



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Ricardo Vianna de Carvalho

**Técnicas e procedimentos de controle de infecções de cateteres venosos em
onco-hematologia infantil: aspectos clínico-epidemiológicos e
microbiológicos e prevalência de *Corynebacterium* spp. - Instituto Nacional
de Câncer, RJ**

Rio de Janeiro

2020

Ricardo Vianna de Carvalho

Técnicas e procedimentos de controle de infecções de cateteres venosos em onco-hematologia infantil: aspectos clínico-epidemiológicos e microbiológicos e prevalência de *Corynebacterium* spp. - Instituto Nacional de Câncer, RJ

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção de título de Doutorado, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.^a Dra. Ana Luíza de Mattos Guaraldi

Coorientadora: Prof.^a Dra. Cíntia Silva dos Santos

Rio de Janeiro

2020

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

C331 Carvalho, Ricardo Vianna de.
Técnicas e procedimentos de controle de infecções de cateteres venenosos em onco-hematologia infantil: aspectos clínico-epidemiológicos e microbiológicos e prevalência de *Corynebacterium* spp. – Instituto Nacional de Câncer, RJ. / Ricardo Vianna de Carvalho – 2020.
194f.

Orientadora: Prof.^a Dra. Ana Luiza de Mattos Guaraldi.
Coorientadora: Prof.^a Dra. Cíntia Silva dos Santos.

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Infecção hospitalar - Teses. 2. *Corynebacterium* - Teses. 3. Bacterioses - Teses. 4. Cateteres - Teses. 5. Hematologia – Teses. I. Guaraldi, Ana Luiza de Mattos. II. Santos, Cíntia Silva dos. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616-006.6:616-002.1

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira
CRB7/6382

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Ricardo Vianna de Carvalho

Técnicas e Procedimentos de controle de infecções de cateteres venosos em onco-hematologia infantil: aspectos clínico-epidemiológicos e microbiológicos e prevalência de *Corynebacterium spp.* - Instituto Nacional de Câncer, RJ

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção de título de Doutorado, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 27 de setembro de 2020.

Orientadora: Prof.^a Dra. Ana Luíza de Mattos Guaraldi
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Coorientadora: Prof.^a Dra. Cíntia Silva dos Santos
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora: _____
Prof.^a Dra. Ana Claudia de Paula Rosa Ignácio
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. José Luiz Muniz Bandeira Duarte
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. Carlos Alberto de Souza Martins
Instituto Nacional de Câncer

Prof.^a Dra. Leila Leontina do Couto
Universidade Federal Fluminense

Rio de Janeiro

2020

Aos meus pais Walmir Mendes de Carvalho e Oscarina Vianna de Carvalho.

AGRADECIMENTOS

Ao grupo de colegas, do mais alto nível, que aceitaram colaborar nesta pesquisa, e juntos propiciaram o sucesso deste trabalho. Agradeço a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a sua conclusão.

Agradeço de modo especial aos meus orientadores, Ana Luiza de Mattos Guaraldi, Cíntia Silva dos Santos e Raphael Hirata Junior (*in memorian*), pela dedicação e paciência em orientar as soluções da tese.

Ao Dr. Carlos Alberto de Souza Martins, com sua imensa capacidade de trabalho enriqueceram a tese, em companhia de toda a equipe da Comissão de Infecção Hospitalar do Instituto Nacional de Câncer (INCA/RJ).

À Lúcia Maria Dias de Faria e Silvana Vargas Superti e todo o grupo do setor de microbiologia clínica do HCI-INCA nos cuidados e registros dos dados microbiológicos.

A toda equipe de enfermagem do Ambulatório de Cateter Infantil, e grupo de enfermagem da internação e emergência, que com sua experiência e manuseio e tratamento com os pacientes em auxílio à condução clínica.

Aos colegas Simone de Oliveira Coelho, Francisca Norma Girão Gutierrez, Arovel de Oliveira Moura Júnior, um ótimo grupo de cirurgiões demonstrando o valor de trabalho em equipe.

À Fátima Napoleão e demais membros da equipe do Laboratório de Difteria e Corinebactérias de Importância Médica, Faculdade de Ciências Médicas, UERJ, no empenho em auxiliar nos períodos emergenciais.

À enfermeira Fernanda Ferreira Lima em parceria com todo o grupo médico e de secretárias dos serviços de Onco-Hematologia do INCA em auxílio às dúvidas de prontuário.

Ao grupo de funcionários do arquivo médico pela parceria em fornecimento de material sob guarda. Ao grupo da biblioteca do Hospital do Câncer HCI no auxílio nas pesquisas bibliográficas e orientações descritivas.

À equipe médica e assistencial do INCA pela compreensão e colaboração.

Aos professores e grupo de secretariado da Pós-Graduação em Ciências Médicas (PGCM) e Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) na elaboração deste projeto.

Este trabalho teve o apoio financeiro do INCA, Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio de Janeiro (FAPERJ), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

(CNPq/SR-2/UERJ), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Programa de Núcleo de Excelência (PRONEX).

Sempre nos libertamos sem limites na alma...

Ricardo Vianna de Carvalho

RESUMO

CARVALHO, Ricardo Vianna. **Técnicas e procedimentos de controle de infecções de cateteres venosos em onco-hematologia infantil**: aspectos clínico-epidemiológicos e microbiológicos e prevalência de *Corynebacterium* spp. - Instituto Nacional de Câncer, RJ. 2020. 194f. Dissertação (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

Estudo descritivo retrospectivo realizado no Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva, HCI-Rio de Janeiro, Brasil, (INCA-HCI-RJ), no qual foram avaliadas infecções relacionadas aos acessos venosos para tratamento oncológico, nos setores Onco-Hematológicos pediátricos. A infecção representa uma importante complicação em pacientes oncológicos em tratamento. Devido ao tratamento oncológico que envolve: procedimentos cirúrgicos muitas vezes mutilantes, tratamento com quimioterápicos que ocasionam períodos de imunossupressão e neutropenia, e tratamento radioterápico com radiação e lise celular. O uso de dispositivos venosos associados a períodos de imunossupressão pode levar a infecção da corrente sanguínea e outras complicações (por exemplo trombose). No presente estudo foram investigados aspectos clínico-epidemiológicos das infecções e da susceptibilidade antimicrobiana em amostras clínicas obtidas de processos infecciosos associados ao uso de cateteres venosos de longa permanência no tratamento oncológico em pacientes do Hospital do Câncer José de Alencar Gomes da Silva, HCI/INCA, Rio de Janeiro Brasil. Foram avaliadas: a) prevalência das espécies diversas relacionadas aos quadros infecciosos identificados nestes pacientes oncológicos; b) prevalência de casos de complicações e outras infecções invasivas relacionadas ao uso de cateteres de longa permanência; c) perfis de susceptibilidade a antimicrobianos e ocorrência de multirresistência. O desenvolvimento deste projeto de pesquisa possibilitou a observação análise e validação da evolução dos processos envolvidos nos quadros de infecções nosocomiais em pacientes oncológicos pediátricos na prevenção de complicações que envolvem todo o sistema de saúde, além de contribuir na escolha de antimicrobianos e estratégias terapêuticas mais efetivas para o tratamento de infecções em cateteres por espécies multirresistentes de *Corynebacterium*.

Palavras-chave: Infecção. Corinebactérias. Microrganismos. Câncer. Biofilme. Cateter venoso.

ABSTRACT

CARVALHO, Ricardo Vianna. **Techniques and procedures central line infections control in childhood cancer patients:** clinical and epidemiological aspects, microbiological and prevalence of *Corynebacterium* spp. - Instituto Nacional de Câncer, RJ. 2020. 194 f. Dissertação (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

Retrospective descriptive study conducted at the National Cancer Institute José Alencar Gomes da Silva, INCA / HCI-Rio de Janeiro, Brazil, (INCA-HCI-RJ). Infection represents an important complication in cancer patients. This group is more prone to infections due to the cancer treatment that involves: surgical procedures often mutilating, treatment with chemotherapy that cause periods of immunosuppression even with neutropenia, and radiotherapy treatment with radiation and cell lysis. The vascular devices associated with these periods can lead to bloodstream infection besides others complication as thrombosis. The number of reports of infections in hospitalized cancer patients increases morbidity and mortality rates. In the present study clinical and epidemiological aspects of infections were identified and antimicrobial susceptibility were investigated in clinical exams and samples from blood patients and venous catheter in children oncological patients at the José de Alencar Gomes da Silva, HCI / INCA, Rio de Janeiro Brazil. It was possible evaluate a) prevalence of various species infections in cancer patients; b) prevalence of cases of complications and other invasive infections related to the use of long-term catheters; c) antimicrobial susceptibility profiles and occurrence of multidrug resistance. The development of this research project in nosocomial infections in pediatric cancer patients was enabled analysis and validation of some process involved to prevent vascular complications that involve entire health system. In addition to contributing to the choice of antimicrobials and the most effective therapeutic strategies for the treatment of multi-resistant *Corynebacterium* sp.

Keywords: Infection. *Corynebacterium*. Microorganisms. Cancer. Biofilm. Venous catheter.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Reprodução da esquematização da classificação de resistência bacteriana	146
Figura 2 –	Acesso venoso profundo das veias da base (V jugular e subclávia)	177
Figura 3 –	Acesso venoso periférico no membro superior	178
Figura 4 –	Fluxograma das condutas diagnósticas e terapêuticas em pacientes com câncer portadores de cateter venoso central de longa duração	179
Figura 5 –	Condutas diagnósticas e terapêuticas em pacientes com câncer portadores de cateteres venosos centrais de longa duração	180
Figura 6 –	Fluxograma do cuidado em casos de neutropenia febril aplicado no Período 2	181

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 –	Legislação e documentos técnicos do sistema de saúde relacionados a controle e prevenção de infecções	28
Gráfico 1 –	Demonstrativo da redução de infecção entre os períodos e por ano	135
Diagrama 1 –	Estudo das infecções em cateteres venosos na primeira fase do estudo ..	175
Diagrama 2 –	Perfil das infecções por <i>Corinebactérias</i> na segunda fase do estudo	176

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Panorâmica do estudo (1995 a 2018)	62
Tabela 2 –	Aspectos clínico-epidemiológicos da primeira fase do estudo, avaliação dos períodos Período 1 e Período 2	67
Tabela 3 –	Análise exclusiva da variável término de tratamento	71
Tabela 4 –	Análise exclusiva dos quadros de infecção	75
Tabela 5 –	Caracterização do resultado da associação clínico-epidemiológica entre término de tratamento e infecção em cada ano de cada período	80
Tabela 6 –	Individualização dos resultados da associação clínico-epidemiológica entre término de tratamento e infecção em cada período	80
Tabela 7 –	Patógenos identificados nas culturas Período 1	83
Tabela 8 –	Patógenos identificados nas culturas Período 2	86
Tabela 9 –	Resultado do estudo da interrelação dos exames laboratoriais e cultura por cada grupo de microrganismos (Gram-positivos e Gram-negativos) .	90
Tabela 10 –	Total de agentes microbianos identificados no estudo (Gram-positivos e Gram-negativos)	97
Tabela 11 –	Prevalência das infecções por corinebactérias e o período de intervenções	99
Tabela 12 –	Aspectos clínico-epidemiológicos das infecções por corinebactérias	101
Tabela 13 –	Susceptibilidade de cada espécie de <i>Corynebacterium sp.</i> por grupo de antibióticos testados	103
Tabela 14 –	Verificação de susceptibilidade, frequência e resistência dos antibióticos na correlação do teste de Spearman	104
Tabela 15 –	Resultado dos testes estatísticos nas variáveis clínico-epidemiológicas e seguimento dos cateteres	105
Tabela 16 –	Aspectos clínico-epidemiológicos e de multirresistência das infecções por corinebactérias	146
Tabela 17 –	Aspectos clínico-epidemiológicos dos Período 1 e Período 2	173

