considering the 142 and 157 FN episodes in each group, 35.9% and 33.1% ($P=0.61$) were classified as high risk for serious clinical complications according to MASCC score. Survival probability (Fig. 2) was lower in control group (log-rank test $P=0.003$). Adjusting for risk categories, the PE was associated with 55% reduction in the risk of 30-day mortality (HR=0.45; 95% CI 0.23-0.87; $P=0.02$).

Table 2 presents the characteristics of FN episodes. Less than one half of episodes were MDI. There was a trend for lower rate of polymicrobial infections in the PE group (17.2% vs. 30.5%; $P=0.06$). Considering the monomicrobial infections, the incidence of gram positive, gram negative and fungi did not differ. Among all pathogens (Tab.3), gram negative bacteria were more frequent in PE group but without statistical significance (55.9% vs 46.0%; $P=0.18$), gram positive were similar, but fungi were more commonly identified in the control group ($P=0.04$). *Escherichia coli* was the most frequent pathogen in PE group (31.2%) and more frequent than in controls (15.0%; $P=0.02$) (Tab.3).

Considering the microbiological isolates identified in all specimens, 5/7 (71.4%) of *Staphylococcus aureus* and 14/20 (70.0%) of CoNS were oxacillin resistant, and 1/3 (33.3%) of *Streptococcus viridans* were penicillin resistant in PE group versus 13/20 (65.0%), 12/18 (66.7%), and 2/3 (66.7%), respectively, in the control group ($P > 0.05$). None vancomycin resistant *Enterococcus* spp were identified and all *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* were sensitive to meropenem. Resistance to ciprofloxacin was not identified in *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae* in PE, and rates in

control group were 28.6% (2/7) and 18.2% (2/11), respectively. Among *E. coli* these rates were 20.8% (5/24) in PE and 26.7% (4/15) in control group. None ceftazidime resistant *P. aeruginosa* were identified, and rates in *E. coli* and *K. pneumoniae* were 4.3% (1/23) and 12.5% (1/8) in PE and 5.9% (1/17) and 16.7% (2/12) in control group. Rates of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing isolates among *E. coli* and *K. pneumoniae* were 4.0% (1/25) and 12.5% (1/8) in PE group and 5.3% (1/19) and 8.3% (1/12) in control, respectively ($P=1.00$).

The median of days of hospital stay did not differ between groups (28 days $P_{25}=23.7$ and $P_{75}=39.0$ in PE vs. 28 days $P_{25}=22.0$ and $P_{75}=40.5$ in control group; $P=0.38$). The comparison of antimicrobial use is presented in Table 4. Although the median of number of antifungal, antiviral and antibacterial drugs used did not differ between groups, there was a decrease in the frequency of aminoglycosides (0% vs. 9.4% $P<0.001$) and cephalosporins use (74.7% vs. 85.1% $P=0.01$) and a rising trend for quinolone use (22.1% vs. 14.9% $P=0.075$) in the PE group. However, prophylactic quinolone use was not different (3.7% vs. 1.7%; $P=0.34$). There was an increase in the median of days of antimicrobials use like anaerobicides and sulfas.

Discussion

The results of our study suggests that the implementation of a protective environment ward dedicated to admit neutropenic patients, mostly with hematologic malignancies, with simultaneous multiple infection control interventions in a large teaching tertiary hospital in a developing country, is associated to a reduction in febrile neutropenia incidence and mortality. Despite of this benefit, the incidence of FN was still high (74.7%), as well as observed in other studies (18-20). Evidence about infection control measures, involving ventilation and air-quality technologies, is mostly restricted to assessment of the impact of PE wards on invasive mould infections incidence among high-risk patients undergoing HSCT or intensive chemotherapy for acute leukemia (14, 21-23). The benefit of measures involving ventilation and air-quality technologies in reducing spores counts and consequently the incidence of fungal infections is known (14, 23, 24). In our study some FN episodes were related to environmental fungi, all of them in the control group. The incidence of yeast infections was also lower after the renovation. Yeasts are usually present in the gastrointestinal tract, and some infections are a consequence of

neutropenia and further invasion by the endogenous fungal agent (14, 25). However, yeasts could also enter the bloodstream from skin lesions, contamination of a CVC from colonized skin (25), and may be passed to patients by health care professionals (26). This assumption is based on the fact that a large proportion of medical professionals carry *Candida* spp on their hands (26) and that hand hygiene compliance is as low as 52%, 47% and 30% among nurses, nursing assistants and physicians, respectively (27). Extensive hand disinfection was part of the staff routines in the PE ward, and visitors were monitored about hand hygiene when entering in the unit. We did not monitor hand hygiene compliance before and after the intervention to see whether, in fact, the frequency of this practice increased. However, studies showed that strategies like hand hygiene promotion programs and facilitated access to hand washing facilities are associated with higher compliance to hand hygiene practices and better outcomes (6, 7). A meta-analysis (12) demonstrated association between strategies of infection control including control of air quality with either barrier isolation or endogenous flora suppression by prophylactic antibiotics, and significant reductions of any clinically and/or microbiologically documented infection, although the effect of control air quality or barrier isolations alone did not reduce the overall occurrence of infections. A marked reduction in gram-positive and *Candida* spp infections, mainly in randomized trials, has been noted, and barrier isolation was necessary to show a significant effect on gram negative infections.

Our data showed that overall occurrence of bacterial and fungal infections were reduced in PE group, without differences in MDI and CDI rates between groups. Infections in both groups were related to the severity and length of neutropenia, with most infections occurring at ANC < 100 cells/mm³ and prolonged neutropenia episodes (data not shown). Central venous catheter use and HSCT patients or AML diagnosis were also associated with higher rates of FN, while antibacterial prophylaxis were related with fewer cases (data not shown). However, PE ward continued to exert an effect even after adjusting to these factors.

Several observational studies demonstrated a decrease in the ratio between gram positive and gram negative bacteria in microbiologically documented infectious in neutropenic patients (28-31). One possible reason for this shift may be the decline in frequency of quinolones use observed in some studies (28), but this tendency was also observed in centers where antibiotic prophylaxis for FN was never used (30). We found a rising trend in quinolone use to treat infections that is in accordance to the rising trend observed in

gram negative infections in PE group. This increase in gram negative infections explains the decrease in the ratio of gram positive/gram negative infections recorded. We did not find reduction in gram positive infections (40.2%) compared with the other group (41.6%), as it would be expected since multimodal strategies adopted in PE favors compliance with hand hygiene routines (32). This could be explained by other risk factors for gram positive infection. We found a tendency of increased CVC use in PE, that has been associated to gram positive bacteremia in neutropenic cancer patients (33).

We recorded a 62% reduction on the risk of 30-day mortality in the intervention group. Considering that there was differences in distribution of underlying disease between groups (Table 1) leading to possible differences in patients risk, we categorized them according undergoing treatment and diagnosis (autologous or allogeneic HSCT, AML, others diseases). After this adjustment the intervention reduced 55% the risk of 30-day mortality (HR=0.45; 95% CI 0.23-0.87; $P=0.02$). Antibacterial and antiviral prophylaxes were associated with lower mortality but when included in the Cox regression model they lost significance and did not modify the PE effect. Multicollinearity with the risk categories variable may explain this result. Even so it is still not clear whether the beneficial outcome is a result of the specific intervention or would have occurred as a result of other factors related to no contemporaneous control group. We found rates of overall and 30-day mortality in intervention group of 8.4% and 6.3%, respectively. In several studies, overall death occurred in 8-14% of febrile neutropenic episodes (2, 3, 34-37), reaching around 18% in patients with gram negative bacteremia (34). According to studies that analyzed the causes of mortality in HSCT patients, 62.5% could be related to infection, reaching rates of death due infection of approximately 6% (35, 36), similar to 30-day mortality found in PE group. Our aim in determining the mortality rate until 30 days from beginning of the neutropenia was to try to exclude death not related to the neutropenic episode in order to evaluate the impact of PE strategies. According Schlesinger and cols (12), studies that implement combined strategies of infection control, including control of air quality, significantly reduced the risk of death at 30 days (6.13% vs. 14.0%). The higher mortality rates occurred in control group could be explained by more frequent FN episodes, polymicrobial (34) and fungal infections (37-39).

The prevalence of antimicrobial resistance was not statistically different between groups. *Staphylococcus aureus* was isolated in a smaller number of FN episodes in the intervention group but rates of MRSA were high (71.4% in PE and 65.0% in control) like in

some others oncology centers (40). *Escherichia coli* persisted as major pathogen among gram negative bacterias in PE group, with considerable ciprofloxacin resistance (20.8%) but lower than observed in others studies (49-87%) (29, 41). The rate of ESBL production was low and no meropenem resistance was identified in commonest gram negative isolated bacteria in both groups, in agreement with data from North America (42).

The reduction in the incidence of FN episodes and mortality did not reflected in reduction of hospital stay and overall antimicrobial use. Although a critical pathway for treatment of FN implemented in our institution recommends cefepime for initial empiric therapy for high risk patients, we observed a reduction in cephalosporin use (74.7% vs 85.1%). This finding may be a consequence of the association between cefepime use for empirical therapy for FN and increased all-cause mortality reported in a meta-analysis of randomized trials (43). We can not explain why aminoglycosides were not prescribed in the PE group, although amikacin combined with cefepime is recommended for initial empiric antibiotic therapy for very-high risk patients (e.g., patients with signs of clinical instability).

The present study was limited by the quasi-experimental design and the non-contemporaneous control group. Even though results remained significant after adjustment for potential confounders, other biases may remain uncontrolled. However, it was not possible to implement a randomized controlled trial because of ethical and logistical considerations. Since we analyzed neutropenic episodes, about 25% of patients were admitted more than once. However, the exclusion of repeated patients did not modify the observed benefits.

In conclusion, this study confirms the positive impact of protective environment implementation on febrile neutropenia incidence and mortality. Furthermore, it suggests that multiple infection control interventions resulted in a beneficial effect in a general, tertiary teaching hospital of a developing country.

Table 1. Characteristics of studied groups.

Characteristics	Protective Environment (PE) (n=190)	Control (n=181)	P value
Male – n (%)	90 (47.4)	85 (47.0)	0.94 ^a
Age mean (DP)	46.3 (15.1)	46.3 (15.0)	0.97 ^b
Underlying disease – n (%)			0.001 ^c
Acute myeloid leukemia	69 (36.3)	54 (29.8)	
Chronic myeloid leukemia	9 (4.7)	6 (3.3)	
Acute lymphoid leukemia*	14 (7.4)	26 (14.4)	
Chronic lymphoid leukemia	6 (3.2)	4 (2.2)	
Multiple myeloma*	49 (25.8)	20 (11.0)	
Hodgkin disease	5 (2.6)	10 (5.5)	
Non-Hodgkin's lymphoma*	21 (11.1)	33 (18.2)	
Myelodysplastic syndrome	6 (3.2)	5 (2.8)	
Other hematologic malignancies	2 (1.1)	3 (1.7)	
Aplastic anemia	6 (3.2)	6 (3.3)	
Solid tumors*	2 (1.1)	11 (6.1)	
Others	1 (0.5)	3 (1.7)	
Risk categories – n (%)			0.19 ^a
Autologous HSCT	50 (26.3)	37 (20.4)	
Allogeneic HSCT	19 (10.0)	18 (9.9)	
Acute myeloid leukemia	63 (33.2)	52 (28.7)	
Other diseases	58 (30.5)	74 (40.9)	
Neutropenia causes – n (%)			0.14 ^a
Chemotherapy	179 (94.2)	163 (90.1)	
Others	11 (5.8)	18 (9.9)	
Length of neutropenia – median days (P ₂₅ -P ₇₅)	12 (8-17)	12 (8-18)	0.85 ^d
Severe neutropenia – n (%)	170 (89.5)	168 (92.8)	0.26 ^a
Central venous catheter use – n (%)	171 (90.0)	154 (85.1)	0.15 ^a
Prophylaxis use - n (%)			
Antibacterial	127 (66.8)	137 (75.7)	0.06 ^a
Antiviral	160 (84.2)	136 (75.1)	0.03 ^a
Antifungal	93 (48.9)	72 (39.8)	0.08 ^a
Corticosteroid use - n (%)	42 (22.1)	49 (27.1)	0.27 ^a

HSCT: hematopoietic stem cell transplantation.

^a Pearson's Chi-squared test; ^b Student's t test; ^c Monte Carlo's exact test; ^d Mann-Whitney's test;

* P<0.05 (adjusted residual)

Table 2. Characteristics of febrile neutropenic episodes in intervention and control groups.

	PE (n=142)	Control (n=157)	<i>P</i> value
Origin of fever			0.29 ^a
Unknown	56 (39.4)	59 (37.6)	
Clinically documented infection (CDI)	22 (15.5)	16 (10.2)	
Microbiologically documented infection (MDI)	64 (45.1)	82 (52.2)	
Infection site of CDI			0.37 ^b
Bronchopulmonary	7 (31.8)	10 (62.5)	
Gastrointestinal	7 (31.8)	2 (12.5)	
Cutaneous	4 (18.2)	1 (6.3)	
Catheter	2 (9.1)	1 (6.3)	
Other	2 (9.0)	2 (12.5)	
Characteristics of MDI			
Single organism (monomicrobial)	53 (82.8)	57 (69.5)	0.14 ^b
Gram-positive	20 (37.7)	26 (45.6)	
Gram-negative	32 (60.4)	26 (45.6)	
Fungi	1 (1.9)	5 (8.8)	
Polimicrobial	11 (17.2)	25 (30.5)	0.53 ^b
Gram-positive (multiple species)	1 (9.1)	2 (8.0)	
Gram-negative (multiple species)	2 (18.2)	4 (16.0)	
Gram-positive and gram-negative	6 (54.5)	12 (48.0)	
Gram-positive or gram-negative and fungi	1 (9.1)	7 (28.0)	
Gram-positive, gram-negative and fungi	1 (9.1)	0	

PE: protective environment

^a Pearson's Chi-Square; ^b Monte Carlo's exact test.