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>amica-lock</i>	Aplicação de amicacina em sistema fechado no cateter por período determinado
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATCC	Coleção americana de diversas culturas
BSI	Bacteremia
Bundles	Barreiras
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CBRSI	Infecção relacionada ao cateter
CCIH	Comissão de Controle as Infecções Hospitalares
CDC	Centro de Controle de Doenças
CEMO	Centros de transplante de medula óssea
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLABSI	Infecção da corrente sanguínea associada à linha central
CNCIRAS	Comissão Nacional de Prevenção e Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde
CTQ	Centro de Terapia e Queimados
CVC	Cateteres venosos centrais
CVC-LP	Cateter venoso central de longa permanência
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ECDC	Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças
EORTC	Organização europeia para pesquisa e tratamento de câncer
EPS	Matrix Exopolissacarídeo
ESBL	Resistentes a beta lactâmicos ou seu espectro estendido
F	Feminino
FCM/ UERJ	Faculdade de Ciências Médicas/ Universidade do Estado do Rio de Janeiro
French	Diâmetro
GBTO	Grupo Brasileiro de Tratamento de Osteossarcoma
HC I	INCA - Hospital do Câncer José de Alencar Gomes da Silva
HEM	Hematologia

IACS	Infecções associadas aos cuidados de saúde
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IPCS	Infecções Primárias da Corrente Sanguínea
IPCSL	Infecções Primárias de Corrente Sanguínea Confirmadas Laboratorialmente
IRAS	Infecções relacionadas ao ambiente de saúde
ISC	Infecções do Sítio Cirúrgico
LDCIC	Laboratório de Difteria e Corinebacterioses de Importância Clínica
M	Masculino
MDR	Multirresistência aos agentes antimicrobianos
MDS	Multissensibilidade aos agentes antimicrobianos
MMR	Microrganismo multirresistente
MSCRAMM	Poder de adesão a matriz moleculares
n	Número
NNISS	Sistema Nacional Relatório de Infecção Hospitalar
OMS	Organização Mundial de Saúde
OS	Osteossarcoma
P1	Primeiro período do estudo
P2	Segundo período do estudo
p-valor (<i>p</i>)	Valor de probabilidade de significância
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PDR	Resistentes a toda as drogas
PED	Pediatria
PIA	Adesina Polissacarídica Intercelular
PICC	Cateter de inserção periférica
PNPCIRAS	Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
Port	Cateter com reservatório / totalmente implantado
RAPID	Análise randômica do polimorfismo
RM	Resistência Microbiana
SCIH	Serviço de Controle de Infecções Hospitalares
SENIC	Estudo de eficácia de controle da infecção hospitalar
SI	Semi-implantado (Tipo Hickman)
SIDA	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

SIOB	Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica
Spp.	Espécies
SUS	Sistema Único de Saúde
TI	Totalmente implantado (tipo port)
TT	Término de tratamento
UFC	Unidade formadora de colônias
USA	Estados Unidos da América
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTI/PED	Unidades intensivas pediátricas
<i>Vanco-lock</i>	Aplicação de vancomicina em sistema fechado no cateter por período determinado
XDR	Extensivamente resistentes a medicamentos

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	19
1	HISTÓRICO LEGISLATIVO	21
1.1	Controle das infecções hospitalares em pacientes com câncer	21
1.2	Portaria nº 196 de junho de 1983	21
1.3	Sistematização Legislativa do Ministério da Saúde	22
1.4	Orientação legislativa no INCA	24
1.5	Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e as Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH)	29
1.6	A importância das Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH)	29
2	CATETERES VASCULARES	32
2.1	Biomateriais	32
2.2	Material	32
2.3	Evolução técnica de inserção dos cateteres venosos	34
3	INFECÇÕES E FATORES DE RISCO EM PACIENTES ONCOLÓGICOS	36
3.1	Definições relacionadas aos quadros de Infecção	36
3.2	Aspectos clínicos das infecções em biomateriais venosos (cateteres)	37
3.3	Fatores de risco para infecção em pacientes oncológicos	38
4	FATORES DE VIRULÊNCIA	40
4.1	Definição de multirresistência	40
4.2	Virulência bacteriana	42
4.3	Biofilme bacteriano - aspectos intrínsecos	43
4.4	Avaliação da natureza dos biofilmes bacterianos	44
4.5	Infecções por biofilme	46
5	O GÊNERO <i>CORYNEBACTERIUM</i>: POTENCIAL DE VIRULÊNCIA DE ESPÉCIES NÃO PRODUTORAS DE TOXINA DIFTÉRICA	48
5.1	Corinebactérias - revisão literária	48
5.1.1	<i>Corynebacterium amycolatum</i>	49
5.1.2	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	50

5.1.3	<i>Corynebacterium striatum</i>	50
5.2	Mecanismos de persistência nas infecções por corinebactérias	51
5.3	Infecções nosocomiais por corinebactérias em pacientes oncológicos	52
5.4	Infecções por corinebactérias em pacientes pediátricos oncológicos	53
6	OBJETIVOS	55
7	METODOLOGIA	56
7.1	Características Clínicas dos Pacientes	56
7.2	Exames de patologia realizados com amostras de sangue	57
7.2.1	<u>Definição estratificada do hemograma completo aplicada neste estudo</u>	57
7.2.2	<u>Culturas e amostras de material para identificação do agente infeccioso</u>	58
7.2.3	<u>Origem das amostras bacterianas</u>	59
7.3	Análise da susceptibilidade aos agentes antimicrobianos	60
7.4	Considerações éticas	60
7.5	Cenário do estudo	60
7.5.1	<u>Intervenções</u>	63
7.5.2	<u>Caracterização da coorte avaliada</u>	64
7.5.3	<u>Análise estatística</u>	64
8	RESULTADOS	66
8.1	Sexo, idade e clínica de tratamento	66
8.2	Tipo de cateter e técnica cirúrgica	68
8.3	Análise do acompanhamento do uso de cateteres venosos	71
8.3.1	<u>Análise do seguimento dos cateteres venosos – término de tratamento</u>	71
8.3.1.1	Resultados da análise sobre o término de tratamento do P1	72
8.3.1.2	Resultado da análise sobre o término de tratamento do P2	72
8.3.1.3	Resultado da avaliação sobre o término de tratamento nos períodos (P1/P2) .	73
8.3.2	<u>Análise da complicação dos cateteres venosos – infecção</u>	74
8.3.2.1	Resultado da análise sobre as infecções do P1	76
8.3.2.2	Resultado da análise sobre as infecções do P2	77
8.3.2.3	Resultado da avaliação sobre as infecções nos períodos (P1/P2)	78
8.3.2.4	Avaliação da duração do cateter (término de tratamento e infecção) - seguimento P1 e P2	78
8.4	Análise laboratorial dos quadros infecciosos – Identificação dos patógenos, resultado de culturas e exame de patologia clínica	81

8.5	Análise dos resultados de patologia clínica e hemoculturas dos cateteres venosos	88
8.5.1	<u>Hemocultura positiva (sangue de cateter)</u>	88
8.5.1.1	Análise estatística dos exames laboratoriais (Hemocultura positiva)	91
8.5.1.1.1	Avaliação do PCR	91
8.5.1.1.2	Leucometria	91
8.5.1.1.3	Neutrófilos	92
8.5.1.1.4	Plaquetas	92
8.5.2	<u>Hemocultura negativa - avaliação da ponta de cateter e sangue periférico</u>	92
8.5.2.1	Análise estatística de exames laboratoriais (hemocultura negativa)	93
8.5.2.1.1	Avaliação de PCR	93
8.5.2.1.2	Leucometria	94
8.5.2.1.3	Neutrófilos	94
8.5.2.1.4	Plaquetas	94
8.5.3	<u>Pacientes sem identificação de agentes infecciosos</u>	95
8.5.3.1	Leucometria	95
8.5.3.2	Neutrófilos	95
8.5.3.3	Plaquetas	95
8.6	Caracterização dos patógenos Gram-positivos e Gram-negativos	96
8.7	Análise da infecção por corinebactérias em cateteres venosos	97
9	PUBLICAÇÕES	106
9.1	Artigos completos em periódicos científicos	106
9.1.1	<u>Artigo I - Infecções por corinebactérias em acessos venosos de pacientes hematológicos pediátricos</u>	106
9.1.2	<u>Artigo II – Infecção por Leifsonia aquática associada a cateter de longa permanência em paciente pediátrico oncológico</u>	112
9.1.3	<u>Artigo III – Complicações durante o uso de protocolo para osteossarcoma: principais infecções por Gram-positivos</u>	124
9.2	Publicações em anais de congresso	125
10	DISCUSSÃO	126
10.1	Considerações gerais relativas ao delineamento do estudo	126
10.2	Importância das normatizações legislativas e padronização dos guidelines	127

10.3	Cateteres e técnicas cirúrgicas	128
10.3.1	<u>Manutenção do cateter</u>	130
10.4	Evolução dos protocolos de CCIH	130
10.4.1	<u>Término de tratamento</u>	132
10.4.2	<u>Infecção</u>	132
10.4.2.1	Protocolo de coleta de amostras	132
10.4.2.2	Identificação microbiológica	134
10.5	Corinebactérias no período do estudo	136
10.5.1	<u>Evolução e aprimoramento da tecnologia diagnóstica das corinebactérias</u>	141
10.5.2	<u>Susceptibilidade das diversas espécies de corinebactérias</u>	142
10.5.3	<u>Análise da multirresistência</u>	144
	CONCLUSÃO	147
	REFERÊNCIAS	151
	APÊNDICE A – Aspectos clínico-epidemiológicos dos períodos P1 e P2	173
	APÊNDICE B - Estudo das infecções em cateteres venosos de longa permanência na primeira fase do estudo	174
	APÊNDICE C - Perfil das infecções em corinebactérias da segunda fase do estudo	175
	APÊNDICE D – Acesso venoso profundo das veias da base (V jugular e subclávia)	176
	APÊNDICE E - Acesso venoso periférico no membro superior	177
	APÊNDICE F - Condutas diagnósticas e terapêuticas de infecção e CVC do P1	178
	APÊNDICE G - Fluxo de cuidado em casos de neutropenia febril aplicado no P2	180
	ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética do INCA	182
	ANEXO B – Boletim Informativo 1995	183
	ANEXO C – Condutas de P2 nas infecções de CVC-LP	184
	ANEXO D – Medidas preventivas do P2 de controle das infecções CVC-LP	185
	ANEXO E – Protocolo atual de antibioticoterapia <i>lock</i> em CVC-LP	192

INTRODUÇÃO

O câncer é o responsável por cerca de 12% dos óbitos no mundo. Estima-se que o número anual de 15 milhões de novos casos será alcançada em 2020. Cerca de 47% dos casos de câncer são diagnosticados e 55% dos óbitos por essa patologia acontecem nos países em desenvolvimento¹. O câncer também ocorre em crianças e adolescentes, algumas patologias de câncer infantil podem ocorrer até a idade de 21 anos, acima desta idade são condições raras. O câncer pediátrico corresponde a cerca de 5% das enfermidades que acometem a população infantil mundialmente, principalmente entre a primeira e a segunda décadas de vida. No Brasil representa a segunda principal causa de morte nestas faixas etárias. A estimativa do Instituto Nacional de Câncer (INCA) a partir dos registros referentes ao biênio de 2008/2009, indicou que ocorreriam 9.890 casos por ano em crianças e adolescentes até 18 anos de idade. Este resultado foi apresentado no último encontro da Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica (SIOP)².