Table 3. Pathogens identified in microbiologically documented infections in febrile neutropenic episodes.

Pathogen	PE (N=77)	Control (N=113)	P value*
Gram-positive – n (%)	31 (40.2)	47 (41.6)	0.85
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	17	
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> spp	17	13	
<i>Streptococcus viridans</i>	3	5	
Other streptococci	2	4	
<i>Enterococcus</i> spp	2	2	
<i>Bacillus</i> spp	0	2	
Other gram-positive bacilli	1	4	
Gram-negative – n (%)	43 (55.9)	52 (46.0)	0.18
<i>Escherichia coli</i>	24	17	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	8	
Other pseudomonas	0	2	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	11	
<i>Proteus mirabilis</i>	1	2	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	4	
<i>Enterobacter</i> spp	2	2	
<i>Acinetobacter</i> spp	2	1	
<i>Serratia</i> spp	0	2	
Other gram-negative	1	3	
Fungi – n (%)	3 (3.9)	14 (12.4)	0.04
<i>Candida</i> spp	0	6	
<i>Candida albicans</i>	2	2	
<i>Candida krusei</i>	1	0	
<i>Candida tropicalis</i>	0	1	
<i>Pichia ohmeri</i>	0	1	
<i>Trichosporon</i> spp	0	1	
<i>Fusarium</i> spp	0	1	
<i>Rhizopus</i> spp	0	1	
<i>Histoplasma capsulatum</i>	0	1	

PE: Protective Environment; * Pearson's Chi-Square's test.

Table 4. Frequency and duration of antimicrobial use in intervention and control groups.

	Frequency of use			Days of use		
	PE (n= 190)	Control (n= 181)	P value ^a	PE (n= 190)	Control (n= 181)	P value ^c
Aminoglycoside	0	17 (9.4)	<0.001	0	5 (3.5-9.5)	-
Carbapenem	44 (23.2)	39 (21.5)	0.71	9 (7-11.7)	7 (3-11)	0.14
Cephalosporin	142 (74.7)	154 (85.1)	0.01	8 (6-10)	8 (5-11)	1.00
Quinolone	42 (22.1)	27 (14.9)	0.07	7 (3-10)	5 (3-9)	0.18
Macrolide	13 (6.8)	7 (3.9)	0.21	5 (1-6)	5 (3-5)	0.69
Penicillin	96 (50.5)	90 (49.7)	0.88	8 (6-15)	9 (5-17)	1.00
Anaerobicide	74 (38.9)	59 (32.6)	0.20	8 (5-13.7)	6 (5-10)	0.09
Glycopeptide	106 (55.8)	111 (61.3)	0.28	8 (6-12)	8 (5-14)	0.92
Sulfa	164 (86.3)	152 (84.0)	0.53	11 (6-14)	12(7-16.7)	0.10
Other antibacterial	3 (1.6)	2 (1.1)	1.00 ^b	10 (3-49)	2.5 (2-3)	0.14
Antifungal	131 (68.9)	117 (64.6)	0.38	18 (11-30)	17 (11-28)	0.48
Antiviral	169 (88.9)	151 (83.4)	0.12	26 (17-34.5)	24 (17-32)	0.51

^a Pearson's Chi-squared test; ^b Fisher's exact test; ^c Mann-Whitney's test.

Fig. 1. Kaplan-Meier curves for febrile neutropenia incidence in protective environment and control groups (log-rank test $P = 0.045$)

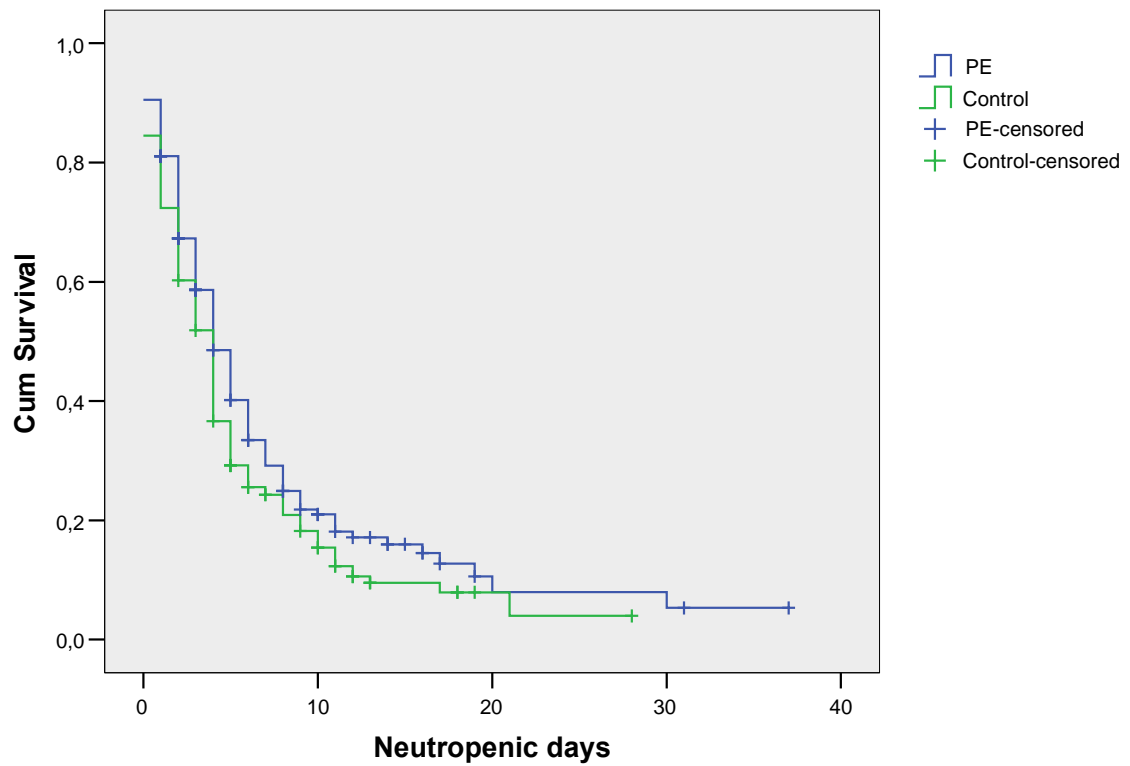
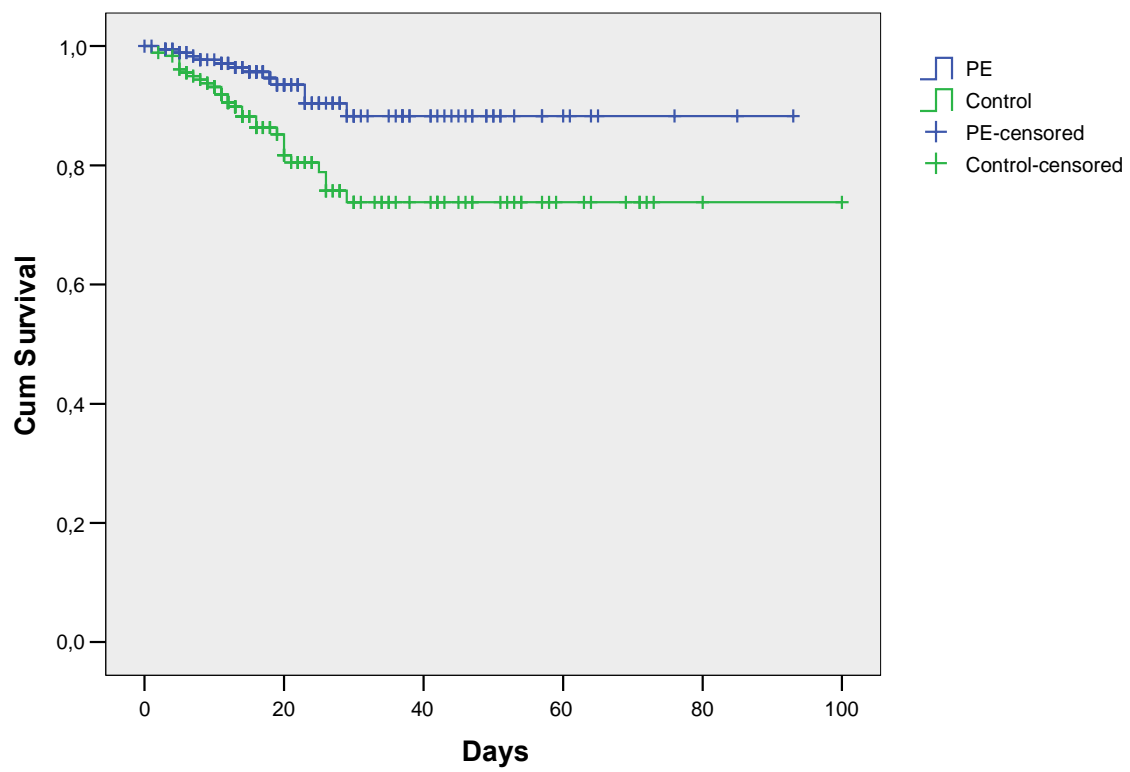


Fig. 2. Kaplan-Meier curves for 30-day mortality in protective environment and control groups (log-rank test $P = 0.003$)



References

1. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 15;39 Suppl 1:S32-7.
2. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 1;40 Suppl 4:S240-5.
3. Zuckermann J, Moreira LB, Stoll P, et al. Compliance with a critical pathway for the management of febrile neutropenia and impact on clinical outcomes. *Ann Hematol*. 2008 Feb;87(2):139-45.
4. Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, et al. Infections in the neutropenic patient--new views of an old problem. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2001:113-39.
5. Aboelela SW, Stone PW, Larson EL. Effectiveness of bundled behavioural interventions to control healthcare-associated infections: a systematic review of the literature. *J Hosp Infect*. 2007 Jun;66(2):101-8.
6. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme*. *Lancet*. 2000 Oct 14;356(9238):1307-12.
7. Trick WE, Vernon MO, Welbel SF, et al. Multicenter intervention program to increase adherence to hand hygiene recommendations and glove use and to reduce the incidence of antimicrobial resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007 Jan;28(1):42-9.
8. Curtis LT. Prevention of hospital-acquired infections: review of non-pharmacological interventions. *J Hosp Infect*. 2008 Jul;69(3):204-19.
9. Jantunen E, Nihtinen A, Anttila VJ. Changing landscape of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2008 Jun;10(3):156-61.
10. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control*. 2007 Dec;35(10 Suppl 2):S65-164.
11. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep*. 2000 Oct;49(RR-10):1-125, CE1-7.
12. Schlesinger A, Paul M, Gafer-Gvili A, et al. Infection-control interventions for cancer patients after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2008 Dec 16.
13. Sehulster L, Chinn RY. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices

- Advisory Committee (HICPAC). MMWR Recomm Rep. 2003 Jun 6;52(RR-10):1-42.
14. Araujo R, Carneiro A, Costa-Oliveira S, et al. Fungal infections after haematology unit renovation: evidence of clinical, environmental and economical impact. *Eur J Haematol*. 2008 May;80(5):436-43.
 15. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000 Aug;18(16):3038-51.
 16. From the Immunocompromised Host Society. The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. Report of a consensus panel. *J Infect Dis*. 1990 Mar;161(3):397-401.
 17. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 18th informational supplement M100–S18. Wayne, PA: CLSI, 2008.
 18. Offidani M, Corvatta L, Olivieri A, et al. Infectious complications after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation followed by G-CSF. *Bone Marrow Transplant*. 1999 Nov;24(10):1079-87.
 19. Auner HW, Sill H, Mulabecirovic A, et al. Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation: comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2002 Jul;81(7):374-7.
 20. Gil L, Styczynski J, Komarnicki M. Infectious complication in 314 patients after high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: risk factors analysis and outcome. *Infection*. 2007 Dec;35(6):421-7.
 21. Sherertz RJ, Belani A, Kramer BS, et al. Impact of air filtration on nosocomial *Aspergillus* infections. Unique risk of bone marrow transplant recipients. *Am J Med*. 1987 Oct;83(4):709-18.
 22. Loo VG, Bertrand C, Dixon C, et al. Control of construction-associated nosocomial aspergillosis in an antiquated hematology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996 Jun;17(6):360-4.
 23. Oren I, Haddad N, Finkelstein R, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients during hospital construction: before and after chemoprophylaxis and institution of HEPA filters. *Am J Hematol*. 2001 Apr;66(4):257-62.
 24. Humphreys H. Positive-pressure isolation and the prevention of invasive aspergillosis. What is the evidence? *J Hosp Infect*. 2004 Feb;56(2):93-100; quiz 63.
 25. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis*. 2001 Dec 15;33(12):1959-67.

26. Maertens J, Vrebos M, Boogaerts M. Assessing risk factors for systemic fungal infections. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2001 Mar;10(1):56-62.
27. Pittet D, Mourouga P, Perneger TV. Compliance with handwashing in a teaching hospital. *Infection Control Program. Ann Intern Med*. 1999 Jan 19;130(2):126-30.
28. De Bock R, Cometta A, Kern W, et al. Incidence of Single Agent Gram-Negative Bacteremias (SAGNB) in Neutropenic Cancer Patients (NCP) in EORTC-IATG Trials of Empirical Therapy for Febrile Neutropenia. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2001 Dec 16-19; Chicago. 2001. p. abstract no. L-773.
29. Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. *J Antimicrob Chemother*. 2008 Mar;61(3):721-8.
30. Paul M, Gafter-Gvili A, Leibovici L, et al. The epidemiology of bacteremia with febrile neutropenia: experience from a single center, 1988-2004. *Isr Med Assoc J*. 2007 Jun;9(6):424-9.
31. Mikulska M, Del Bono V, Raiola AM, et al. Blood stream infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: reemergence of Gram-negative rods and increasing antibiotic resistance. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Jan;15(1):47-53.
32. Pittet D. Improving compliance with hand hygiene in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000 Jun;21(6):381-6.
33. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 15;39 Suppl 1:S25-31.
34. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 Nov;30 Suppl 1:S51-9.
35. Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VM, et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Jun;39(12):775-81.
36. Kruger W, Russmann B, Kroger N, et al. Early infections in patients undergoing bone marrow or blood stem cell transplantation--a 7 year single centre investigation of 409 cases. *Bone Marrow Transplant*. 1999 Mar;23(6):589-97.
37. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006 May 15;106(10):2258-66.

38. Upton A, Kirby KA, Carpenter P, et al. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis*. 2007 Feb 15;44(4):531-40.
39. Velasco E, Bigni R. A prospective cohort study evaluating the prognostic impact of clinical characteristics and comorbid conditions of hospitalized adult and pediatric cancer patients with candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008 Jun 12.
40. Morris PG, Hassan T, McNamara M, et al. Emergence of MRSA in positive blood cultures from patients with febrile neutropenia—a cause for concern. *Support Care Cancer*. 2008 Sep;16(9):1085-8.
41. Kern WV, Klose K, Jellen-Ritter AS, et al. Fluoroquinolone resistance of *Escherichia coli* at a cancer center: epidemiologic evolution and effects of discontinuing prophylactic fluoroquinolone use in neutropenic patients with leukemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005 Feb;24(2):111-8.
42. Kirby JT, Fritsche TR, Jones RN. Influence of patient age on the frequency of occurrence and antimicrobial resistance patterns of isolates from hematology/oncology patients: report from the Chemotherapy Alliance for Neutropenics and the Control of Emerging Resistance Program (North America). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006 Sep;56(1):75-82.
43. Paul M, Yahav D, Fraser A, et al. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Feb;57(2):176-89.

6.2 Reduction of invasive fungal infections incidence among neutropenic patients after protective environment implementation may save costs in a developing country: a quasi-experimental study.

Stoll P¹, Cola CMM², Splitt BI², Moreira LB³

¹ Post-Graduate Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

² Student at College of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

³ Post-Graduate Program in Medical Sciences - School of Medicine and Department of Pharmacology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

Pharmacy and Therapeutics Committee on Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

Corresponding author:

Paula Stoll

Avenida Jerônimo de Ornellas, 421/306 – Santana

CEP: 90040-341

Porto Alegre – RS, Brazil

Tel: + 55 51 3219 6594

Fax: + 55 51 2101 7695

E-mail: paulastoll@hotmail.com

Financial support: Research Incentive Fund (FIPE) of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

Abstract

Background: Invasive fungal infectious (IFI) represents a serious threat for severely immunocompromised patients. Infection control interventions including protective environment implementation are essential to reduce IFI incidence, mortality and burden of hospitalization among high risk patients. Information is lacking about the impact of these strategies in neutropenic patients in developing countries.

Objective: To assess the impact of protective environment (PE) implementation on IFI incidence, consumption and cost of antifungal treatment in a general, tertiary teaching hospital in Southern Brazil.

Methods: We conducted a quasi-experimental study to evaluate an institutional intervention in a hospital ward for neutropenic patients that consisted in renovation of the ward and measures involving air-quality technologies installation, the main one being high efficiency particulate air (HEPA) filters. Simultaneously, infection control routines were implemented. Neutropenic patients admitted to any other hospital ward prior to the renovation were included in the historical control group. IFI incidence was defined according to criteria proposed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Direct costs of antifungals drugs were recorded for all neutropenic patients.

Results: A total of 190 and 181 patient hospitalizations were included in the intervention and control groups, respectively. Total IFI incidence was reduced in the PE group (7.4% vs.18.2%; $P=0.002$), and the same was observed when considering only proven and probable IFI (1.6% vs. 8.3%; $P=0.003$). This benefit remained even after adjusting for antifungal prophylaxis (OR=0.19 95% CI = 0.05-0.60). We observed a decreasing trend in moulds and yeasts IFI incidence in the intervention group. Although the final cost of antifungal agents was lower after intervention (US\$ 78347.37 vs. US\$ 154176.60), the median cost per admission did not differ between groups (US\$1.00 = R\$1.90 in May 2007). Considering all admissions with IFI, the median cost was significantly higher than recorded in admissions without IFI.

Conclusion: This study showed that preventive measures including protective environment implementation reduces IFI incidence in neutropenic patients admitted in a hospital in a developing country. It suggest that those strategies may overcome their costs at long-term by saving costs associated with fungal infections.

Keywords: neutropenia; mycosis; aspergillosis; infection control; HEPA filters; ventilation.

Introduction

Invasive fungal infectious (IFI) are a major complication of severe neutropenia, especially in patients with hematologic malignancies (1). The frequency and severity of IFI has increased steadily over the last decades, due mainly to host defense impairment secondary to intensive cytotoxic chemotherapies, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), use of corticosteroids and new immunosuppressive agents (2-4). Despite progress in IFI diagnosis and antifungal therapy performance, mortality rates in patients with IFI remains high, ranging from 20% to 57% in patients with candidemia (5, 6) and reaching around 90% in patients with invasive mould infections (7, 8). The options of antifungal effective agents are limited and often results in high health-care costs (1).

Fungal infections may be acquired from an endogenous or external source, such as the hands, water, food and air (9). The implementation of protective measures is essential to reduce the IFI incidence among high risk patients, mostly caused by *Candida* and *Aspergillus* species (3, 10). Several organizations such as the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) and the Center for Disease Control and Prevention (CDC) developed guidelines to provide infection control recommendations for hospitals, including a set of prevention measures termed protective environment, directed to HSCT patients (11, 12). Protective environment refers to isolation practices designed to decrease the risk of exposure to environmental fungal agents, also including standard and transmission-based precautions (12).

Because inhalation seems to be the main route of mould infection, efficiently controlled ventilation systems remain a major protective strategy (13), but their efficacy was demonstrated only in non-randomized studies (14, 15). A meta-analysis including randomized and non-randomized studies (16) using high efficiency particulate air (HEPA) with or without other control measures, showed only a modest effect on invasive mould infection that did not reach significance.

The implementation of protective environment is associated with substantial cost to the health-care system (17) but may result in clinical, environmental and economical improvements (15). Information is lacking about the impact of these strategies in developing countries. The objective of our investigation was to assess the impact of

protective environment implementation on IFI incidence, consumption and cost of antifungal drugs in a general, tertiary teaching hospital in Southern Brazil.

Methods

We conducted a quasi-experimental study to evaluate an institutional intervention in a hospital ward that consisted of renovation and measures involving ventilation and air-quality technologies installation, the main one being high efficiency particulate air (HEPA) filters. The air entering the protective environment (PE) ward passes through a set of filters that remove particles $\geq 0.3 \mu\text{m}$ in diameter with 99.97% efficiency, adjusted to 34 air exchanges per hour. Air pressures, air-supply ducts and filters are weekly checked. The ward comprises 25 beds allocated in 15 rooms, each one equipped with HEPA filters and hand hygiene facilities. The air pressure within each room is maintained positive in comparison to the hallway. To maximize appropriate pressure relationships and HEPA filtration, the doors to individual rooms are kept closed at all times. The ward has restricted access to visitors. Additional protective conditions were added to the new unit like the presence of a monitored anteroom with hand hygiene facilities, closed by a double door to maintain positive pressure in the ward and to prevent the access of non-authorized people. Extensive hand disinfection is part of the staff routines and was introduced through educational sessions. Allogeneic HSCT patients remain alone in a room and neutropenic patients that require going outside the unit for diagnostic procedures are required to wear N95 masks. During the renovation the ward was separated from the other hospital wards by physical barriers to prevent dust dissemination.

The renovation started on December 2005, and the ward has been available for patient admission since May 21, 2007. The PE ward admits high risk neutropenic patients, submitted to high dose chemotherapy or HSTC. All neutropenic patients (leukocyte counts up to $1.000/\text{mm}^3$ or absolute neutrophil counts (ANC) up to $500/\text{mm}^3$) admitted on PE until September 2008 were identified by prospective surveillance and were included in the intervention group. Neutropenic patients admitted to any hospital ward from January to December 2006 were identified in the institution's patient record system and were included in the historical control group. Patients had their clinical records reviewed until discharge or death. Subsequent admissions of the same patient were included as separate episodes. Exclusion criteria were age less than 18 years, human immunodeficiency virus positivity,

neutropenic episodes secondary to infection and presence of febrile neutropenia at the time of admission.

Data regarding the underlying disease, treatment, cause of neutropenia, length and severity of neutropenic episodes, presence or absence of central venous catheter (CVC), antifungal prophylaxis use until fever, corticosteroid use, graft-versus-host disease (GVHD), IFI, antifungal use, length of hospital stay and mortality were recorded for all included patients.

Severe neutropenia was defined by ANC up to $100/\text{mm}^3$. Neutropenia recovery was defined as the first day on which leukocyte counts and ANC exceeded $1.000/\text{mm}^3$ and $500/\text{mm}^3$, respectively, for 2 consecutive days. In order to identify possible differences in risk characteristics between groups, patients were classified in four risk categories: present autologous HSTC; present allogeneic HSCT; acute myeloid leukemia (AML); other diseases.

The primary endpoint of the study was IFI incidence during hospitalization, defined according to the consensus criteria proposed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycosis Study Group (18). Briefly, proven disease requires histopathologic or microbiologic documentation of disease from biopsied tissues; probable infection is considered if the fungus is identified from cultures of bronchoalveolar lavage (BAL) fluid or sputum, when consistent signs and symptoms are present; and possible infection requires at least one host factor criterion and one microbiologic or clinical criteria from abnormal site consistent with infection. Invasive mould infection was considered as probable in-hospital-acquired if the first clinical symptoms occurred >7 days after admission.

The secondary end points were consumption and cost of antifungal drugs. The same price was considered for each antifungal formulation in the periods before and after the renovation in order to avoid false comparisons due to antifungal price adjustment along the 33 months (US\$1.00 = R\$1.90 in May 2007).

The sample size needed to detect a reduction of 50% in the risk of IFI, with power of 80% and alfa error of 5%, was 247 patient hospitalizations in each group. Data were analyzed with Statistical Package for the Social Sciences 16.0 and a level of significance of 0.05

was considered. Chi-square or exact tests (Fisher's or Monte Carlo's exact tests) were used in the comparison of categorical variables, and Student's t test or Mann-Whitney U were applied to compare continuous variables. Adjusted odds ratio (OR) for probable or proven IFI was computed in a logistic regression model including antifungal prophylaxis. The study was approved by the Institution's Review and Ethics Committee.

Results

A total of 190 and 181 patient hospitalizations were included in the intervention and control groups, corresponding to 128 and 124 patients, respectively. Most patients were admitted only once (71.9% in intervention and 78.2% in control group). Characteristics of the studied sample are shown in Table 1. The rate of multiple myeloma (MM) was higher in the intervention group, while acute lymphoid leukemia (ALL), non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and solid tumors rates were significantly lower. There was a trend to higher rates of antifungal prophylaxis use in the PE group (48.9% vs. 39.8 %; $P=0.08$).

Invasive fungal infection occurred in 14 (7.4%) and 33 (18.2%) patient hospitalizations in the PE and control groups, respectively, with a crude relative risk (RR) of 0.40 (95% CI 0.22-0.73; $P=0.002$) (Table 2). Considering only the proven and probable infections, the IFI incidence was significantly reduced in PE group (1.6% vs. 8.3%), with a crude RR= 0.19 (95% IC 0.06-0.65; $P=0.003$). Adjusting for antifungal prophylaxis use, the odds ratio was of 0.17 (95% CI 0.05-0.60; $P=0.006$). There was a decreasing trend in proven and probable mould infections in the intervention group (0.5% vs. 3.3%; $P=0.06$), as well as in proven yeast infections (1.1% vs. 4.4%; $P=0.057$). *Candida* spp was the most frequent yeast and among 7 moulds, 4 were not identified by culture (Tab 3). The single mould infection in PE group was identified through galactomannan test. Characteristics of the seven patients with mould infection are showed in Table 4. Three patients (42.8%) had diagnoses of acute leukemia, 4 (57.1%) underwent HSTC and the mortality rate was 57.1%. All but one mould IFI in the control group were probably hospital acquired.