As neoplasias malignas podem ser divididas em tumores de linhagem hematológica (linfoproliferativos) e tumores de origem sólida, ambas exigindo protocolos de tratamento multidisciplinares específicos e diferenciados. Dentro desta classificação ficam em tratamento pelo serviço de Hematologia Pediátrica as doenças linfoproliferativas e pelo serviço de Oncopediatria, os tumores sólidos. O tratamento oncológico se baseia em cirurgia, quimioterapia, radioterapia, terapia biológica e/ou sua combinação, com o objetivo de levar à erradicação do câncer. Mesmo quando em tratamento paliativo a tentativa de sempre promover alívio de sintomas em prol de melhor qualidade de vida para cada paciente. A aplicação de protocolos multidisciplinares em centros de excelência vem promovendo melhoria nas taxas de sobrevivência de pacientes submetidos a estes tipos de tratamento que apesar de invasivos e, por vezes, agressivos, geram impacto social complexo. O tratamento oncológico pode levar o paciente a um estado de imunocomprometimento profundo e torná-lo suscetível a infecções³.

Os Cateteres Venosos Centrais (CVC) são dispositivos intravenosos considerados um padrão de qualidade na adaptação do paciente ao tratamento oncológico⁴. Os acessos venosos continuam sendo o principal meio de administração da maioria dos quimioterápicos e medicamentos de suporte, utilizados em benefício do paciente oncológico, principalmente o pediátrico. Algumas medicações utilizadas durante o tratamento oncológico podem causar flebite e eventual obliteração das veias periféricas requerendo a utilização de cateteres venosos profundos. A evolução dos estudos relacionados a CVC com material de silicone são um avanço

decorrente da tecnologia de biomateriais. O tratamento oncológico compreende atualmente o controle e seguimento ambulatorial, minimizando as internações⁵. Muitas instituições seguem protocolos bem estabelecidos de acompanhamento desses cateteres (manuseio, controle e manutenção); entretanto, não são raras as infecções associadas ao uso destes dispositivos.

1 HISTÓRICO LEGISLATIVO

1.1 Controle das infecções hospitalares em pacientes com câncer

O programa de controle das infecções em serviços de saúde é sinônimo de aprimoramento de qualidade. Por essa razão todas as ações para o controle das infecções em ambiente de saúde são reguladas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) junto às secretarias de vigilância das esferas de governo municipal e estadual. As atividades do Programa Nacional de Controle de Infecção Hospitalar (PCIH) foram delineadas pela Lei nº 9431, de 6 de janeiro de 1997, e as diretrizes e normatizações que viabilizaram o planejamento do programa foram definidas pela Portaria GM nº 2616, de 12 de maio de 1998⁶.

A vigilância nas rotinas hospitalares, clínicas especializadas e ambulatórios da rede pública e/ou privada permite ao setor denominado Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) calcular as taxas de infecção, determinar as tendências das infecções e identificar patógenos incomuns ou aumento destes acima das taxas endêmicas. São aplicadas definições comuns e universais que permitam comparações entre hospitais e setores dentro da própria unidade de saúde. Os surtos podem assim ser identificados pela equipe responsável da CCIH na avaliação dos resultados microbiológicos ou dos estudos epidemiológicos que se façam necessários⁷.

1.2 Portaria nº 196 de junho de 1983

Durante esta análise retrospectiva referente às responsabilidades legais em orientar os formatos de tratamento das infecções, em 1992 o Ministro de Estado da Saúde, Adib Domingues Jatene, em acordo com as atribuições do artigo 87, item III da constituição, considerou as infecções hospitalares risco significativo à saúde dos usuários de serviços de saúde pós-promulgação da constituinte de 1988. Considerando que o controle das infecções nosocomiais relacionadas a assistencial de saúde (IRAS) envolve medidas de vigilância sanitária e outras inerentes ao seu funcionamento, nos parâmetros da Lei nº 8.080 de 19 de setembro de 1990, compete ao Ministério da Saúde, como órgão controlador das diretrizes do

Sistema Único de Saúde (SUS), coordenar e participar na execução das ações de vigilância epidemiológica, estabelecer critérios, parâmetros e métodos para o controle de qualidade sanitária de produtos substâncias de interesse para a saúde (art. 16, VI, VII e VIII)⁸. Considerando ainda o avanço técnico-científico e a experiência nacional acumulada desde a promulgação da Portaria nº 196, de 24 de junho de 1983⁹. Como resolução a Portaria define:

1. Expedir, na forma dos anexos, normas para o controle das infecções hospitalares.
2. A ocorrência de casos de infecção hospitalar e decorrente do uso inadequado de procedimento diagnósticos e terapêuticos, em descumprimento das normas ora estabelecidas ensejara as medidas previstas no artigo 59 do Decreto nº 977.052 de janeiro de 1975.
3. O descumprimento das normas aprovadas por esta portaria sujeitará o infrator ao processo e penalidades previstas na Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977.
4. Esta Portaria entrará em vigor na data de sua publicação, revogadas as disposições em contrário, fixando-se às instituições hospitalares o prazo de 180 dias para adotarem as suas disposições.
5. Revoga-se a Portaria nº 196, de 24 de junho de 1983.

1.3 Sistematização Legislativa do Ministério da Saúde

A gerência do sistema de saúde é altamente complexa, necessitando de ordenamentos que possibilitem de maneira coordenada facilitar a integração dos diversos componentes. Dentro desta proposta, a perspectiva final das funções de normatização, monitoramento e avaliação dos prestadores de serviço pelo Ministério da Saúde está na elaboração de leis que permitam estruturar o sistema.

Dos organismos de gestão do Sistema Único de Saúde

Considerando que as infecções Hospitalares constituem risco significativo à saúde dos usuários dos hospitais, e sua prevenção e controle envolvem medidas de qualificação de assistência hospitalar, da vigilância sanitária e outras, tomadas no âmbito do Estado, do Município e de cada hospital, atinentes a seu funcionamento. Os organismos de gestão estadual e municipal do SUS deverão viabilizar estrutura técnico-operacional que assegure o cumprimento desta Portaria e do disposto nos artigos 1º, 2º e 3º, do Decreto nº 77.052, de 19 de Janeiro de 1976; bem como, o que dispõe os incisos VII, XI e XII do artigo 17; incisos III, VII, XI e XII do artigo 18 e do artigo 19 da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990.

Programa de Controle de Infecções Hospitalares

Todos os hospitais do País deverão manter programa de controle de infecções hospitalares, independentemente da natureza da entidade mantenedora.

Considera-se Programa de Controle de Infecções Hospitalares, o conjunto de ações desenvolvidas, deliberada e sistematicamente, com vistas à redução máxima possível da incidência e da gravidade das infecções hospitalares.

As diretrizes e normas que viabilizaram o planejamento do programa foram definidas pela Portaria GM nº 2616, de 12 de maio de 1998¹⁰. De acordo com esta Portaria, as Comissões de Controle de Infecções Hospitalares devem ser compostas por membros consultores e executores, sendo esses últimos representantes do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) e responsáveis pela operacionalização das ações programadas do controle de infecção hospitalar.¹¹

Estrutura e competências

Objetivando o adequado planejamento, execução e avaliação do programa de infecções hospitalares, os hospitais deverão constituir:

- a) Comissão de Controle de Infecções Hospitalares (CCIH), órgão de assessoria à Direção;
- b) Serviço de Controle de Infecções Hospitalares (SCIH).

Comissão de Controle de Infecções Hospitalares

A CCIH deverá ser composta, atendidas as peculiaridades do hospital, por técnicos e profissionais do SCIH, e por representantes de nível superior de, pelo menos, os seguintes serviços:

- a) serviço médico;
- b) serviço de enfermagem;
- c) serviço de farmácia;
- d) laboratório de microbiologia;
- e) administração.

À CCIH compete: a) definir as diretrizes para a ação de controle de infecções hospitalares no hospital; b) ratificar a programa anual de trabalho do SCIH; c) avaliar o Programa de Controle de Infecções Hospitalares do hospital; d) avaliar, sistemática e periodicamente, as informações providas pelo sistema de vigilância epidemiológica e aprovar as medidas de controle propostas pelo SCIH; e) comunicar, regular e periodicamente, à Direção e às chefias de todos os setores do hospital, a situação do controle das infecções hospitalares, promovendo seu amplo debate na comunidade hospitalar.

Serviço de Controle de Infecções Hospitalares

O SCIH é órgão encarregado da execução das ações programadas de controle das infecções hospitalares.

Deverá ser integrado por profissionais e técnicos lotados no hospital, compreendendo, pelo menos, um médico e um enfermeiro, preferencialmente com formação epidemiológica, para cada 200 leitos ou fração deste número. O período de trabalho do médico e do enfermeiro no serviço será, no mínimo, de 4 e 6 horas diárias, respectivamente, exigindo-se, do último, lotação exclusiva no SCIH.

Compete ao SCIH:

- a) elaborar, implementar, manter e avaliar um programa de controle de infecções hospitalares adequado às características e necessidades da instituição;
- b) implantar e manter sistema de vigilância epidemiológica das infecções hospitalares;
- c) realizar investigação epidemiológica de casos e surtos, sempre que indicado, e implantar medidas imediatas de controle;
- d) propor e cooperar na elaboração, implementação e supervisão da aplicação de normas e rotinas técnico-administrativas visando à prevenção e ao tratamento das infecções hospitalares;

- e) propor, elaborar, implementar e supervisionar a aplicação de normas e rotinas técnico-administrativas visando limitar a disseminação de agentes presentes nas infecções em curso no hospital, através de medidas de isolamento e precauções;
- f) cooperar com o setor de treinamento com vistas à obter capacitação adequada do quadro de funcionários e profissionais no que diz respeito ao controle das infecções hospitalares; elaborar e divulgar regularmente relatórios.

Supletivamente às funções referentes ao controle das infecções hospitalares compete ainda ao SCIH:

- a) cooperar com a ação de fiscalização do Serviço de Vigilância Sanitária do órgão estadual ou municipal de gestão do SUS bem como, fornece prontamente as informações epidemiológicas solicitadas pelas autoridades sanitárias competentes;
- b) notificar ao organismo de gestão estadual ou municipal do SUS os casos diagnosticados ou suspeitos de doenças sob vigilância epidemiológica, atendidas em qualquer dos serviços ou unidades do hospital e atuar cooperativamente com os serviços de saúde coletiva;
- c) notificar ao Serviço de Vigilância Sanitária dos organismos de gestão estadual ou municipal do SUS, os casos e surtos diagnosticados ou suspeitos de infecções associadas à utilização de insumos e produtos industrializados.