The median number of antifungal used per hospitalization did not differ between groups (1drug; $P=0.74$), but we recorded lower frequency of liposomal amphotericin B (1.6% vs. 7.2%; $P=0.008$) and a non significant reduction in deoxycholate and lipid complex amphotericin B in the intervention group (Tab. 5). Although not reaching statistical

significance, the rates of fluconazole (both PO and IV formulation) use were higher in the PE group: it was used for prophylaxis in 43.0% of admissions in the PE vs. 34.8% in the control group ($P=0.10$).

The final cost with antifungal agents was lower after intervention (US\$ 78347.37 vs. US\$ 154176.60). However, the median direct cost of all antifungal drugs by admission did not differ between groups (US\$ 14.46 PE vs. US\$ 6.11 control; $P=0.55$). Considering only admissions with proven, probable or possible IFI compared to admissions without IFI in all sample, the median cost were, respectively, US\$ 1461.03 ($P_{25}= 86.84$; $P_{75}= 6720.52$) and US\$ 3.37 ($P_{25}=0.0$; $P_{75}=34.42$); $P< 0.001$. For proven or probable moulds IFI, the figures were US\$ 3617.29 ($P_{25}= 2990.17$; $P_{75}= 10653.70$) and US\$ 6.26 ($P_{25}=0.0$; $P_{75}= 41.21$); $P< 0.001$.

The median of days of hospital stay did not differ between groups (28 days; $P=0.38$). On the other hand, the median length of hospital stay in admissions with proven, probable or possible IFI identified either in intervention or control groups was significantly higher than in admissions without IFI (48 days; $P_{25}=29$ and $P_{75}=66$ vs. 27 days; $P_{25}=22$ and $P_{75}=35$; $P<0.001$).

Discussion

This paper suggests that the implementation of a protected environment ward in a general, tertiary and university affiliated hospital in Southern Brazil reduces the incidence of IFI in neutropenic patients. In the control group, the incidence was higher than in a large Italian cohort study of patients with hematologic malignances while it was lower after the renovation (3). After intervention, the rate of proven, probable or possible IFI was significantly reduced (7.4% vs. 18.2%; $P=0.002$), even considering only proven or probable infections (1.6% vs. 8.3%; $P=0.003$). This benefit remained after adjusting to antifungal prophylaxis (OR= 0.17; 95% CI 0.05-0.60). Graft-versus-host disease (GVHD) is considered a main risk factor for invasive candidiasis and aspergillosis in allogeneic HSCT patients (1, 19), and although not reaching statistical significance, it was more commonly identified in the control group (3.2% vs. 6.6%; $P=0.12$). When prophylaxis and GVHD were included in the logistic regression model, GVHD was not independently associated with IFI

incidence, and did not modify the PE effect. Multicollinearity with antifungal prophylaxis may explain this result. The small incidence of IFI precluded adjustment for other possible confounders, but our analysis is conservative since the intervention group is likely to be of higher risk (Tab 1).

Evidence about infection control measures, involving ventilation and air-quality technologies, is mostly restricted to assessment of the impact of PE wards on invasive mould infections incidence among high-risk patients undergoing HSCT or intensive chemotherapy for acute leukemia (15, 20-22). Construction and renovation are a well known risk factor for fungal infections, mainly caused by *Aspergillus* spp (23, 24). This is plausible because these activities had been shown to dramatically increase the amount of airborne fungal spores (23). The benefit of preventive strategies in reducing spores counts, especially during renovation or construction, is known (13, 21, 22, 25). In our study, we observed a decreasing trend of invasive mould infections in the intervention group (0.5% vs. 3.3%; $P=0.057$), in agreement to rates identified in studies that evaluated similar strategies (15, 20-22). Although patients in the control group were admitted in the period of PE ward construction, several others renovations continued to be made in our institution after PE inauguration, and the intervention group also could have been exposed to dust. Although patients admitted to the PE ward may be adequately protected, they often required transfer to other areas of the hospital, either for diagnostic or therapeutic interventions, when they could be at risk of acquiring invasive mould infections. Patients that required going outside the PE unit were required to wear N95 masks. The benefit of this strategy in preventing nosocomial aspergillosis during hospital construction was already demonstrated (26), and furthermore we could not expect that HEPA filtering facility would completely remove the risk of infection.

None patient treated in the PE ward developed proven invasive mould infection. Only one patient presented probable invasive aspergillosis after the renovation, and the microbiological criteria used in diagnosis were two sequential positive results for serum galactomannan. This indirect diagnostic test was implemented in our institution on June 2007, and was available only during the intervention group admissions. Although it is not considered an ideal test, galactomannan is more sensitive than culture and allows early diagnosis of invasive aspergillosis (27). The use of this new diagnostic tool may considerably increase the incidence of probable invasive aspergillosis (5). If we have used the same diagnostic tests in both groups, no patient would be diagnosed with invasive

mould infection in the intervention group. Even without this tool, 6 mould infections were identified in the control group. One proven IFI was caused by *Aspergillus niger*. Two biopsies and one cytopathologic evaluation were positive for hyphae without species identification, but according to pathologic evaluations those findings were suggestive of *Aspergillus* spp. Although aspergillosis is among the most common invasive mycoses in highly immunosuppressed individuals, the other moulds identified in control group are actually also expected in such patients (2, 3, 28). One patient in the control group developed fusariosis, diagnosed through positive blood cultures. In contrast to aspergillosis and most other invasive mould infections, fungemia is a common manifestation of disseminated fusariosis. The principal portal of entry for *Fusarium* spp is the airway, followed by the skin at site of tissue breakdown, and possibly the mucosal membranes (29). We recorded one IFI caused by *Rhizopus* spp, also in the control group. This infection, termed zygomycosis, has risen significantly over the past decade, mainly in high risk patients. The major mode of disease transmission for the zygomycetes is presumed to be via inhalation of spores from environmental sources (30), although ingestion and percutaneous exposure are also important in causing these infections (31). In this scenario, preventive interventions regarding environment control measures remain a major protective factor.

The benefit of PE in reducing rates of invasive mould infections that were probably hospital-acquired was also observed (0.5% vs 2.8% in PE and control groups, respectively; $P=0.11$). It is difficult to determine the origin of those infections. Because no consensual definition of hospital-acquired invasive mould infection exists, we adopted the criteria in accordance with most studies published in the field of nosocomial aspergillosis (21, 24, 32, 33). The respective importance of each protected measures implemented in PE ward is difficult to assess. We hypothesized that the implementation of measures involving ventilation and air-quality technologies installation, including high efficiency particulate air (HEPA) filters, were the main causal factor, but other characteristics that influenced individual exposure cannot be formally excluded, including the underlying disease and undergoing treatment. Most of mould IFI occurred in the high risk HSTC patients or with acute leukemia (Tab.4) in accordance to what was expected (2-4, 34).

There was a trend to lower incidence of yeast infections after the renovation, especially caused by *Candida* spp. These infections are usually acquired from the patient's own gastrointestinal or mucocutaneous flora (1), some infections being of endogenous origin

(35). However, yeasts may be passed to patients by healthcare professionals (10). This assumption is based on the fact that a large proportion of medical professionals carry *Candida* spp on their hands (10) and that hand hygiene compliance is low (36). Extensive hand disinfection was part of the staff routine in the PE ward, and visitors were monitored about hand hygiene when entering in the unit. This strategy could significantly minimize the risk of exposure to exogenous yeasts (1). Although we did not monitor hand hygiene compliance before and after the intervention, studies showed that strategies like hand hygiene promotion programs and availability of hand washing facilities are associated with higher compliance to hand hygiene practices and better outcomes (37, 38). Another possible explanation for the lower incidence of *Candida* infections in the PE group was the rising trend in antifungal prophylaxis with fluconazole, a preventive strategy with known impact in reducing invasive candidiasis and improving outcomes in high risk patients (39).

In several admissions, antifungal agents were not used. There was no difference in the median number of agents used between groups, probably explained by increased antifungal prophylaxis in the PE group. The final direct cost on antifungal was reduced in approximately 50% after the intervention. However, the median costs did not differ, maybe because few cases of proven or probable IFI occurred in the sample, which substantially increases the costs of treatment (40, 41). The rates of possible IFI were similar in intervention and control groups (5.8% vs. 10.0%; $P=0.14$). This level of probability to the diagnosis of IFI included many dubious cases, particularly those involving neutropenia, nonspecific pulmonary infiltrates and persistent fever refractory to broad-spectrum antibiotics, without microbiological evidence of fungi. Most patients with this diagnosis received antifungal treatment, and the cost of these cases represents an important proportion of the total cost on antifungal agents (data not shown). According to the revised definitions of IFI from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (42) the scope of category "possible" has been diminished. If these criteria were applied in clinical practice, it is probable that several patients with low chance of having invasive mycosis would not be treated. Considering the absolute reduction of proven, probable or possible IFI of 10.8% after the intervention, about 10 cases of IFI could be prevented in neutropenic patients if 100 admissions occurred in the PE ward, leading to savings of approximately US\$ 15000.00 (US\$ 1461.03 minus US\$ 3.37 per infection). Although the median days of hospital stay did not differ between groups, admissions with proven, probable or possible IFI in all sample were

associated with lengthy admission ($P < 0.001$). Considering that hospitalizations costs are commonly described as important in healthcare costs, the impact of PE implementation in reducing IFI incidence could be associated with long-term economical benefit. Future research should evaluate the overall costs of hospital care after implementation of a protective environment ward in a developing country.

The present study was limited by the quasi-experimental design and the no contemporaneous control group. Although these types of studies can provide valuable information regarding the effectiveness of various interventions, several factors decrease the certainty of attributing improved outcomes to a specific intervention. These include difficulties in controlling for important confounding variables and the simultaneous use of multiple interventions (12). However, it was not possible to implement a randomized controlled trial because of ethical and logistical considerations. The sample size was estimated considering all IFI and was not reached, but the studied sample was able to show a significant reduction in the primary endpoint. Because of the small incidence of events, the sample was underpowered for secondary and subgroup analysis. Since we analyzed neutropenic episodes, about 25% of patients were admitted more than once. However, exclusion of repeated patients did not modify the observed benefits. Collections of data from patient records always raise concern but the quality of registers in the institution was good enough to give all necessary information. The economic analysis was limited to direct costs of antifungals and further evaluations considering the burden of IFI is desired.

In conclusion, this study showed that preventive measures including a protective environment implementation reduces IFI in neutropenic patients, especially those with hematologic malignancies, admitted in a general, tertiary teaching hospital in a developing country. It suggests that those strategies may overcome their costs at long-term by saving expenditures associated with fungal infections.

Table 1. Characteristics of studied groups.

	Protected Environment (PE) (n=190)	Control (n=181)	P value
Male – n (%)	90 (47.4)	85 (47.0)	0.94 ^a
Age mean (DP)	46.3 (15.1)	46.3 (15.0)	0.97 ^b
Underlying disease – n (%)			0.001 ^c
Acute myeloid leukemia	69 (36.3)	54 (29.8)	
Chronic myeloid leukemia	9 (4.7)	6 (3.3)	
Acute lymphoid leukemia*	14 (7.4)	26 (14.4)	
Chronic lymphoid leukemia	6 (3.2)	4 (2.2)	
Multiple myeloma*	49 (25.8)	20 (11.0)	
Hodgkin disease	5 (2.6)	10 (5.5)	
Non-Hodgkin's lymphoma *	21 (11.1)	33 (18.2)	
Myelodysplastic syndrome	6 (3.2)	5 (2.8)	
Other hematologic malignancies	2 (1.1)	3 (1.7)	
Aplastic anemia	6 (3.2)	6 (3.3)	
Solid tumors*	2 (1.1)	11 (6.1)	
Others	1 (0.5)	3 (1.7)	
Risk categories – n (%)			0.19 ^a
Autologous HSCT	50 (26.3)	37 (20.4)	
Allogeneic HSCT	19 (10.0)	18 (9.9)	
Acute myeloid leukemia	63 (33.2)	52 (28.7)	
Other diseases	58 (30.5)	74 (40.9)	
Neutropenia causes – n(%)			0.14 ^a
Chemotherapy	179 (94.2)	163 (90.1)	
Others	11 (5.8)	18 (9.9)	
Length of neutropenia – median days (P ₂₅ -P ₇₅)	12 (8-17)	12 (8-18)	0.85 ^d
Severe neutropenia – n (%)	170 (89.5)	168 (92.8)	0.26 ^a
Central venous catheter use – n (%)	171 (90.0)	154 (85.1)	0.15 ^a
Antifungal prophylaxis use - n (%)	93 (48.9)	72 (39.8)	0.08 ^a
Corticosteroid use - n (%)	42 (22.1)	49 (27.1)	0.27 ^a
GVHD – n (%)	6 (3.2)	12 (6.6)	0.12 ^a

HSCT: hematopoietic stem cell transplantation; GVHD: graft-versus-host disease

^a Pearson's Chi-squared test; ^b Student's t test; ^c Monte Carlo's exact test; ^d Mann-Whitney's test

* P<0.05 (adjusted residual)

Table 2. Invasive fungal infections (IFI) in intervention and control groups.

	Protected Environment (PE) N=190	Control N=181	RR (95% CI)	P
IFI – n (%)	14 (7.4)	33 (18.2) [*]	0.40 (0.22-0.73)	0.002 ^a
Yeast ^{**}	2 (1.1)	8 (4.4)	0.24 (0.05-1.11)	0.057 ^c
Moulds ^{**}	1 (0.5)	6 (3.3)	0.16 (0.02-1.31)	0.062 ^c
Possible IFI	11 (5.8)	18 (10.0)	0.58 (0.28-1.20)	0.14 ^a

^a Pearson's Chi-squared test; ^b Monte Carlo's exact test; ^c Fisher's exact test.