Os hospitais poderão consorciar-se, no sentido da utilização recíproca de recursos técnicos, materiais e humanos, com vistas a implantar e manter programa de controle de infecções hospitalares.

Compete à Direção do Hospital:

- a) nomear a CCIH através de ato próprio;
- b) propiciar a infraestrutura necessária à correta operacionalização da CCIH e do SCIH;
- c) aprovar e fazer respeitar o regimento interno da CCIH e do SCIH;
- d) garantir a participação do Presidente da CCIH nos órgãos colegiados deliberativos e formuladores de política da instituição como, por exemplo, os conselhos deliberativos e conselhos técnicos, independente da natureza da entidade mantenedora do hospital.

1.4 Orientação legislativa no INCA

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) em setembro de 1995 ratifica as normas e rotinas da comissão interdisciplinar de controle dos cateteres venosos centrais de longa permanência. Esta comissão denominada Comissão de Cateter tem a tarefa de desenvolver um trabalho em consonância com a CCIH da unidade hospitalar de cada INCA. E reconhece o cateterismo venoso central como prática crescente no tratamento dos pacientes portadores de neoplasia maligna. Inicialmente reconhecidos os semi-implantados (SI) e os totalmente implantados (TI) como cateteres venosos de longa permanência (CVC-LP) a serem padronizados no Instituto. Como atribuições desta comissão seriam realizadas avaliações da qualidade do material utilizado, dentro dos critérios da ANVISA e ações relacionadas a utilização como: padronização, indicações, inserções, manipulação, manutenção, retirada desses cateteres. As

condutas dos profissionais médicos e de enfermagem também estariam envolvidas nesta comissão multidisciplinar envolvendo inclusive os responsáveis com orientação e cuidados gerais. Importante relatar que neste período consideravam-se as bactérias Gram-negativas incluindo *Pseudomonas aeruginosa* e enterobactérias como as principais causadoras de infecções. Porém os cocos Gram-positivos estavam em aumento significativo nas infecções hospitalares sanguíneas. Os microrganismos de pele principalmente *Staphylococcus coagulase negativa* e *Staphylococcus aureus* seriam os principais agentes relacionados às infecções relacionadas aos CVC-LP. Em alguns casos bactérias não fermentadoras e os fungos *Candida albicans* e não albicans estariam relacionados ao uso de insumos e os CVC. Nas considerações clínicas, as bacteremias causadas pelos *Staphylococcus coagulase negativa* apresentavam maior mortalidade e morbidade, prolongando o tempo de internação. No ano de 1994, no Hospital do Câncer a prevalência de *Staphylococcus epidermidis* foi de 63%, enquanto para o *Staphylococcus aureus* foi observado uma taxa de 15%.

Em revisão às portarias liberadas pelo Ministério da Saúde, houve uma nova Portaria nº 2616, de 12 de maio de 1998 com revogação da anterior, referida acima, e atualização das regulamentações pelo então Ministro Barjas Negri. Nesta há um aumento do efetivo organizacional (comissão de farmácia, laboratório de microbiologia e administrativos). Estabelece e identifica os pacientes críticos a serem monitorados pela CCIH: pacientes de terapia intensiva (adulto, pediátrico e neonatal); pacientes de berçário de alto risco; pacientes queimados; pacientes submetidos a transplantes de órgãos; pacientes onco-hematológicos; pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. Dentre as competências, resalto nesta portaria a necessidade de elaborar o regimento interno para a comissão de controle de infecção hospitalar. São definidos conceitos básicos no Anexo II desta Portaria principalmente a classificação pelo cirurgião de cirurgias consideradas limpas, potencialmente contaminadas, contaminadas e infectadas¹¹.

Em 15 de maio de 1999, o Ministério da Saúde decretou o Dia Nacional do Controle de Infecção Hospitalar, visando a uma maior conscientização de toda classe de profissionais de saúde, bem como todos os demais envolvidos, para diminuir a incidência de óbitos provocados pelo problema.

Atualmente, as diretrizes gerais para o Controle das Infecções em Serviços de Saúde são delineadas pela ANVISA, que foi criada em 26 de janeiro de 1999. A transferência do programa para a ANVISA, associada à ação da vigilância sanitária de serviços de saúde, fortaleceu tanto o programa quanto o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária¹².

Outra iniciativa importante é a interação do controle de infecções com a regulação de medicamentos, principalmente o que diz respeito ao controle da resistência microbiana. É necessária a definição de diretrizes de registro de medicamentos para assegurar um controle mais efetivo do mercado, favorecendo a redução da resistência e a manutenção da atividade antimicrobiana dos medicamentos ⁹.

A ampliação da abrangência das ações de prevenção e controle das infecções hospitalares para os demais serviços de saúde poderá alterar o foco da vigilância sanitária, que avança da análise dos aspectos estruturais e organizacionais da comissão para a valorização da prevenção e controle de risco e o alcance de resultados na redução da frequência e gravidade das infecções¹³.

Decorrentes das melhorias e aprimoramentos no atendimento à saúde e melhorias tecnológicas o INCA pela Comissão de Cateter elabora um manual para manuseio de cateteres venosos centrais de longa permanência revisado em 2005 com o objetivo de uniformizar os procedimentos e manuseio dos cateteres venosos centrais de longa permanência nos diversos setores e serviços das unidades hospitalares do INCA. Este manual fornece aos profissionais os subsídios necessários para prevenir e reduzir a ocorrência de complicações potenciais para os pacientes e seus dispositivos venosos garantindo a permanência e funcionamento aprimorando a qualidade em saúde em todo INCA. Este manual com concordância com as normatizações da CCIH segue as determinações e orientações protocolares.

Um marco referente ao controle das infecções foi a finalização e publicação em 2011 da diretriz internacional, iniciada em 2009, denominada *Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections* (Guideline 2009). As diretrizes abordadas incluem prioritariamente a implementação de barreiras efetivas - *bundles*:

- a) treinamento para os profissionais que irão inserir o cateter;
- b) aplicação de barreiras durante a inserção;
- c) uso de clorexidina 0.5% na preparação pré-operatória na pele;
- d) intensificação na rotina de inserção de cateteres;
- e) cateteres de curta duração com antissépticos ou antibióticos na sua conformação;
- f) curativos com clorexidina.

Nestas diretrizes foram definidos os termos de infecção relacionada e/ou associada ao uso de cateter venoso. Ambas as definições poderiam inicialmente ocasionar confusão, pois

ambos envolvem definições das infecções de pacientes e seus dispositivos¹⁴. Estas diretrizes estão em constante avaliação e revalidações periódicas, novas atualizações já estão sendo elaboradas e propostas para 2021. As adaptações em território nacional seguem um padrão emitido pelo ministério da saúde para as CCIH acompanharem. As evoluções podem ser observadas no Quadro com legislação e documentos técnicos do sistema de saúde relacionados a controle e prevenção de infecções (apresentado a seguir).

Quadro 1 - Legislação e documentos técnicos do sistema de saúde relacionados a controle e prevenção de infecções

Entidade	Assunto	Legislação Técnica
Ministério da Saúde	Coordenar e participar na execução das ações de vigilância epidemiológica	Revoga-se a Portaria nº 196, de 24 de junho de 1983 SUS (Sistema Único de Saúde); Lei nº 8.080 de 19 de setembro de 1990.
	Criação da ANVISA	Lei nº 9782, de 26 de janeiro de 1999. (Publicado no Diário Oficial da União de 27.01.1999, Seção 1, pág. 1)
	Programa Nacional de Controle de Infecção Hospitalar (PCIH)	Lei nº 9431, de 6 de janeiro de 1997, Portaria GM nº 2616, de 12 de maio de 1998, Diário Oficial da União, poder Executivo, de 30 de março de 1998 Portaria nº 29, de 13 de janeiro de 1998.
SUS	Organismos de gestão estadual e municipal do SUS deverão viabilizar estrutura técnico-operacional	Decreto nº 77.052, de 19 de janeiro de 1976; bem como, o que dispõe os incisos VII, XI e XII do artigo 17; incisos III, VII, XI e XII do artigo 18 e do artigo 19 da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990.
	O Serviço de Controle de Infecções Hospitalares (SCIH) é órgão encarregado da execução das ações programadas de controle das infecções hospitalares	Decreto nº 77.052, de 19 de janeiro de 1976; bem como, o que dispõe os incisos VII, XI e XII do artigo 17; incisos III, VII, XI e XII do artigo 18 e do artigo 19 da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990.
ANVISA	Comissão Nacional de Prevenção e Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (CNCIRAS), elaborar o Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde - Tem objetivo geral reduzir, em âmbito nacional, a incidência de IRAS e resistência microbiana.	Portaria nº 1.218/2012 Diário Oficial da União nº 158 Brasília – DF, quarta-feira, 15 de agosto de 2012.
	Agentes antimicrobianos	Resolução RDC 20, de 5 de maio de 2011; informe técnico s/n junho 2011, atualização 10 agosto de 2011. http://www.anvisa.gov.br

Legenda: SUS: Sistema Único de Saúde; ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); IRAS: Infecções relacionadas ao ambiente de saúde.

Fonte: O autor, 2020.

1.5 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH)

Para a criação de um Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica das Infecções relacionadas à Assistência à saúde (IRAS) efetivo, a partir de 2008, a ANVISA publicou uma série de Critérios Diagnósticos Nacionais de IRAS, o que tornou possível a padronização de conceitos de IRAS em todo território nacional.

Em 2012, foram incluídas a notificação de marcadores de resistência microbiana em Infecções Primárias de Corrente Sanguínea Laboratorialmente confirmadas (IPCSL), o que possibilitou iniciar a vigilância de casos de IRAS por microrganismos resistentes.

Em 15 de agosto do mesmo ano, a ANVISA publicou a Portaria nº 1.218/2012 que instituiu a Comissão Nacional de Prevenção e Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (CNCIRAS), que teve como uma das principais atividades a elaboração do Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (PNPCIRAS)¹⁵. Este programa tem objetivo geral reduzir, em âmbito nacional, a incidência de IRAS e resistência microbiana. Para isso, foram estabelecidos três objetivos específicos, considerando-se o período de 2013-2015, quais sejam: reduzir as Infecções Primárias da Corrente Sanguínea (IPCS), Infecções do Sítio Cirúrgico (ISC) e estabelecer mecanismos de controle sobre a Resistência Microbiana (RM) em Serviços de Saúde¹⁶.

Com essa série de ações e informações será possível um monitoramento oportuno da ocorrência das IRAS em todo o país e a implementação de ações para prevenção e controle desses nos casos do serviço de saúde e nos âmbitos municipal, estadual/distrital e nacional¹⁷.

1.6 A importância das Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH)

Os fatores relacionados aos quadros de infecção com disseminação principalmente em hospitais podem aumentar e agravar determinadas condições clínicas de pacientes internados e portadores de doenças crônicas muitas vezes imunocomprometidos, com internações repetidas e prolongadas. Para cada grupo de pacientes decorrente do tratamento oncológico, dos procedimentos cirúrgicos, redução de defesa induzida pelas medicações quimioterápicas e/ou

pelo comprometimento da doença há a necessidade de implementação de medidas específicas com o intuito de melhorar a qualidade de vida.