^{*} one *Histoplasma capsulatum* infection

^{**} Proven and probable infections.

Table 3. Fungal distribution of proven and probable invasive infections.

Infections caused by ^a	Protected Environment (PE) N = 190		Control N = 181	
	Proven	Probable	Proven	Probable
Yeasts				
<i>Candida</i> species	2	0	5	0
<i>Pichia</i> species	0	0	2	0
<i>Trichosporon</i> spp	0	0	1	0
Moulds				
<i>Aspergillus</i> species	0	1 ^b	1	0
<i>Fusarium</i> spp	0	0	1	0
<i>Rhizopus</i> spp	0	0	1	0
Nonspeciatiated species ^c	0	0	2	1

^a one *Histoplasma capsulatum* infection was identified in control group.

^b Galactomannan positivity in serum (index ≥ 0.5 twice) without culture isolation of causative species.

^c Histopathologic or cytopathologic evaluation, without culture isolation of causative species.

Table 4. Characteristics of patients with invasive mould infections.

Group, Patient n ^o .	Age	Diagnosis	Microbiological criteria	Fungi detected	Level	Outcome
Control						
1	31	AML	Positive biopsy for <i>A. niger</i>	<i>A. niger</i>	Proven	Died
2	26	AA ^b	Positive biopsy for <i>Rhizopus</i> spp.	<i>Rhizopus</i> spp	Proven	Died
3	57	NHL ^a	Positive blood culture for <i>Fusarium</i> spp.	<i>Fusarium</i> spp	Proven	Alive
4	38	CML	Positive biopsy for hyphae.	NS	Proven	Alive
5	43	ALL	Positive biopsy for hyphae.	NS	Proven	Died
6	37	AML ^b	Positive findings of cytopathologic evaluation for hyphae from BAL specimens.	NS	Probable	Alive
Protected environment						
1	60	MDS ^b	Positive result for galactomannan in > 2 blood samples.	NS	Probable	Died

ANC: absolute neutrophil count; AML: acute myeloid leukemia; CML: chronic myeloid leukemia; NHL: non-Hodgkin's lymphoma; ALL: acute lymphoid leukemia; AA: aplastic anemia; MDS: myelodysplastic syndrome; NS: non speciated; BAL: bronchoalveolar lavage.

^a autologous hematopoietic stem cell transplant;

^b allogeneic hematopoietic stem cell transplant in previous admissions.

Table 5. Frequency and duration of antifungal use in intervention and control groups.

	Frequency of use – n (%)			Days of use- md (P ₂₅ - P ₇₅)		
	PE (n= 190)	Control (n= 181)	<i>P</i> value	PE (n= 190)	Control (n= 181)	<i>P</i> value ^c
Amphotericin B (deoxycholate)	24 (12.6)	32 (17.7)	0.17 ^a	5.5 (3-10.5)	6 (3-10.7)	0.87
Amphotericin B (liposomal)	3 (1.6)	13 (7.2)	0.008 ^a	7 (3-10)	7 (2.5-9.5)	0.89
Amphotericin B (lipid complex)	0	2 (1.1)	0.24 ^b	-	5.5 (4-7)	-
Caspofungin	2 (1.1)	1 (0.6)	1.00 ^b	8.5 (3-14)	7 (7-7)	1.0
Fluconazole (PO)	96 (50.5)	78 (43.1)	0.15 ^a	12 (5-20)	11.5 (6-18)	0.81
Fluconazole (IV)	77 (40.5)	59 (32.6)	0.11 ^a	6 (1-11)	5 (1-11)	0.99
Itraconazole	12 (6.3)	15 (8.3)	0.47 ^a	12.5 (3.5-28.7)	21 (8-24)	0.96
Voriconazole (PO)	8 (4.2)	8 (4.4)	0.92 ^a	15.5 (10.2-22.5)	13.5 (9.5-33)	0.87
Voriconazole (IV)	3 (1.6)	4 (2.2)	0.72 ^b	2 (1-10)	5 (2.5-6.7)	0.59

^a Pearson's Chi-squared test; ^b Fisher's exact test; ^c Mann-Whitney's test

References

1. Martino R, Subira M. Invasive fungal infections in hematology: new trends. *Ann Hematol.* 2002 May;81(5):233-43.
2. Marr KA, Carter RA, Crippa F, et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002 Apr 1;34(7):909-17.
3. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica.* 2006 Aug;91(8):1068-75.
4. Martino R, Subira M, Rovira M, et al. Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: incidence and risk factors in 395 patients. *Br J Haematol.* 2002 Feb;116(2):475-82.
5. Jantunen E, Salonen J, Juvonen E, et al. Invasive fungal infections in autologous stem cell transplant recipients: a nation-wide study of 1188 transplanted patients. *Eur J Haematol.* 2004 Sep;73(3):174-8.
6. Velasco E, Bigni R. A prospective cohort study evaluating the prognostic impact of clinical characteristics and comorbid conditions of hospitalized adult and pediatric cancer patients with candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008 Jun 12.
7. Jantunen E, Ruutu P, Niskanen L, et al. Incidence and risk factors for invasive fungal infections in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant.* 1997 Apr;19(8):801-8.
8. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, et al. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep.* 2004 Mar 26;53(RR-3):1-36.
9. Fenelon LE. Protective isolation: who needs it? *J Hosp Infect.* 1995 Jun;30 Suppl:218-22.
10. Maertens J, Vreboos M, Boogaerts M. Assessing risk factors for systemic fungal infections. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2001 Mar;10(1):56-62.
11. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep.* 2000 Oct;49(RR-10):1-125, CE1-7.
12. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control.* 2007 Dec;35(10 Suppl 2):S65-164.
13. Humphreys H. Positive-pressure isolation and the prevention of invasive aspergillosis. What is the evidence? *J Hosp Infect.* 2004 Feb;56(2):93-100; quiz 63.
14. Benet T, Nicolle MC, Thiebaut A, et al. Reduction of invasive aspergillosis incidence among immunocompromised patients after control of environmental exposure. *Clin Infect Dis.* 2007 Sep 15;45(6):682-6.

15. Araujo R, Carneiro A, Costa-Oliveira S, et al. Fungal infections after haematology unit renovation: evidence of clinical, environmental and economical impact. *Eur J Haematol*. 2008 May;80(5):436-43.
16. Schlesinger A, Paul M, Gafter-Gvili A, et al. Infection-control interventions for cancer patients after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2008 Dec 16.
17. Sehulster L, Chinn RY. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep*. 2003 Jun 6;52(RR-10):1-42.
18. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis*. 2002 Jan 1;34(1):7-14.
19. Einsele H, Bertz H, Beyer J, et al. Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and interventional therapy strategies--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2003 Oct;82 Suppl 2:S175-85.
20. Sherertz RJ, Belani A, Kramer BS, et al. Impact of air filtration on nosocomial *Aspergillus* infections. Unique risk of bone marrow transplant recipients. *Am J Med*. 1987 Oct;83(4):709-18.
21. Loo VG, Bertrand C, Dixon C, et al. Control of construction-associated nosocomial aspergillosis in an antiquated hematology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996 Jun;17(6):360-4.
22. Oren I, Haddad N, Finkelstein R, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients during hospital construction: before and after chemoprophylaxis and institution of HEPA filters. *Am J Hematol*. 2001 Apr;66(4):257-62.
23. Vonberg RP, Gastmeier P. Nosocomial aspergillosis in outbreak settings. *J Hosp Infect*. 2006 Jul;63(3):246-54.
24. Alberti C, Bouakline A, Ribaud P, et al. Relationship between environmental fungal contamination and the incidence of invasive aspergillosis in haematology patients. *J Hosp Infect*. 2001 Jul;48(3):198-206.
25. Hahn T, Cummings KM, Michalek AM, et al. Efficacy of high-efficiency particulate air filtration in preventing aspergillosis in immunocompromised patients with hematologic malignancies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002 Sep;23(9):525-31.
26. Raad I, Hanna H, Osting C, et al. Masking of neutropenic patients on transport from hospital rooms is associated with a decrease in nosocomial aspergillosis during construction. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002 Jan;23(1):41-3.
27. Aquino VR, Goldani LZ, Pasqualotto AC. Update on the contribution of galactomannan for the diagnosis of invasive aspergillosis. *Mycopathologia*. 2007 Apr;163(4):191-202.
28. Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, et al. Infections in the neutropenic patient--new views of an old problem. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2001:113-39.

29. Nucci M, Anaissie E. Emerging fungi. *Infect Dis Clin North Am.* 2006 Sep;20(3):563-79.
30. Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev.* 2000 Apr;13(2):236-301.
31. Chayakulkeeree M, Ghannoum MA, Perfect JR. Zygomycosis: the re-emerging fungal infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006 Apr;25(4):215-29.
32. Pegues CF, Daar ES, Murthy AR. The epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis at a large teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001 Jun;22(6):370-4.
33. Thio CL, Smith D, Merz WG, et al. Refinements of environmental assessment during an outbreak investigation of invasive aspergillosis in a leukemia and bone marrow transplant unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000 Jan;21(1):18-23.
34. Reich G, Mapara MY, Reichardt P, et al. Infectious complications after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: comparison between patients with lymphoma or multiple myeloma and patients with solid tumors. *Bone Marrow Transplant.* 2001 Mar;27(5):525-9.
35. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis.* 2001 Dec 15;33(12):1959-67.
36. Pittet D, Mourouga P, Perneger TV. Compliance with handwashing in a teaching hospital. *Infection Control Program. Ann Intern Med.* 1999 Jan 19;130(2):126-30.
37. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme. Lancet.* 2000 Oct 14;356(9238):1307-12.
38. Trick WE, Vernon MO, Welbel SF, et al. Multicenter intervention program to increase adherence to hand hygiene recommendations and glove use and to reduce the incidence of antimicrobial resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007 Jan;28(1):42-9.
39. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2007 Dec 1;25(34):5471-89.
40. Dasbach EJ, Davies GM, Teutsch SM. Burden of aspergillosis-related hospitalizations in the United States. *Clin Infect Dis.* 2000 Dec;31(6):1524-8.
41. Slavin M, Fastenau J, Sukarom I, et al. Burden of hospitalization of patients with *Candida* and *Aspergillus* infections in Australia. *Int J Infect Dis.* 2004 Mar;8(2):111-20.
42. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008 Jun 15;46(12):1813-21.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo permitiu avaliar o impacto da implantação de uma unidade de ambiente protegido, dotada de sistemas de alta tecnologia para manutenção da qualidade do ar, nos cuidados prestados aos pacientes neutropênicos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Observou-se melhora dos desfechos clínicos após a intervenção e pôde-se conhecer a epidemiologia local dos patógenos associados aos episódios de neutropenia febril, condição essencial para auxiliar na escolha dos melhores esquemas de tratamento antimicrobiano a serem utilizados empiricamente em pacientes neutropênicos atendidos na instituição. Embora tenha ocorrido redução significativa das taxas de neutropenia febril, infecções fúngicas invasivas e mortalidade, não foi observada redução do tempo de internação hospitalar e utilização de antimicrobianos. Os dados relativos ao consumo de antifúngicos sugerem que a implementação desta estratégia, embora implique em alto investimento financeiro, pode resultar em economia de recursos a longo prazo.

O impacto da implementação de estratégias preventivas propostas por organizações norte-americanas e européias deve ser avaliado em países com diferentes características sócio-econômicas. Até o momento, a maioria dos estudos que documentam o impacto destas estratégias foram realizados em países desenvolvidos. O conhecimento da relação custo-benefício das medidas adotadas em países em desenvolvimento é imprescindível para verificação da plausibilidade e aplicabilidade destas recomendações em diferentes cenários. Os resultados aqui obtidos podem ser considerados na definição de políticas públicas de saúde, particularmente no que se refere ao financiamento de tratamentos de alto custo, de forma a obter o máximo proveito dos recursos investidos. Como perspectivas futuras, nota-se, portanto, a necessidade de uma avaliação econômica completa da implementação de uma unidade especializada para admissão de pacientes de alto risco. Para manutenção e constante melhoria das práticas adotadas, é fundamental o acompanhamento contínuo dos resultados alcançados.

8 ANEXOS

ANEXO 1 – DOENÇAS DE BASE EM CADA CATEGORIA DE RISCO

Categoria de risco – n (%)	Ambiente Protegido (N=190)	Controle (N=181)
TCTH AUTÓLOGO	50 (26,3)	37 (20,4)
Mieloma múltiplo	38 (76,0)	18 (48,6)
Linfoma não-Hodgkin	7 (14,0)	11 (29,7)
Doença de Hodgkin	4 (8,0)	5 (13,5)
Leucemia mielóide aguda	1 (2,0)	2 (5,4)
Leucemia linfocítica aguda	0	1 (2,7)
TCTH ALOGÊNICO	19 (10,0)	18 (9,9)
Leucemia mielóide aguda	5 (26,3)	0
Leucemia mielóide crônica	0	3 (16,7)
Leucemia linfocítica aguda	3 (15,8)	5 (27,8)
Leucemia linfocítica crônica	0	2 (11,1)
Linfoma não-Hodgkin	0	1 (5,6)
Doença de Hodgkin	1 (5,3)	1 (5,6)
Aplasia de medula	4 (21,1)	2 (11,1)
Síndrome mielodisplásica	2 (10,5)	3 (16,7)
Adrenoleucodistrofia	1 (5,3)	0
Mielofibrose	2 (10,5)	0
Sarcoma granulocítico	1 (5,3)	1 (5,6)
LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA	63 (40,0)	52 (32,6)
OUTRAS	58 (30,5)	74 (40,9)
Leucemia mielóide crônica	9 (15,5)	3 (4,1)
Leucemia linfocítica aguda	11 (19,0)	20 (27,0)
Leucemia linfocítica crônica	6 (10,3)	2 (2,7)
Mieloma múltiplo	11 (19,0)	2 (2,7)
Linfoma não-Hodgkin	14 (24,1)	21 (28,4)
Doença de Hodgkin	0	4 (5,4)
Aplasia de medula	2 (3,4)	4 (5,4)
Síndrome mielodisplásica	4 (6,9)	2 (2,7)
Macroglobulinemia Waldenström	0	1 (1,4)
Tricoleucemia	0	2 (2,7)
Tumores sólidos	1 (1,7)	10 (13,5)
Outras*	0	3 (4,1)

TCTH: transplante de células-tronco hematopoéticas

* Lupus eritematoso sistêmico, hepatite viral C, colite ulcerativa.

ANEXO 2 – FICHA DE COLETA

Número | | | | |

Prontuário | | | | | | | | | | |

Leito | | | | | | |

Nome _____

Sexo: 1. Masculino 0. Feminino

Idade | | | |

Data internação | | | | / | | | | / | | | | | | |

Data alta | | | | / | | | | / | | | | | | |

Tempo internação | | | | |

Doença de base: _____

Motivo internação 5º Sul: _____

Causa da neutropenia:1. QT 3. Imunossupressor
2. Agudização da doença Outra: _____Crítérios de inclusão:Leucócitos/mm³ | | | | | | |Neutrófilos/mm³ | | | | | | |

Data hemograma | | | | / | | | | / | | | | | | |

Data recuperação neutrófilos (>500/mm³)
e leucócitos (>1000/mm³)

| | | | / | | | | / | | | | | | |

Atende aos critérios de neutropenia?

1. Sim 0. Não

Neutrófilos < 100/mm³?

1. Sim 0. Não

Duração neutropenia (dias): | | | | |

Interna com neutropenia febril? 1. Sim 0. Não

Unidade | | |

Numero | | | | |

Pront | | | | | | | | | | |

Leito | | | | | | |

Nome _____

Sexo | | |

Idade | | | |

Dataint | | | | / | | | | / | | | | | | |

Dataalta | | | | / | | | | / | | | | | | |

Tempo | | | | |

Tempo5 | | | | |

Doebase | | | | |
Motivo | | | | |
Causa | | | | |

Leuc | | | | | | |

Neutr | | | | | | |

DatHMG | | | | / | | | | / | | | | | | |

Datrecup | | | | / | | | | / | | | | | | |

Critneu | | | |

Neut100 | | | |

DuraNeutr | | | | |

Interna NF | | | |

Fez neutropenia febril? 1. Sim 0. Não

Picos febris

Tax1 (°C) _____ Hora1 _____

Data1 |__|_|_|/|__|_|_|/|__|_|_|_|_|

Tax2 (°C) _____ Hora2 _____

Data2 |__|_|_|/|__|_|_|/|__|_|_|_|_|

Tax3 (°C) _____ Hora3 _____

Data3 |__|_|_|/|__|_|_|/|__|_|_|_|_|

Atende aos critérios de febre? 1.Sim 0.Não

Óbito: 1. Sim 0. Não

Causa direta: _____

Causa antecedente: _____

Categoria de Risco (escore MASCC)

Características	Escore
Extensão da doença infecciosa:	
Sintomas leves	5
Sintomas moderados	3
Ausência de hipotensão (90/60 mmHg)	5
Ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica	4
Tumor sólido ou ausência de infecção fúngica	4
Ausência de desidratação	3
Início da febre fora do hospital	3
Idade < 60 anos	2
TOTAL	

Doença hematológica não maligna? 1.Sim 0.Não

Doença viral determinando neutropenia?

1.Sim 0.Não

Paciente submetido à TCTH alogênico até 5 anos após suspensão de imunossupressão e escore < 21 pontos? 1.Sim 0.Não

Paciente submetido à transplante de qualquer natureza na vigência de imunossupressão e escore < 21 pontos? 1.Sim 0.Não

Complicações infecciosas graves em episódios anteriores de NF e escore < 21 pontos?

1.Sim 0.Não

Paciente portador de leucemias recidivadas ou refratárias na vigência ou após QT de resgate e escore < 21 pontos? 1.Sim 0.Não

Categoria de risco: 1.Baixo 2. Alto 3. Altíssimo

Febre |__|
 Tax1 |__|_|_|,|__|
 FHora1|__|_|_|h|__|_|_|min
 FData1 |__|_|_|/|__|_|_|/|__|_|_|_|_|
 Tax2 |__|_|_|,|__|
 FHora2|__|_|_|h|__|_|_|min
 FData2 |__|_|_|/|__|_|_|/|__|_|_|_|_|
 Tax3 |__|_|_|,|__|
 FHora3|__|_|_|h|__|_|_|min
 FData3 |__|_|_|/|__|_|_|/|__|_|_|_|_|
 Critfeb |__|

Obito |__|

Causa1 |__|_|_| Causa2 |__|_|_|

sSintoma |__|

sHipot |__|

sDPOC |__|

sInfung |__|

sDesidr |__|

sInfebre |__|

sIdade |__|

Escore |__|_|_|

Naomalig |__|

Viral |__|

TCTH5 |__|

Transpl |__|

Complic |__|

Leureci |__|

Risco |__|

Fatores modificadores da terapêutica antimicrobiana empírica:

Diarréia (ausência de mucosite ou dor perianal)?

1.Sim 0.Não

Diarréia relacionada à mucosite grave ou presença de dor perianal?

1.Sim 0.Não

Suspeita de porta de entrada cutânea ou cateter com sinais de infecção? 1.Sim 0.Não

Hipotensão? 1.Sim 0.Não

Sintomas neurológicos? 1.Sim 0.Não

Foco na cavidade oral? 1.Sim 0.Não

Utilizou QT: 1. Sim 0. Não

QT utilizadas:

QT	Início	Término

Realizou TCTH? 1. Sim 0. Não

1.TCTH autólogo

2.TCTH alogênico aparentado

3.TCTH alogênico não-aparentado

Data TCTH |__|_|/|__|_|/|__|_|_|_|_|

Prescrição de filgrastima durante a neutropenia?

1. Sim 0. Não

Prescrição de terapia imunossupressora?

1. Sim 0. Não

Medicamento	Início	Término	Dose/ Via
Metilprednisolona			
Prednisona			
Ciclosporina			
Tacrolimus			
Micofenolato			
Outro			

Diarr1 |__|

Diarr2 |__|

Cateteinf |__|

Hipot |__|

Neurol |__|

Focoral |__|

UsouQT |__|

QT1 |__|_|

DaterQT1 |__|_|/|__|_|/|__|_|_|_|_|

QT2 |__|_|

DaterQT2 |__|_|/|__|_|/|__|_|_|_|_|

QT3 |__|_|

DaterQT3 |__|_|/|__|_|/|__|_|_|_|_|

QT4 |__|_|

DaterQT4 |__|_|/|__|_|/|__|_|_|_|_|

TCTH |__|

TipoTCTH |__|

DafTCTH |__|_|/|__|_|/|__|_|_|_|_|

Filgrast |__|

Imunos |__|

Imuno1 |__|_| Tempimu1 |__|_|_|_|

Datimun1 |__|_|/|__|_|/|__|_|_|_|_|

Imuno2 |__|_| Tempimu2 |__|_|_|_|

Datimun2 |__|_|/|__|_|/|__|_|_|_|_|

Imuno3 |__|_| Tempimu3 |__|_|_|_|

Datimun3 |__|_|/|__|_|/|__|_|_|_|_|

Medicamento	Início	Término	Dose/Via
Ganciclovir			
Gentamicina			
Imipenem			
Levofloxacino			
Meropenem			
Metronidazol			
Nistatina			
Norfloxacino			
Piperacilina/ Tazobactam			
Sulfa/ Trimetropim			
Vancomicina			
Voriconazol			
Outro			

Realizou quimioprofilaxia? 1. Sim 0. Não

Medicamentos prescritos para profilaxia:

- () Aciclovir
 () Ciprofloxacino
 () Fluconazol
 () Itraconazol
 () SMZ/TMP
 () Valaciclovir
 () Outro _____

Usou vancomicina empírica? 1. Sim 0. Não

ATB12 _____

DatinATB12 |__|_|_|/|__|_|_|/|__|_|_|_|_|_|_|_|_|

DoseATB12|__|_|_|_|_|_|_|_|_| Via12|_|_|

Dias12|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

ATB13 _____

DatinATB13 |__|_|_|/|__|_|_|/|__|_|_|_|_|_|_|_|_|

DoseATB13|__|_|_|_|_|_|_|_|_| Via13|_|_|

Dias13|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

ATB14 _____

DatinATB14 |__|_|_|/|__|_|_|/|__|_|_|_|_|_|_|_|_|

DoseATB14|__|_|_|_|_|_|_|_|_| Via14|_|_|

Dias14 |__|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

ATB15 _____

DatinATB15 |__|_|_|/|__|_|_|/|__|_|_|_|_|_|_|_|_|

DoseATB15|__|_|_|_|_|_|_|_|_| Via15|_|_|

Dias15|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

ATB16 _____

DatinATB16 |__|_|_|/|__|_|_|/|__|_|_|_|_|_|_|_|_|

DoseATB16|__|_|_|_|_|_|_|_|_| Via16|_|_|

Dias16|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

ATB17 _____

DatinATB17 |__|_|_|/|__|_|_|/|__|_|_|_|_|_|_|_|_|

DoseATB17|__|_|_|_|_|_|_|_|_| Via17|_|_|

Dias17|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

ATB18 _____

DatinATB18 |__|_|_|/|__|_|_|/|__|_|_|_|_|_|_|_|_|

DoseATB18|__|_|_|_|_|_|_|_|_| Via18|_|_|

Dias18|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

ATB19 _____

DatinATB19 |__|_|_|/|__|_|_|/|__|_|_|_|_|_|_|_|_|

DoseATB19|__|_|_|_|_|_|_|_|_| Via19|_|_|

Dias19|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Profil |__|_|

Profil1 |__|_|

Profil2 |__|_|

Profil3 |__|_|

Profil4 |__|_|

Vancemp |__|_|

Antimicrobianos prescritos no início da terapia

ATB1 _____
 ATB2 _____
 ATB3 _____

Iatb1	_ _ _
Iatb2	_ _ _
Iatb3	_ _ _
Iatbprot	_

ATB inicial segundo protocolo? 1. Sim 0. Não

Primeira modificação empírica:

1. Após 5 dias de esquema inicial nos pacs. de baixo risco estáveis s/ fatores modificadores.
2. Após 72h em pacs. de alto risco estáveis s/ fatores modificadores.
3. Após 48h em pacientes com piora clínica
4. Outra _____
8. Não houve modificação

ModEmp	_
--------	---

Modif1	_
--------	---

Modprot	_
---------	---

Possibilidades de primeira modificação empírica:

1. Pacs que iniciaram com tto oral: substituição da via de administração p/ parenteral com ampicilina/sulbactam + gentamicina ou ciprofloxacino OU substituir por cefepime;
2. Pacs que iniciaram com cefepime com ou sem aminoglicosídeo: acrescentar vancomicina;
3. Pacs que iniciaram com vancomicina: acrescentar anfotericina B (se já estiver c/pelo menos 5 dias de uso de ATB de amplo espectro) OU ampliar cobertura para gram-negativos (pode ser feito adicionando amicacina; se amicacina já estava sendo utilizada, substituir cefepime por piperacilina/tazobactam);
4. Outra _____

Modificação segundo protocolo? 1.Sim 0. Não

Exames culturais realizados

Amostra	Data	Resultado

Hemoc	_ _	Hpos	_ _
Hgerme1	_ _		
Hdata1	_ _ / _ _ / _ _ _ _		
Uroc	_ _	Upos	_ _
Ugerme1	_ _		
Udata1	_ _ / _ _ / _ _ _ _		
Cateter	_ _	Catpos	_ _
Cgerme1	_ _		
Cdata1	_ _ / _ _ / _ _ _ _		
Escarro	_ _	Epos	_ _
Egerme1	_ _		
Edata1	_ _ / _ _ / _ _ _ _		
LCR	_ _	LCRpos	_ _
LCgerme1	_ _		
LCdata1	_ _ / _ _ / _ _ _ _		
LBA	_ _	LBApos	_ _
LBgerme1	_ _		
LBdata1	_ _ / _ _ / _ _ _ _		
Fezes	_ _	Fezpos	_ _
Fezgerme1	_ _		
Fezdata1	_ _ / _ _ / _ _ _ _		
Outra	_ _	Outpos	_ _
Ogerme1	_ _		
Odata1	_ _ / _ _ / _ _ _ _		

Coleta de cultura antes do início do ATB?