A introdução de procedimentos e cuidados de assepsia e antisepsia nos procedimentos invasivos e nos casos de suspeita de infecção, são medidas preventivas contra a transmissão de microrganismos, bem como a utilização adequada de terapêutica antimicrobiana, exceto quando usada de forma extensiva pode ocasionar a seleção e resistência aos antimicrobianos e determinar pandemias¹⁸. Em 1985, o centro de controle de doenças (CDC) dos Estados Unidos da América instituiu o projeto para Estudo de Eficácia de Controle da Infecção Hospitalar (*Study on Efficacy of Nosocomial Infection Control - SENIC*), para analisar a eficácia dos programas de controle de infecção, e elaborar as bases do *National Nosocomial Infection Surveillance System* (NNISS System) com o intuito de unificar a análise dos dados de taxas de risco por gravidade clínica, tempo de internação e procedimentos invasivos^{19,20}. Esta vigilância epidemiológica é baseada na estratificação de pacientes com alto risco específico. Esses componentes medem o risco de infecções nessas unidades por medidas diretas ou na avaliação do tempo de internação²¹.

No Brasil já existiam ações de unificação pela portaria ministerial 196 de 1983, indicando a obrigatoriedade das comissões de controle de infecção hospitalar. Cerca de 75 % das infecções em pacientes com câncer são de natureza bacteriana²⁰. Em muitos centros de tratamento oncológico, as bacteremias causadas por microrganismos Gram-positivos são a maioria. A aplicação de antibiótico por terapia ambulatorial vem contribuindo para a modificação destas infecções²². As características do paciente oncológico que apresentam redução da defesa facilitam a contaminação através de lesões ulcerativas translocação de agentes presentes no trato gastrointestinal, respiratório e/ou geniturinário. As infecções de origem comunitária também são avaliadas. Um outro ponto de análise é a latência em pacientes colonizados comprometendo a eficácia dos agentes antimicrobianos.

Nos hospitais, o laboratório de microbiologia desempenha um importante papel na identificação, classificação e informação dos patógenos isolados de processos infecciosos nos diversos setores da unidade de saúde. O monitoramento bem como a vigilância rotineira e atenção à resistência bacteriana fazem parte do trabalho essencial epidemiológico. Dentre os agentes infecciosos podemos identificar: *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus* coagulase negativa resistentes à meticilina e quinolonas; *Enterococcus* resistentes aos beta-lactâmicos, aminoglicosídeos e glicopeptídeos; *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina; *Staphylococcus haemolyticus*, *Enterococcus* spp., entre outros, resistentes à vancomicina; fungos e bacilos Gram-negativos produtores de beta-lactamases de espectro estendido²².

Nos pacientes oncológicos e imunossuprimidos, alguns aspectos de contaminação/ infecção vêm sendo descritos²³⁻²⁴. Patógenos anteriormente considerados como contaminantes e oportunistas estão sendo reconsiderados frente às infecções em pacientes imunossuprimidos. Neste grupo os microrganismos corineformes vêm se destacando como agentes etiológicos principalmente de natureza nosocomial. Estes estudos estão descritos mundialmente e em nosso território, sendo importante ressaltar o trabalho realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto no Rio de Janeiro²⁵.

2 CATETERES VASCULARES

2.1 Biomateriais

Em 1929, Werman Forssman, residente de cirurgia à época em um hospital alemão, inseriu cateter de material plástico em seu próprio braço pela veia basílica até o átrio direito. Apesar do sucesso este evento adverso levou à sua demissão por ser um procedimento sem supervisão, por conseguinte foi demitido sendo dito que “tais métodos eram bons para um circo, mas não para um hospital respeitável”. Forssman continuou sendo médico no interior, e em 1956 foi condecorado com o Prêmio Nobel de medicina ao ter o seu feito reconhecido como o primeiro cateterismo cardíaco direito realizado em ser humano.

Este breve histórico foi o início para elaboração e padronização de agulhas e cânulas de metal na era moderna até a evolução dos materiais plásticos flexíveis²⁶.

2.2 Material

Cateteres vasculares são produzidos a partir de polímeros sintéticos, inertes, biocompatíveis e resistentes à degradação química e térmica. A produção de biomateriais está em constante evolução e aprimoramento, estão difundidas no mercado e de fácil acesso e regulamentado para utilização os cateteres de base de silicone e de base poliuretano.

Poliuretano: É um polímero versátil que pode agir com sólido que apresenta certa elasticidade. Os cateteres vasculares de poliuretano apresentam tensão e resistência suficiente para atravessar a pele e tecido celular subcutâneo, porém devido a sua rigidez podem ocasionar reações intravasculares com maior frequência. A indicação destes cateteres vasculares é serem usados por curto período seja em veias ou artérias em acordo com os procedimentos invasivos médicos.

Silicone: É um polímero que contém na sua formação o silicone junto com o hidrogênio oxigênio e carbono. Decorrente da flexibilidade maior deste material as lesões intraluminais vasculares são reduzidas, apresentando tem maior durabilidade de utilização, facilidade na administração de quimioterápicos, antibióticos, nutrição parenteral e hemocomponentes. Este

material é mais flexíveis e permite durante a técnica de punção com utilização de uma bainha introdutória penetra na pele e tecido subcutâneo até a veia proporcionando um acesso venoso seguro.

Pelo exposto, os cateteres apresentam características de formato, tamanho e lúmens com uso em acordo com as necessidades clínicas do paciente. Utiliza-se comumente o sistema *French* de tamanho, mais simples e de melhor entendimento e mais uniforme mundialmente. O aumento de uma unidade *French* representa o aumento de 1/3 (0,33mm) no diâmetro externo (DE). O cateter também deve permitir um fluxo interno estável no seu comprimento dentro das leis básicas da física usando o comprimento (P) e resistência (R), expresso na equação $Q = \Delta P \times 1/R$. No século XIX estudos aprimoraram as especificidades de fluxo sendo desenvolvida a *equação de Hagen-Poiseulle* ($Q = \Delta P \pi R^4 / 8l \eta$). Esta equação permite avaliar que o fluxo através de um cateter diminuirá à medida que o cateter aumenta ²⁶.

As infecções de corrente sanguíneas estão entre as mais graves adquiridas no ambiente hospitalar. Dentro das evoluções tecnológicas, as indústrias em associação às necessidades médicas de assistência elaboraram cateteres com revestimento antimicrobiano. No mercado foi usada, inicialmente, a combinação de clorexidina e sulfadiazina de prata (Arrow®), e outro com minociclina e rifampicina (Cook®). Darouche²⁷, em seu estudo, demonstrou redução de padrões de infecção principalmente com a primeira formulação, porém após adequação para uso clínico não foram realizados novos estudos comparativos^{27,28}.

Seguimos a terminologia internacional adaptada para identificar os diferentes tipos de cateter. O material do cateter, neste estudo, é de silicone, considerados CVC-LP e têm dois tipos de apresentação: a) semi-implantado (SI), tipo Hickman/Tunelizados ou; b) totalmente implantado (TI), tipo Port. Ambos inseridos em vasos sanguíneos de grande calibre, podendo ser utilizados vasos de membro superiores, mais comumente a veia umeral, ou utilizadas as veias da base do coração (subclávia ou jugular). Quanto ao calibre, apresentam variabilidade de tamanho com uso nos perfis de pacientes lactentes, pré-escolar até o adolescente, diferenciando-se diretamente na extensão da metragem do cateter de silicone introduzido. A parte interna distal (ponta do cateter) independentemente do tipo de cateter utilizado deve ficar localizada na entrada do átrio direito, próximo ao 2 arco costal, avaliada por critérios de imagem (raio X e/ou radioscopia). O fluxo e refluxo sanguíneo são testados independentes do calibre adequando a funcionalidade do dispositivo venoso ²⁹. As diferenças entre os tipos de cateter são:

- a) Semi-implantado: quando inseridos, apresentam uma parte externa ao corpo, dependendo do local de introdução, e podem ter mais de uma via de utilização. Variam o *French*;
- b) Totalmente implantado: apresenta um reservatório de titânio (port), diversos formatos e tamanho adequado ao *French*, e necessitam de uma agulha específica, sendo a mais comum agulha de *Huber*, que mantém a integralidade da capa de silicone do reservatório.

Estes cateteres também têm como diferencial o alto custo. Em pacientes pediátricos a inserção é realizada em centro cirúrgico sob supervisão anestésica para melhor uso da técnica de introdução.

2.3 Evolução técnica de inserção dos cateteres venosos

A introdução de cateteres venosos propicia a monitorização hemodinâmica, a infusão de fluidos e medicações, bem como a nutrição parenteral. Bleichoroeder et al. apud Mariño²⁹ registram o uso de cateteres para quimioterapia com introdução por meio cirúrgico guiado pelo Raio-X. O processo de inserção de cateter é denominado cateterização e pode ser realizado por dissecação ou punção venosa. Desde os inícios dos estudos e procedimentos realizados por Boley et al. em 1663 apud Gutierrez^{30,31} iniciaram diversos estudos utilizando cateteres para inserção em veias. Desde então, foram elaborados diversos protocolos de utilização e busca de novos materiais biocompatíveis, com o objetivo de promover mais conforto, segurança e adaptação para os pacientes^{29,32}.

A escolha do procedimento técnico de acesso central vascular tem proporcionado diversos estudos no controle das complicações incluindo o desenvolvimento de aparato tecnológico de equipamento e material para a segurança da técnica aplicada e do paciente³³. A técnica de inserção no braço esteve relacionada a maiores complicações de trombose, enquanto a técnica de inserção por punção das veias da base do coração (subclávia e jugular), as complicações envolvem a possibilidade de hemotórax e/ou o pneumotórax. Em ambas as técnicas utilizadas de dissecação ou punção, em alguns relatos da literatura não correlacionam valor de significância entre elas na associação dos quadros de infecção³⁴.

Protocolos de conduta nas infecções de cateteres em pacientes imunocomprometidos abordam o manuseio, controle, manutenção e/ou remoção. Tais procedimentos são indicados no intuito de prevenir a ocorrência de bacteremia ou sepse nesses pacientes. Para tanto é necessário compreender a patogênese das infecções³⁵⁻³⁸.

3 INFECÇÕES E FATORES DE RISCO EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

3.1 Definições relacionadas aos quadros de infecção

Os pacientes portadores de câncer necessitam de acessos venosos para tratamento da doença base, principalmente os pacientes pediátricos nas diversas faixas etárias. Os cateteres centrais de inserção periférica (PICC) e os temporários de curta duração de material de poliuretano em sua maioria podem ser facilmente substituídos quando na suspeita ou confirmação de uma infecção.

São considerados fatores de risco para infecção de corrente sanguínea envolvem: a) a população em estudo, neste trabalho os pacientes pediátricos em tratamento oncológico; b) o tamanho e o tipo de instituição; c) o ano do estudo (Período); d) tempo de internação hospitalar; e) o setor de internação no hospital. A incidência das infecções bacterianas varia de acordo com as características do hospital sendo mais elevadas nos hospitais de classificação terciária de complexidade de tratamento e nos procedimentos complexos de assistência de saúde em acordo com a classificação do Ministério da Saúde Portaria GM/MS nº 3.432, 12 de agosto de 1998³⁹.

As infecções de corrente sanguínea classificam-se em: bacteremias primárias, quando não há foco de outra origem definida, a não ser o sangue ou o cateter venoso; e em bacteremias secundárias, quando há disseminação de um foco a distância^{40,41}.

A infecção da corrente sanguínea associada à linha central (CLABSI) refere-se a uma infecção que aparece na presença de um cateter venoso central ou dentro de 48 horas após a remoção de um cateter venoso central e que não pode ser atribuída a uma infecção relacionada ao cateter (CBRSI). Dentro do manejo terapêutico é importante categorizar a infecção da corrente sanguínea nos critérios de CBRSI, pois se refere à infecção da corrente sanguínea atribuída a um cateter intravascular obtida pelo resultado de cultura quantitativa da ponta do cateter, ou pela diferenças de tempo de crescimento e identificação do patógeno nos resultados de culturas das amostras de sangue do cateter e da veia periférica. Determinados autores identificam a dificuldade de seguimento deste protocolo, para a coleta dessas duas últimas referidas amostras, nos pacientes pediátricos a dificuldade se apresenta decorrente de alguns fatores: morfologia do paciente pediátrico e abordagem psicológica dos pacientes e familiares⁴².

Entendemos infecção como o processo em que ocorre a multiplicação de microrganismos no tecido acometido, ou na superfície de dispositivos invasivos após sua

implantação, causando uma reação local pela injúria, secreção de toxina e/ou reação antígeno anticorpo no hospedeiro^{40,41,43}. As infecções em cateteres são em grande parte ocasionadas por bactérias e fungos. Estas infecções podem ocorrer em qualquer tempo do tratamento do paciente oncológico e elevam a morbidade no uso destes dispositivos⁴³.

O estabelecimento de uma infecção clinicamente detectável ou de uma síndrome infecciosa depende da aderência penetração e proliferação de um agente infeccioso em um hospedeiro suscetível⁴⁴.

Os mecanismos adicionais da imunidade adaptativa decorrem da opsonização das bactérias e anticorpos, lise mediada por complemento ou a neutralização de toxinas pelos anticorpos. Com o avanço de estudos, foi observado que determinados microrganismos têm a capacidade de formação de biofilme, intensificando toda a cadeia de autopreservação e resistência⁴².

3.2 Aspectos clínicos da infecção em biomateriais venosos (cateteres)

Ciente de que dentre as complicações do tratamento do paciente oncológico as infecções são fatores complicadores e a estratégia é manter o paciente fora do ambiente hospitalar ou com internações de curta duração, as complicações infecciosas advindas desses pacientes não podem ser rotuladas exclusivamente como comunitárias ou como hospitalares. Tais situações são denominadas Infecções Associadas aos Cuidados de Saúde (IACS), este termo atualmente é mais bem empregado quando mencionado como Infecção Relacionada à Assistência de Saúde (IRAS).⁴⁵⁻⁴⁶

Segundo Bouza, Burillo e Munoz⁴⁷, as infecções de cateter podem ser relacionadas à: contaminação na inserção pela migração de microrganismos diretamente da pele, e/ou contaminação por soluções que passam pelo seu lúmen. Estudos e relatos de literatura identificam os *Staphylococcus* coagulase negativas, *Staphylococcus aureus* e *Candida sp.* como os agentes de maior prevalência nesses tipos de infecção^{48,49}.

A colonização bacteriana pode ser favorecida por diferentes aspectos dos dispositivos, incluindo os tipos dos biomateriais utilizados. A relação do biomaterial/agente infeccioso pode ser influenciada por: especificidades da base do material do cateter, aspectos físicos, a fabricação, protocolo de implantação e tempo de permanência dos cateteres (viabilidade e duração). As infecções podem ocorrer em qualquer período do tratamento, aumentando a

morbidade no uso destes dispositivos. Atualmente, dispomos de cateteres venosos com especificidades de material podendo ser de base de poliuretano e variáveis (polietileno, teflon) ou de base de silicone (sylastic ou siliconados). Cateteres de silicone são mais biocompatíveis e resistentes à colonização bacteriana, sendo, por isso, os mais utilizados em pacientes com doenças crônicas⁵⁰.

O uso de CVC-LP, incluem os cateteres tunelizados (Hickman/Semi-implantados) e totalmente implantados (TI/Port) elevam o risco de contaminação e infecção em pacientes oncológicos. A infecção é um dos principais fatores da perda de funcionalidade de dispositivos venosos e sua ocorrência pode estar associada tanto à imunossupressão relacionada à doença de base (câncer, diabetes, doenças autoimunes entre outras doenças crônicas de comprometimento a longo prazo), ou influenciadas pelo tratamento. As infecções bacterianas são as mais comuns^{40,41,43}.

A taxa de infecção nos cateteres venosos varia em torno de 2,4% a 16 %. Em alguns relatos a média de infecção em pacientes com câncer com CVC é de 1 a 5 por 1000 cateter/dia⁵¹⁻⁵³. Segundo as estimativas do Sistema Nacional de Infecção Hospitalar (*National Nosocomial Infection Surveillance System* - NNISS) dos Estados Unidos da América, no período de 1992 a 2004, cerca de 80% dos casos comprovados de infecção na corrente sanguínea de natureza hospitalar tiveram como origem a implantação de cateteres venosos de uso central. Poucos estudos abordam como foco específico a população pediátrica com patologia oncológica^{40,41,43}.

3.3 Fatores de risco para infecção em pacientes oncológicos

Os pacientes oncológicos podem ser divididos em dois grupos segundo o seu tipo anatomopatológico: pacientes com tumores sólidos e os com doença linfoproliferativa (Hematológica). A intensidade do tratamento pode variar entre os grupos e internamente dentro destes grupos pelo grau de acometimento da doença e tempo de tratamento, classificadas dentro de um estadiamento oncológico para cada tipo de patologia. O tratamento oncológico é baseado em procedimentos cirúrgicos, quimioterapia, radioterapia e os transplantes que levam o paciente a imunossupressão humoral e celular, somando-se ao quadro da agressividade da neoplasia. Pacientes em tratamento oncológico, independentemente da localização tumoral e subtipo anatomopatológico podem apresentar elevado grau de desnutrição e imunossupressão, decorrentes de cirurgias extensas e mutilantes, procedimentos invasivos, quadros constantes de

neutropenias e internações de longa data, além de hemotransfusões, transplantes de medula óssea, e tratamentos quimioterápicos e/ou radioterápicos associados⁵⁴.

A lesão de pele e mucosas e a obstrução de vias de excreção natural favorecem a infecção por proliferação da microbiota local. Em tumores sólidos o risco da infecção está relacionado à obstrução pelo próprio crescimento tumoral e a radicalidade do procedimento cirúrgico, que comprometem a via de excreção natural, além de gerar espaço morto, fístulas e processo de cicatrização que interferem na própria nutrição tecidual⁵⁴.

Nos pacientes pediátricos, este acometimento pode estar intensificado com maior probabilidade de agressão pelo tratamento. Estudos de Pizzo et al.⁵⁵ correlacionam a gravidade e comprometimento destes pacientes ao grau de neutropenia em quadros prolongados. Os critérios de gravidade estão relacionados, principalmente ao período de recuperação do quadro de imunocompetência pelo paciente, a boa evolução clínica aliada à rápida saída do quadro de neutropenia pode ser considerada um bom indicador da resposta à terapêutica instituída.

O local de acometimento do tumor pode ainda facilitar a disseminação da infecção. Os pacientes cirúrgicos em região de acometimento geniturinário e partes moles de cabeça e pescoço e gastrointestinal são os mais predispostos à infecção^{40,41,43,56}.

As infecções hematogênicas estão entre as mais graves. A taxa de bacteremia varia em acordo com a população assistida e características do hospital. Pacientes de hospitais terciários, onde os procedimentos são mais agressivos, seja pela gravidade e/ou tempo de internações prolongadas apresentam taxas de infecção mais elevadas. Os riscos relativos de bacteremias são diferenciados nos Centros de Transplante de Medula Óssea (CEMO), Unidades de Terapia Intensiva (UTI), Centros de Terapia de Queimados (CTQ), Unidades Intensivas Pediátricas (UTI/PED) e principalmente em centros onco-hematológicos observaram elevadas taxas de infecção, e nestes locais utilizam os cateteres venosos centrais^{57,58}.

4 FATORES DE VIRULÊNCIA

4.1 Definição de multirresistência

Desde o século XIX, muitas bactérias patogênicas são estudadas pelo homem. Com o passar do tempo, estes microrganismos vêm se adaptando e se tornando cada vez mais resistentes aos antimicrobianos. A sensibilidade a um antimicrobiano indica que há grande probabilidade de sucesso terapêutico, caso seja prescrito para tratamento do quadro infeccioso. Ao contrário, se a bactéria é considerada resistente significa que ela não é inibida pelas concentrações de antimicrobiano alcançadas com as doses habituais e há maior chance de falha terapêutica. Caso a bactéria seja classificada como intermediária, ela pode ser erradicada, dependendo das concentrações antimicrobianas alcançadas no sítio infeccioso⁵⁹.

Esses microrganismos multirresistentes (MMR) são um dos maiores desafios da ciência em todo o mundo, pois são resistentes a diferentes classes de antimicrobianos testados em exames microbiológicos. São também consideradas importante causa de infecção hospitalar pela fácil transmissibilidade de uma pessoa à outra por meio do contato das mãos e de materiais contaminados ou quebras de protocolos gerais de prevenção de infecção⁶⁰. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que cerca de 75% dos países não possuem nenhum projeto ou ferramenta para conter a resistência bacteriana aos antimicrobianos, e que até 2050 ocorrerão cerca de 10 milhões de mortes por ano em todo o mundo⁶¹.

Neste trabalho, aplicamos a seguinte classificação de resistência aos antimicrobianos: a) bactérias multirresistentes (MDR); b) extensivamente resistentes a medicamentos (XDR); c) resistentes a todas as drogas (PDR). Em 2008, especialistas de órgãos internacionais reuniram-se por meio de uma iniciativa conjunta do Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC/EORTC) e do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos das Américas, para criar uma terminologia internacional padronizada.

A avaliação da multirresistência antimicrobiana segundo ECDC e do CDC Norte Americano baseou-se na adoção das seguintes terminologias:

- a) microrganismos multirresistentes a drogas (MDR – resistente a múltiplas drogas). Em acordo com essa classificação MDR é definido como resistência

- microbiana a, pelo menos, um fármaco, em três ou mais categorias de antimicrobianos, com atenção especial de resistência aos carbapenêmicos;
- b) extensivamente resistentes a drogas (XDR – resistência estendida). Sendo, XDR como resistência a, pelo menos, um fármaco, em todas as categorias ou ausência de resistência em no máximo duas categorias, incluindo as cefalosporinas de terceira geração;
 - c) resistência a todos os agentes antimicrobianos (PDR – resistente a todas as drogas). PDR como resistência a todos os fármacos, em todas as categorias antimicrobianas testadas.

É importante notar que essas definições se destinam para uso de saúde pública e fins epidemiológicos apenas. Eles não se destinam a substituir o julgamento clínico, para contribuir para a tomada de decisão terapêutica ou para orientar as práticas de controle de infecção⁶².