1.Sim 0.Não

Cultura |__|

Probabilidade de Infecção Fúngica Invasiva:
(Consultar guideline EORTC 2002)

1.Provada 2.Provável 3.Possível

IFI |__|

Exames realizados para auxiliar no diagnóstico:

Exame	Amostra	Resultado

Fatorprov |__|

Fatormic |__|

Fatorhosp |__|

Fatorcli |__|

Fator microbiológico que define IFI provada?

1. Sim 0. Não

Outro fator microbiológico? 1. Sim 0. Não

Fator do hospedeiro? 1. Sim 0. Não

Fator clínico? 1. Sim 0. Não

Uso de cateter venoso central? 1. Sim 0. Não

Cateter2 |__|

Topografia da infecção

1. SNC

2. Pulmonar 7.Seios da face

3. TU 99. Ignorado

4. Pele 88. Não se aplica

6. Cateter Outro _____

Topog |__|__|

Adesão ao protocolo assistencial de NF:

1. Total (6 itens)

2. Parcial (4-5 itens)

3. Não adesão (0 – 3 itens)

Adesão |__|

Outras situações clínicas associadas:

1. _____

2. _____

3. _____

Assoc1 |__|__| Assoc4 |__|__|

Assoc2 |__|__| Assoc5 |__|__|

Assoc3 |__|__| Assoc6 |__|__|

Plaquetas: _____

Plaquetas |__|__|__|

Perfil de sensibilidade aos ATBs

ATB/Microorganismos			
Ácido Nalidíxico			
Amicacina			
Amoxi/Clavulanato			
Amoxicilina			
Ampi/Sulbactam			
Ampicilina			
Anfotericina B			
Aztreonam			
Cefalotina			
Cefepime			
Cefotaxima			
Cefpiroma			
Ceftazidima			
Ceftriaxona			
Cefuroxima			
Ciprofloxacino			
Clindamicina			
Cloranfenicol			
Doxiciclina			
Eritromicina			
Estreptomicina			
Gentamicina			
Imipenem			
Levofloxacino			
Linezolida			
Meropenem			
Nitrofurantoína			
Norfloxacino			
Oxacilina			
Penicilina			
Piperaci/Tazo			
Rifampicina			
Sulfa/Trimetropim			
Teicoplanina			
Ticarcilina/Clavu			
Tobramicina			
Vancomicina			
Outros			

(1)Sensível (2)Intermediário (3)Resistente

Característica da infecção:

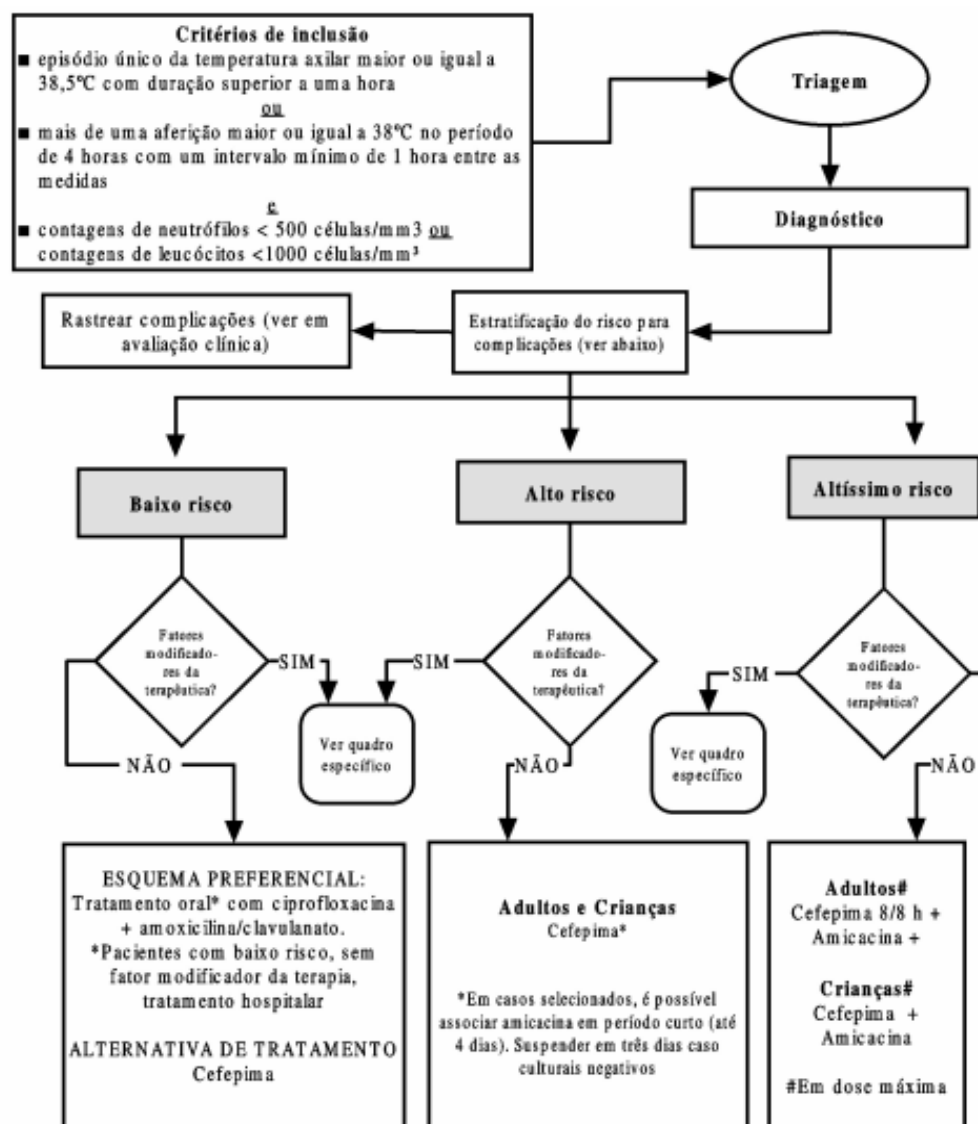
1. Microbiologicamente documentada
2. Clinicamente documentada
3. FUO (origem desconhecida)

Mic1	_ _ / _ _	
Datmic1	_ _ / _ _ / _ _ _ _ _	
Ácnali ()	Amica ()	Amocl ()
Amoxi ()	Ampsu ()	Ampi ()
Anfo ()	Aztre ()	Cefalot ()
Cefe ()	Cefot ()	Cefpi ()
Ceftaz ()	Ceftria ()	Cefuro ()
Cipro ()	Clinda ()	Cloran ()
Doxi ()	Eritro ()	Estrep ()
Genta ()	Imip ()	Mero ()
Nitrof ()	Norflox ()	Oxa ()
Penic ()	Pipetz ()	Quino ()
Rifam ()	SMZT ()	Teico ()
TicarC ()	Tobra ()	Vanco ()
Levo ()	Erta ()	
Mic2	_ _ / _ _	
Datmic2	_ _ / _ _ / _ _ _ _ _	
Ácnali2 ()	Amica2 ()	Amocl2 ()
Amoxi2 ()	Ampsu2 ()	Ampi2 ()
Anfo2 ()	Aztre2 ()	Cefalot2 ()
Cefe2 ()	Cefot2 ()	Cefpi2 ()
Ceftaz2 ()	Ceftria2 ()	Cefuro2 ()
Cipro2 ()	Clinda2 ()	Cloran2 ()
Doxi2 ()	Eritro2 ()	Estrep2 ()
Genta2 ()	Imip2 ()	Mero2 ()
Nitrof 2 ()	Norflo2 ()	Oxa2 ()
Penic2 ()	Pipetz2 ()	Quino2 ()
Rifam2 ()	SMZT2 ()	Teico2 ()
TicarC2 ()	Tobra2 ()	Vanco2 ()
Levo2 ()	Erta2 ()	
Mic3	_ _ / _ _	
Datmic3	_ _ / _ _ / _ _ _ _ _	
Ácnali3 ()	Amica3 ()	Amocl3 ()
Amoxi3 ()	Ampsu3 ()	Ampi3 ()
Anfo3 ()	Aztre3 ()	Cefalot3 ()
Cefe3 ()	Cefot3 ()	Cefpi3 ()
Ceftaz3 ()	Ceftria3 ()	Cefuro3 ()
Cipro3 ()	Clinda3 ()	Cloran3 ()
Doxi3 ()	Eritro3 ()	Estrep3 ()
Genta3 ()	Imip3 ()	Mero3 ()
Nitrof 3 ()	Norflo3 ()	Oxa3 ()
Penic3 ()	Pipetz3 ()	Quino3 ()
Rifam3 ()	SMZT3 ()	Teico3 ()
TicarC3 ()	Tobra3 ()	Vanco3 ()
Levo3 ()	Erta3 ()	

Infecção |_|_|

ANEXO 3 – PROTOCOLO DE MANEJO DA NEUTROPENIA FEBRIL

PROTOCOLO ASSISTENCIAL DE MANEJO DA NEUTROPENIA FEBRIL



Data da revisão: 07/2003

Serviços Responsáveis: Medicina Interna, Hematologia, Emergência, Oncologia, Pediatria, Medicina Intensiva, Oncologia Pediátrica, TMO e Controle de Infecção Hospitalar

HOSPITAL DE
CLÍNICASPROTOCOLO ASSISTENCIAL
DE MANEJO DA NEUTROPENIA FEBRIL

Estratificação de risco para pacientes neutropênicos na vigência de febre

Pacientes Adultos (idade \geq 16 anos) com neutropenia relacionada a tratamento quimioterápico de tumores sólidos ou hematológicos:

Características ^b	Escore
Extensão da doença infecciosa ^a	
Sintomas leves	5
Sintomas moderados	3
Ausência de hipotensão (90/60 mmHg)	5
Ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica	4
Tumor sólido ou ausência de infecção fúngica	4
Ausência de desidratação	3
Início da febre fora do hospital	3
Idade < 60 anos	2

^aEscolha um item apenas

^bPacientes com idade igual ou superior a 16 anos

O escore de risco máximo é 26 pontos. Pacientes com escore \geq 21 pontos podem ser classificados como de baixo risco para a ocorrência de complicações e morbidade relacionadas ao episódio de neutropenia febril. A estratificação de risco deve ser considerada como subsídio à tomada de decisão, não substituindo o julgamento clínico

Observações

- Pacientes portadores de doença hematológica não maligna que apresentam neutropenia febril devem ser considerados como alto risco para complicações infecciosas
- Doenças virais determinando neutropenia febril são consideradas de baixo risco para complicações infecciosas

Estratificação de risco em pacientes adultos(*)

Baixo risco	Escore \geq 21 pontos
Alto risco	Escore < 21 pontos
Altíssimo risco	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Paciente submetido a transplante de medula óssea alogênico até 5 anos após a suspensão da imunossupressão ou transplante de qualquer natureza na vigência de imunossupressão e escore < 21 pontos ▪ Paciente que já apresentou complicações infecciosas graves em episódios anteriores de neutropenia febril e escore < 21 pontos ▪ Paciente portador de leucemias recidivadas ou refratárias na vigência ou após quimioterapias de resgate e escore < 21 pontos

Pacientes pediátricos(**)

O baixo risco para complicações associadas aos episódios de neutropenia febril está associado à ausência de todos os seguintes achados:

- Idade inferior a 1 ano
- Pneumonia
- Disfunção de órgão alvo
- Mucosite determinando estomatite com necessidade de dieta líquida ou impossibilidade de alimentação por via oral
- Desidratação
- Imunodeficiência adquirida (HIV)
- Diarréia
- Neoplasia não controlada
- Coagulação intravascular disseminada

(**) Essa classificação aplica-se a pacientes com idades inferiores a 16 anos

Avaliação clínica e laboratorial inicial do paciente neutropênico febril

- Anamnese e exame físico detalhados, incluindo a pesquisa de manifestações de infecção de pele e mucosas, cavidade oral e região perianal. Valorizar sintomas como a presença de dor retal.
- Hemograma e plaquetas
- Uréia e Creatinina
- Transaminases
- Em adultos, raio-X de tórax conforme critérios clínicos. O uso rotineiro não está indicado para os pacientes estratificados como de baixo risco (ver estratificação de risco) que não apresentam sintomas respiratórios
- Em crianças, o raio-X de tórax deve ser realizado de rotina
- Hemoculturas. Em pacientes com cateteres vasculares, solicitar uma amostra de cada via e outra periférica
- Urocultura deve ser solicitada de rotina em crianças sem controle esfinteriano. Em adultos, a cultura de urina deve ser solicitada de rotina na presença de sintomas urinários, nos pacientes com sonda urinária ou que foram submetidos a procedimento urinário invasivo
- Culturais específicos havendo indícios de infecção localizada

FATORES MODIFICADORES DA TERAPÊUTICA ANTIMICROBIANA EMPÍRICA

- a) Diarréia: Evitar tratamento oral. Ampliar cobertura para germes gram-negativos utilizando aminoglicosídeo.
- b) Diarréia relacionada a mucosite grave ou presença de dor perianal: Adicionar amicacina e metronidazol.
- c) Suspeita de porta de entrada cutânea ou cateter com sinais de infecção: Adicionar vancomicina (ver quadro específico de indicações de uso da vancomicina) até ter resultado das culturas e reavaliação clínica.
- e) Hipotensão: Adicionar vancomicina e amicacina até obter o resultado das culturas.
- f) Sintomas neurológicos: se possível realizar tomografia de crânio, punção lombar e utilizar cefepima e ampicilina em doses máximas.
- g) Foco na cavidade oral: associar clindamicina (não é necessário no caso de esquemas com amoxicilina-clavulanato ou ampicilina-sulbactam).

MODIFICAÇÕES EMPÍRICAS NO USO DE ANTIMICROBIANOS

As modificações na terapêutica antimicrobiana empírica são dependentes do julgamento clínico, resultados de exames culturais, nível de neutropenia e previsão de duração da mesma.

Sempre que possível, os antimicrobianos devem ser ajustados para os germes mais comumente associados às infecções e o perfil de sensibilidade no HCPA. Consulte o perfil de sensibilidade no AGH.

Primeira modificação empírica

- Após 5 dias de esquema inicial nos pacientes de baixo risco estáveis sem fatores modificadores;
- Após 72 horas nos pacientes de alto risco estáveis sem fatores modificadores;
- Após 48 horas em pacientes com piora clínica, dependendo do esquema inicial.

Possibilidades de modificação empírica

- Nos pacientes que iniciaram tratamento oral, substituir via de administração para parenteral com ampicilina/sulbactam mais gentamicina ou ciprofloxacina, OU substituir por cefepima;
- Nos pacientes que iniciaram com cefepima com ou sem aminoglicosídeo: acrescentar vancomicina;
- Nos pacientes que iniciaram já com vancomicina: acrescentar anfotericina B se já estiver com pelo menos cinco dias de uso de antibióticos de amplo espectro ou, alternativamente, ampliar a cobertura para gram-negativos. Isso pode ser feito adicionando amicacina. Se essa já vinha sendo administrada, substituir cefepima por piperacilina-tazobactam

Segunda modificação empírica

- Acrescentar vancomicina (ver quadro específico de indicações de uso da vancomicina);
- Acrescentar Anfotericina B
- Considerar ampliar cobertura para germes gram-negativos

Terceira modificação empírica

- Substituir as drogas para germes gram-negativos por um carbapenêmico: Imipenem e Meropenem em pacientes estáveis sem foco, foco gastrointestinal ou urinário, ou foco pulmonar leve. Imipenem 1 g cada 6 horas ou meropenem 1 g cada 8 horas para foco pulmonar grave ou hipotensão que necessite suporte farmacológico;

Quarta modificação empírica

- Considerar os germes gram-negativos resistentes a carbapenêmicos mais frequentes no HCPA: *Pseudomonas aeruginosa* e *Stenotrophomonas maltophilia*.
- Para *P. aeruginosa* a droga de escolha é ceftazidima em dose alta (6 g/dia para adultos, 200 mg/kg/dia em crianças). Para *S. maltophilia* pode-se usar cotrimoxazol ou ticarcilina/clavulanato.

USO DA VANCOMICINA:

O uso empírico da vancomicina deve ser suspenso se:

- a) Culturas negativas e ausência de melhora da curva térmica cinco dias após o início da droga;
- b) Em pacientes com culturas positivas para estafilococos sensíveis à oxacilina, que é mais ativa do que a vancomicina contra esses patógenos, associada ou não a gentamicina ou amicacina (dependendo do antibiograma);
- c) Após 10 a 14 dias no paciente estável, sem foco identificado.

ORIENTAÇÕES QUANTO A OUTRAS SITUAÇÕES ESPECÍFICAS

1. Na presença de infiltrado pulmonar difuso associado à dispnéia: cobrir *Pneumocystis carinii* (naqueles pacientes que não estão recebendo antibioticoprofilaxia) com cotrimoxazol (15 a 20 mg/kg do componente trimetoprim), *Mycoplasma*, *Chlamydia* e *Legionella* (com macrolídeo ou levofloxacina). Considerar ainda a possibilidade de vírus respiratórios e CMV.
2. Em quadros arrastados pulmonares, instituir cobertura para fungos com anfotericina B. Buscar agressivamente o diagnóstico (sorologias, escarro, lavado broncoalveolar e tomografia computadorizada de alta resolução)
3. Consolidações pulmonares justapleurais: considerar a possibilidade de *Aspergillus* e entrar com anfotericina B precocemente; buscar o diagnóstico microbiológico agressivamente;
4. Lesão pulmonar escavada: Considerar a presença de fungos, tuberculose e nocardiose.
5. Pneumonia com evolução associada à necrose: *Klebsiella* e outros gram-negativos, *S. aureus*, *Legionella* e *Nocardia*.

CONDUTA CLÍNICA NA NEUTROPENIA FEBRIL

	EM (0-6horas)	1º Dia (6-24h)	Durante a internação	Pré-alta
Avaliação	<input type="checkbox"/> Anamnese <input type="checkbox"/> Exame Físico <input type="checkbox"/> Avaliação da pele e cavidades <input type="checkbox"/> Inspeção da região perianal	<input type="checkbox"/> Anamnese <input type="checkbox"/> Exame Físico <input type="checkbox"/> Avaliação da pele e cavidades <input type="checkbox"/> Inspeção da região perianal	<input type="checkbox"/> Anamnese <input type="checkbox"/> Exame Físico <input type="checkbox"/> Avaliação da pele e cavidades <input type="checkbox"/> Inspeção da região perianal	
Exames Diagnósticos	<input type="checkbox"/> Hemograma e plaquetas <input type="checkbox"/> Uréia, Creatinina <input type="checkbox"/> Transaminases <input type="checkbox"/> Hemoculturas <input type="checkbox"/> RX de tórax em crianças <input type="checkbox"/> Urocultura em crianças sem controle esfinteriano <input type="checkbox"/> Urocultura em adultos submetidos à sondagem urinária ou procedimento urinário invasivo <input type="checkbox"/> Culturais específicos se suspeita de infecção localizada <input type="checkbox"/> Em adultos, RX conforme critérios clínicos		<input type="checkbox"/> Hemograma e plaquetas <input type="checkbox"/> Uréia, Creatinina <input type="checkbox"/> Transaminases	<input type="checkbox"/> Hemograma e plaquetas <input type="checkbox"/> Uréia, Creatinina <input type="checkbox"/> Transaminases
Cuidados	<input type="checkbox"/> Acesso IV Ver próxima página	<input type="checkbox"/> Acesso IV Ver próxima página	<input type="checkbox"/> Acesso IV Ver próxima página	<input type="checkbox"/> Acesso IV Ver próxima página
Medicações	<input type="checkbox"/> Antimicrobianos (ver quadro específico) <input type="checkbox"/> Oxigênio <input type="checkbox"/> Hidratação VO/IV	<input type="checkbox"/> Antimicrobianos (ver quadro específico) <input type="checkbox"/> Oxigênio <input type="checkbox"/> Hidratação VO/IV	<input type="checkbox"/> Antimicrobianos (ver quadro específico) <input type="checkbox"/> Oxigênio <input type="checkbox"/> Hidratação VO/IV	<input type="checkbox"/> Antimicrobianos (ver quadro específico) <input type="checkbox"/> Oxigênio <input type="checkbox"/> Hidratação VO/IV
Atividade Física	<input type="checkbox"/> Repouso - Sentar na cadeira	<input type="checkbox"/> Atividade conforme tolerância	<input type="checkbox"/> Deambulação	<input type="checkbox"/> Deambulação
Resultados Esperados	<input type="checkbox"/> Paciente/Família têm entendimento básico do manejo do paciente. <input type="checkbox"/> Paciente entende doença e tratamento proposto.	<input type="checkbox"/> Paciente foi orientado de acordo com as rotinas e cuidados necessários <input type="checkbox"/> Andar clínico: se estável e não estiver em instabilidade hemodinâmica e respiratória.	<input type="checkbox"/> Paciente/Família foram informados sobre as condições do paciente. <input type="checkbox"/> Preparo da família para condições do paciente.	<input type="checkbox"/> Paciente tem entendimento do tratamento proposto <input type="checkbox"/> Preparo da família para alta do paciente

CUIDADOS NA PREVENÇÃO DE INFECÇÕES EM NEUTROPÊNICOS				
	Emergência	Unidade de Internação	UTI	TMO
Higienização das Mãos	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Antes de entrar nos Box B e C: lavagem das mãos com água e sabão e após fricção com álcool glicerinado. Box A: lavar com água + clorexidina 2% <input type="checkbox"/> Secagem com papel toalha <input type="checkbox"/> Urgências: fricção com álcool glicerinado. 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Lavagem das mãos com clorexidina 2% , no início e final do turno, antes/após realização de procedimentos invasivos. <input type="checkbox"/> Secagem com papel toalha. <input type="checkbox"/> Urgências: fricção com álcool glicerinado 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Lavagem das mãos com clorexidina 2% ou PVPI degermante. Secagem com papel toalha. <input type="checkbox"/> Urgências: fricção com álcool glicerinado 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Lavagem das mãos com clorexidina 2% ou PVPI degermante antes de entrar na unidade e após fricção com álcool glicerinado. Secagem com papel toalha.
Cuidados gerais com a pele	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Inspeccionar sítios de entrada, diariamente: mucosas, períneo, acesso vascular. 		<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Inspeccionar sítios de entrada, diariamente: mucosas, períneo, acesso vascular. <input type="checkbox"/> Aplicar a escala de avaliação de grau de risco de úlcera de pressão 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Inspeccionar sítios de entrada, diariamente: mucosas, períneo, acesso vascular.
Cuidados com a cavidade oral	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Clorexidina 0,12%, 2 vezes/dia, em paciente sem lesão <input type="checkbox"/> Oferecer escova macia com pasta dental, após as refeições 			
Cuidados com alimentos	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Dieta: fervidos e cozidos <input type="checkbox"/> Proibir entrada de alimentos trazidos por familiares <input type="checkbox"/> Água engarrafada ou filtrada e fervida, somente após laudo de liberação microbiológico. <input type="checkbox"/> Utensílios lavados em água quente. 			
Barreiras Anti-infecciosas (máscaras, avental)	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Se as contagens de células forem $\leq 1000\text{leu}/500\text{neutrófilos}/\text{mm}^3$, usar máscara ao entrar em contato com paciente. <input type="checkbox"/> TMO autólogo, alogênico e neutropênicos em geral: sem recomendação de uso de barreiras. Uso de máscara no paciente. <input type="checkbox"/> Proibida a entrada de profissionais/ visitantes com suspeita de infecções transmitidas por vias aéreas. Se for imperiosa a entrada, colocar máscara. 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> TMO alogênico: usar máscara e avental ao entrar em contato com paciente. <input type="checkbox"/> TMO autólogo e neutropênicos em geral: sem recomendação de uso de barreiras. <input type="checkbox"/> Desinfetar termômetro e outros materiais com álcool a 70%. <input type="checkbox"/> Proibida a entrada de profissionais/ visitantes com suspeita de infecções transmitidas por vias aéreas. 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> TMO alogênico: usar máscara e avental ao entrar em contato com paciente. <input type="checkbox"/> TMO autólogo e neutropênicos em geral: sem recomendação de uso de barreiras. <input type="checkbox"/> Individualizar estetoscópio, termômetro e aparelho de pressão, desinfetando-os após o uso com álcool a 70%. <input type="checkbox"/> Proibida a entrada de profissionais/ visitantes com suspeita de infecções transmitidas por vias aéreas e herpes labial. Se for imperiosa a entrada, colocar máscara. 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> TMO alogênico: usar máscara e avental ao entrar na Unidade. <input type="checkbox"/> Proibida a entrada de profissionais/ visitantes com suspeita de infecções transmitidas por vias aéreas
Separação Física	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Colocar, preferencialmente, nos Box: A, B e C. <input type="checkbox"/> TMO alogênico: reserva de leito na Unidade de TMO <input type="checkbox"/> Agilizar a internação <input type="checkbox"/> Manter porta do consultório fechado 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> TMO alogênico: quartos de isolamento (554,556,754,756, 854, 856) quando $\leq 1000\text{leu}/500\text{neutrófilos}/\text{mm}^3$. <input type="checkbox"/> TMO autólogo e neutropênicos em geral: compartilhar quartos com pacientes sem doença infecciosa, preferencialmente na Ala Sul. 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> CTE: Box: A, B, 19, 20 e 21, preferencialmente. UTIP: Box: B ou C. 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Internar em um dos leitos da unidade, com instalações sanitárias próprias.
Visitantes	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Limitar o número de visitas <input type="checkbox"/> Orientar cuidados de lavagem de mãos antes/após contato com paciente 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Limitar o número de visitas <input type="checkbox"/> Orientar cuidados de lavagem de mãos antes/após contato com paciente 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Limitar o número de visitas <input type="checkbox"/> Orientar cuidados de lavagem de mãos antes/após contato com paciente 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Limitar o número de visitas <input type="checkbox"/> Orientar cuidados: lavagem de mãos antes/após contato com paciente, uso de avental, retirada de jóias e prestação de assistência.
Sistema de Ventilação	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Manter porta do quarto fechada. <input type="checkbox"/> Não usar ventiladores <input type="checkbox"/> Durante realização de reformas/obras em unidades vizinhas, fechar janelas. Consultar recomendações da CCIH sobre o assunto 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Manter porta do quarto fechada <input type="checkbox"/> Não usar ventiladores 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Manter porta do Box fechada <input type="checkbox"/> Não usar ventiladores 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Sistema de ventilação com filtro HEPA, que realiza 12 trocas de ar/troca
Culturas de Vigilância	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Somente estão indicadas na suspeita ou evidência de surto relacionado e em situações de realização de obras/construções. 			