A dificuldade no tratamento das infecções por bactérias multirresistentes é evidente quando comprovada a resistência aos medicamentos antimicrobianos, impondo uma série de limitações às opções para a escolha da melhor profilaxia. Atualmente com a detecção dos genes de resistência, faz-se o uso racional da prescrição antibiótica, individualizando o tratamento, evitando assim, o uso desregulado de antibióticos de amplo espectro. Os antimicrobianos são drogas que podem inibir parcial ou totalmente a multiplicação de microrganismos. Podemos classificar esses antimicrobianos em: a) antibióticos (produzidas por microrganismos); b) quimioterápicas (sintéticas).

As bactérias produtoras de beta-lactamases apresentam maior resistência terapêutica. Esta enzima é considerada o principal produto de resistência a antibióticos beta lactâmicos. Um pouco da explicação desta resistência pode ser decorrente da transferência de genes para novos hospedeiros. A disseminação em hospitais e comunidades deste tipo de microrganismos resistentes a beta-lactâmicos ou seu espectro estendido (ESBL) pode ser devido ao uso excessivo de cefalosporinas de amplo espectro (cefotaxima, ceftazidima, por exemplo). Os efeitos das enzimas variam conforme a distribuição nas diferentes espécies bacterianas. A incidência crescente de surtos de ESBL nos hospitais está associada aos cateteres, longas estadias em UTI, cirurgias de urgência e em próteses ventilatórias. O combate destas infecções é complicado pela diversidade dos tipos de enzimas de cada espécie de bactéria. Entre as medidas de controle está o uso de antibióticos dentro de protocolos regulamentados pela ANVISA, através da CCIH de cada unidade hospitalar, já que trocas irregulares de antibióticos exercem pressão para seleção bacteriana. As medidas para prevenção básica de estímulo a

lavagem das mãos e o controle das infecções que também incluem as barreiras físicas e químicas de prevenção ⁶³.

4.2 Virulência bacteriana

Os fatores de virulência e resistência do microrganismo consistem em variados recursos utilizados por esses agentes bacterianos para sobrevivência. As bactérias utilizam adesinas para fixação em células e tecidos do hospedeiro e para conexão a receptores específicos na superfície de células eucarióticas. Os biofilmes são consórcios bacterianos agregados coraliformes, que além de proteção coletiva, suprem deficiências nutricionais e podem funcionar com substrato para aderência de determinadas espécies incapazes de aderir originalmente a essas superfícies eucarióticas. O passo seguinte à adesão é a invasão celular de tecidos e órgãos ou líquidos orgânicos do hospedeiro, locais estes que favorecem a sobrevivência e proliferação bacteriana. As infecções causadas por bactérias que formam biofilme têm sido um problema clínico adicional principalmente em dispositivos médicos intravasculares, levando ao desenvolvimento de síndromes infecciosas fatais^{64,65}.

Estudos de aderência bacteriana ao lúmen e na superfície externa dos cateteres *in vitro* e *in vivo* mostraram abundantes depósitos de substâncias amorfas (matriz extracelular dos biofilmes) ao redor de bactérias aderidas a essas superfícies⁶⁶. As cepas produtoras de biofilme demonstraram maior aderência às superfícies plásticas em comparação com as cepas não produtoras de biofilme. A contaminação em sua maior parte advém da penetração da bactéria através da pele principalmente pela não utilização dos protocolos de proteção. Em decorrência destes estudos, atualmente, *bundles* são construídos para minimizar estas infecções na prática de assistência e no uso de materiais invasivos^{67,68}.

4.3 Biofilme bacteriano - aspectos intrínsecos

Bactérias sobrevivem em sistemas naturais de uma forma totalmente diferente daquelas cultivadas em laboratórios em meios artificiais. Para persistir em ambientes hostis, como em tecidos do hospedeiro (onde há a presença de anticorpos e fagócitos) ou em superfícies inertes expostas a condições inóspitas (como luz ultravioleta, dessecação, calor e frio), elas se adaptaram formando biofilmes^{69,70}.

Os biofilmes podem ser formados por populações desenvolvidas a partir de uma única, ou de múltiplas espécies, podendo ser encontrados em uma variedade de superfícies bióticas e/ou abióticas. O biofilme bacteriano consiste em uma forma sésil e adaptativa no ciclo biológico das bactérias, com características genotípicas e fenotípicas distintas que o distingue das formas bacterianas livres e circulantes, denominadas de formas planctônicas. Estima-se que cerca de 99% das bactérias da natureza em algum momento se apresentam sob a forma de biofilme. Analogamente, os biofilmes poderiam ser comparados aos recifes de corais e as bactérias planctônicas aos plânctons do oceano⁷¹.

Biofilmes são sistemas biológicos com elevado nível de organização, onde micro-organismos formam comunidades estruturadas e funcionais, envolvidas por uma complexa matriz extracelular de substâncias poliméricas fixadas a superfícies bióticas ou abióticas. Assim, garantem o estabelecimento de um sistema de comunicação que coordena atividades metabólicas para benefício mútuo, bem como a produção de fatores de virulência que facilitam a disseminação no hospedeiro⁷²⁻⁷⁶.

As modificações que ocorrem na forma de biofilme trazem inúmeras vantagens às bactérias. O envoltório extracelular as protege contra agressões físicas e químicas do meio externo, como a ação de raios ultravioleta e alterações do pH e de osmolaridade, além de reduzir significativamente a ação de mecanismos adaptativos e inatos do sistema imunológico, como a ação de células fagocitárias, opsonização de anticorpos. Neste processo, as proteínas (opsoninas) ligam-se à superfície de bactérias ou a outros patógenos, facilitando o seu reconhecimento por receptores específicos presentes na superfície de fagócitos, favorecendo a digestão dos mesmos pelos neutrófilos, e atuando no sistema complemento⁷⁷.

A produção de biofilme pelos microrganismos ocorre preferencialmente em superfícies inertes, como dispositivos médicos, mas pode também ocorrer em tecidos vivos, como ocorre em infecções invasivas. O tratamento bem sucedido, nestes casos, em longo prazo depende de doses elevadas de antibióticos e a remoção de qualquer corpo estranho^{70,73,78}. Por outro lado,

tem sido demonstrado que a ação de antimicrobiano sobre os biofilmes se torna extremamente reduzida em função de mecanismos de inativação exercidos pela matriz extracelular, da dificuldade de penetração no interior dos biofilmes e alteração na taxa de metabolismo das bactérias em seu interior, desta forma, bactérias em um biofilme encontram-se abrigadas e em relativa homeostase, graças à presença da matriz exopolissacarídica (EPS). A matriz contém vários componentes: exopolissacarídeos, proteínas, ácidos nucléicos, entre outros. O exopolissacarídeo é secretado para o meio externo, sendo de diferentes composições. Ao que parece, o EPS tem diferentes estruturas e funções, dependendo das comunidades e/ou condições ambientais. Uma de suas funções é impedir fisicamente a penetração de agentes antimicrobianos no biofilme, principalmente aqueles hidrofílicos e carregados positivamente. Em alguns casos o EPS é capaz de sequestrar cátions, metais e toxinas. Por estas razões, o biofilme é um fator imprescindível para a bactéria no que tange a proteção a agentes externos, e ainda favorecer a transferência de genes de resistência entre microrganismos da mesma espécie ou até de espécies diferentes⁷⁹.

4.4 Avaliação da natureza dos biofilmes bacterianos

Os biofilmes bacterianos são hoje uma das maiores preocupações entre a comunidade médica, pois o biofilme bacteriano é um fator de virulência poderoso que contribui diretamente a multirresistência antibióticos, biocidas e a agentes externos, como a radiação ultravioleta⁷⁶.

Mack⁸⁰ e Rohde⁸¹ publicaram estudos apresentando a presença de polissacarídeos de superfícies específicos de biofilmes, principalmente de bactérias Gram-positivas, como por exemplo, a poli- β (1,6)-N-acetil-D-glicosamina, denominada Adesina Polissacarídica Intercelular (PIA). A PIA é um polissacarídeo responsável por adesão intercelular. Este polissacarídeo forma a maior parte da matriz mucoide extracelular na qual o biofilme encontra-se inserido juntamente com outros polímeros, como: ácido teicóico, proteínas e Ácido desoxirribonucleico (DNA). O estudo da PIA advém de microrganismos Gram-positivos, sobretudo de *Staphylococcus epidermidis*. Estudos com amostras clínicas de *Staphylococcus aureus* observaram que mesmo após a remoção do *locus ica*, responsável pela produção do PIA, não houve impacto no desenvolvimento do biofilme, deixando indícios fortes da existência de um biofilme *ica*-independente, ou seja, a existência de biofilmes com outras naturezas, entre elas a protéica⁸².

Como exemplos de produtos de superfície, podemos citar as proteínas que intermediam as ligações entre bactérias e tecido hospedeiro, com reconhecido poder de adesão a superfície de matriz moleculares (MSCRAMM, do inglês: *microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules*) estas moléculas são ligadas a peptidoglicanos através de ligação de transpeptidação. São proteínas reconhecidas por enzimas localizadas na membrana de microrganismos Gram-positivos^{83,84}, como *Staphylococcus aureus*. Algumas proteínas de superfícies vêm sendo relacionadas ao acúmulo de biofilme, uma vez que apresentam capacidade de se ligar a diferentes componentes do hospedeiro que irão recobrir o dispositivo implantado. Desta forma, a adesão a dispositivos médicos é potencializada.

Outra preocupação com o biofilme são os plasmídeos bacterianos que são componentes genéticos extracromossomiais capazes de transferir genes de resistências para outras bactérias. Estes podem ser transferidos horizontalmente por conjugação para diferentes espécies presentes em um biofilme.

Estudos alertam que a radiação ultravioleta não produz nenhum efeito sobre células contidas no biofilme, pois há evidências que os biofilmes apresentam uma propriedade protetora à radiação ultravioleta^{79,85}. Diversos são os problemas causados pelos biofilmes como: biocorrosão, comprometimento de dispositivos pertinentes em ambientes hospitalar, entre outros. Tudo isto é acrescido ao potencial de resistência cruzada aos agentes químicos antimicrobianos⁸⁶.

Os biofilmes podem ainda promover doenças se formados em tecidos, como nas infecções pulmonares, periodontite e outras, que colonizam uma grande parte das superfícies, direta ou indiretamente, sendo então capaz de invadir as células das mucosas e liberar toxinas. Infecções associadas a biofilmes geralmente são de natureza recorrente, visto que as terapias antimicrobianas convencionais eliminam predominantemente as formas planctônicas, deixando as células sésseis livres para se reproduzir e propagar no biofilme após o tratamento. Para tornar o quadro ainda mais grave, as bactérias presentes nos biofilmes encontram-se mais protegidas contra o sistema imune do hospedeiro. Exemplos típicos de doenças associadas a biofilmes incluem as infecções de implantes tais como válvulas cardíacas, cateteres, lentes de contato, dentre outros⁸⁷.

4.5 Infecções por biofilme

A capacidade de formação de biofilme por microrganismos patogênicos em superfícies inertes ou em tecidos do hospedeiro constitui uma importante origem de muitas infecções persistentes que resistem a respostas do sistema imune e a ação de agentes antimicrobianos⁸⁸. Biofilmes são sistemas biológicos com elevado nível de organização, onde microrganismos formam comunidades estruturadas e funcionais, envolvidas por uma complexa matriz extracelular de substâncias poliméricas fixadas a superfícies bióticas ou abióticas. Assim, garantem o estabelecimento de um sistema de comunicação que coordena atividades metabólicas para benefício mútuo, bem como a produção de fatores de virulência que facilitam a disseminação no hospedeiro^{73,88,89}.

Casos de infecção associada a biofilmes bacterianos incluem exemplos bem conhecidos de infecções relacionadas a dispositivos médicos, como cateteres, articulações artificiais, válvulas cardíacas prostéticas, próteses e lentes de contato. A organização em biofilme protege os microrganismos da fagocitose e da ativação do complemento. Além disso, a secreção de anticorpos opsonizantes e a produção de peróxido de hidrogênio são ineficazes, uma vez que não conseguem penetrar no biofilme devido à presença da matriz exopolimérica, a qual evita a passagem e a ação destas moléculas^{70, 90-93}.

Estima-se que 60% das infecções bacterianas e 65% das infecções nosocomiais estejam associadas à formação de biofilme, como por exemplo: cáries (*Streptococcus* spp. acidogênicos), periodontite (bactérias Gram-negativas orais), fasciíte necrotizante (*Streptococcus pyogenes*), prostatite bacteriana (*Escherichia coli* e outras bactérias Gram-negativas), pneumonia em pacientes com fibrose cística (*P. aeruginosa* e *Burkholderia cepacia*), endocardite bacteriana (*Streptococcus* do grupo *viridans* e *Staphylococcus* spp.), mastite (*Streptococcus agalactiae*, *S. aureus*), linfadenite (*Corynebacterium pseudotuberculosis*), enterite (*E. coli*, *Salmonella* spp.), infecções de feridas (*S. aureus*, *P. aeruginosa*) e bacteremias em neonatos (*S. haemolyticus*)^{70,78}. Infecções causadas por bactérias que formam biofilme tem sido um problema clínico adicional, particularmente no ambiente hospitalar^{64,65,93-96}.

A superfície dos dispositivos médicos intravasculares é uma excelente plataforma para o desenvolvimento dessas infecções potencialmente fatais. Estudos sobre a morfologia da aderência bacteriana no lúmen e na superfície externa dos cateteres *in vitro* e *in vivo* mostraram abundantes depósitos de substâncias amorfas (matriz extracelular dos biofilmes) ao redor de

bactérias aderidas a essas superfícies^{97,98}. As cepas produtoras de biofilme demonstram aumento da aderência às superfícies plásticas em comparação com cepas não produtoras de biofilme. Os microrganismos de fontes exógenas (como das mãos do pessoal médico) ou da microbiota endógena do paciente invadem o óstio da via de inserção do cateter e migram ao longo da superfície externa, colonizando eventualmente o segmento subcutâneo do cateter^{58,95-99}. Corinebactérias não-diftéricas têm sido relacionadas com quadros IRAS em populações de risco infeccioso tais como pacientes imunocomprometidos ou com implantes médicos invasivos, incluindo pacientes com câncer¹⁰⁰⁻¹⁰⁸.

No intuito de resistir em ambientes hostis, como em tecidos do hospedeiro (sob influência da resposta imunológica e de substâncias medicamentosas) ou em superfícies inertes expostas a condições inóspitas (como luz ultravioleta, dessecação, calor, frio, presença de agentes desinfetantes), bactérias lançam mão de diversos mecanismos de resistência incluindo a formação de biofilmes^{69,71,76,90,109}.

A necessidade do parasita por nutrientes essenciais induz danos variados ao hospedeiro através da produção de toxinas (exo ou endotoxinas), hemolisinas, sequestro de íons ferro, indução de apoptose e necrose das células hospedeiras. Além disto, os microrganismos protegem-se das defesas do hospedeiro através da expressão de cápsulas antifagocíticas, indução da fagocitose por células epiteliais e no bloqueio da fusão do lisossoma-fagossoma dos macrófagos por bactérias intracelulares, fazendo do ambiente intracelular um sítio protegido da imunidade humoral e celular.

A capacidade de produção de biofilme por alguns microrganismos, após a aderência em superfícies diversas, é uma característica importante que influencia o curso da infecção. Frequência, cinética e quantidade de biofilme produzido podem ser correlacionadas com o curso e a patogênese das infecções, manifestações clínicas e tratamento. No caso das espécies produtoras de biofilme, a penetração de quimioterápicos sobre os alvos bacterianos é prejudicada. Além disso, as células solitárias de colonização primária podem ser liberadas e criar locais de colonização associados com infecções persistentes. Nos indivíduos imunocomprometidos pode ser clinicamente importante. Estudos anteriores demonstraram que algumas espécies de corinebactérias, incluindo *Corynebacterium diphtheriae*, são capazes de formar biofilmes e induzir quadros graves em pacientes utilizando cateteres^{110,111}.

5 O GÊNERO *CORYNEBACTERIUM*: POTENCIAL DE VIRULÊNCIA DE ESPÉCIES NÃO PRODUTORAS DE TOXINA DIFTÉRICA

5.1 Corinebactérias - revisão literária

O gênero *Corynebacterium*, descrito por Lehmann e Neumann¹¹², pertence à família *Corynebacteriaceae*, ordem *Mycobacteriales*, classe *Actinobacteria*. À esta classe também pertencem os gêneros *Mycobacterium* e *Nocardia*. As corinebactérias possuem parede celular composta por arabinose, galactose, ácido mesodiaminopimérico e cadeias curtas de ácido micólico. As corinebactérias são catalase-positivas, não esporuladas, imóveis e que exibem morfologia celular pleomórfica, podendo se apresentar sob as formas cocóides, bacilares, e filamentosas, individualmente, em pares e/ou paliçadas. Algumas espécies apresentam grânulos metacromáticos que são reservas de fosfatos de elevada energia¹¹³.

Atualmente, o gênero *Corynebacterium* consiste em mais de 115 espécies válidas descritas e um pouco mais de 50 espécies aparecem ocasionalmente ou raramente causando infecções em humanos^{114,115}.

As corinebactérias estão distribuídas em uma ampla gama de ambientes ecológicos como solo, esgoto e superfície de plantas, sendo que algumas delas são patógenos para animais e para o homem. A espécie mais conhecida do gênero é o patógeno humano *C. diphtheriae*, agente etiológico da difteria¹¹⁶. Dentre as demais espécies de relevância clínica, podem ser destacados clones multirresistentes de *Corynebacterium amycolatum*, *Corynebacterium jeikeium* e *Corynebacterium urealyticum*.¹¹⁷ Recentemente, têm sido observadas variações geográficas na frequência de isolamento e na resistência natural e adquirida, além do aumento na resistência aos agentes antimicrobianos nas espécies *Corynebacterium minutissimum*, *Corynebacterium xerosis*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Corynebacterium afermentans*, *Corynebacterium macginley* e *Corynebacterium striatum*^{52,118-120}.

O fato de estas bactérias fazerem parte da microbiota normal da pele e das vias respiratórias superiores, torna difícil relacioná-las como o agente de infecção ou como um simples contaminante. Com a melhoria de condições de sobrevivência de pacientes imunocomprometidos, tem sido crescente o número de casos de corinebacterioses descritos na literatura^{115,121}.

Nos últimos anos tem aumentado progressivamente as infecções por bactérias Gram-positivas^{22,96,122-125}. Dentre elas, as bactérias corineformes, têm sido reconhecidas como patógenos oportunistas capazes de causar infecções tanto em indivíduos imunocomprometidos quanto em imunocompetentes, principalmente em uso de dispositivos intravasculares e endopróteses¹²⁶⁻¹²⁷.

O isolamento de *Corynebacterium* spp. provenientes de pacientes com neutropenia profunda e prolongada, além do cateter venoso central de longa permanência (principalmente em leucemias e linfomas), pode ser representativo de um processo infeccioso grave e que não deve ser negligenciado^{54, 56,128}.

Algumas espécies tais como *C. amycolatum* e *C. jeikeium* apresentam resistência natural a diversos agentes antimicrobianos adquirindo importância como agentes de infecções graves em pacientes com variados níveis de imunocomprometimento¹²⁶⁻¹²⁹. Outras espécies como *C. striatum* e *C. pseudodiphtheriticum* podem adquirir resistência durante as internações hospitalares prolongadas e por pressão seletiva de antibióticos^{58, 95,106,130}.

5.1.1 *Corynebacterium amycolatum*

C. amycolatum é a terceira espécie do gênero *Corynebacterium* mais frequentemente isolada em materiais clínicos. Está geralmente associado à microbiota de pele humana e vem sendo isolado de infecções nosocomiais (principalmente em amostras clínicas de pacientes imunocomprometidos, incluindo: urina, secreções variadas e sangue). Algumas amostras inicialmente caracterizadas como *C. xerosis*, *C. minutissimum* e/ou *C. striatum*, foram posteriormente descritas como *C. amycolatum*. A espécie frequentemente apresenta multirresistência para os antimicrobianos dos grupos beta-lactâmicos, macrolídeos, aminoglicosídeos, quinolonas além de clindamicina e rifampicina^{131,132}.

Estudos realizados com pacientes oncológicos revelaram *C. amycolatum* como a espécie mais prevalente em infecções em portadores de cateteres venosos centrais⁵⁸. Essa espécie foi relacionada a infecções com elevadas taxas de mortalidade e morbidade e cepas multirresistentes foram isoladas de pacientes com septicemia¹³¹, artrite séptica, infecções em próteses vasculares, peritonite, em pacientes sob diálise peritoneal, endocardites e sepse em pacientes leucêmicos demonstrando a importância clínica deste agente^{106,118, 133-139}.

5.1.2 *Corynebacterium jeikeium*

A maioria das infecções graves por corinebactérias multirresistentes aos agentes antimicrobianos é atribuída à espécie *C. jeikeium*, particularmente no ambiente hospitalar. Os microrganismos podem ser encontrados colonizando a superfícies cutâneo-mucosas dos indivíduos hospitalizados e de integrantes do corpo clínico¹⁴⁰. O isolamento de amostras a partir de diversos materiais clínicos ocorre principalmente em feridas cirúrgicas, sangue e fluido cefalorraquidiano, tendo sido frequente a transmissão nosocomial inclusive de amostras multirresistentes que apresentam sensibilidade apenas à vancomicina^{130,138}. Essa espécie foi relacionada a infecções em pacientes oncológicos portadores de cateteres venosos centrais, especialmente, em neutropênicos^{58, 141-142}.

5.1.3 *Corynebacterium striatum*

C. striatum causa uma variedade de infecções em humanos. Pertencendo à microbiota normal da pele e mucosas, nos últimos anos, essa espécie tem sido relatada em casos de infecções pulmonares, ceratites, peritonites, infecções intrauterinas, infecções de feridas de pele e endocardites¹⁴³⁻¹⁵¹.

Surtos epidêmicos causados por cepas multirresistentes de *C. striatum* têm sido documentados em pacientes submetidos a períodos prolongados de hospitalização e expostos à terapia antimicrobiana, especialmente em unidades de terapia intensiva^{107,120,130, 152-154}. Recentemente foram relatados surtos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) de Hospital Universitário do Rio de Janeiro associados a amostras invasivas, multirresistentes a antibióticos e resistentes a desinfetantes usados na rotina de descontaminação de ambientes e instrumentais e materiais de procedimentos invasivos de assistência à saúde. *C. striatum* foi associado à reinfecção do cateter após aplicação local de amicacina (*amica-lock*) e preservação do cateter com aplicação local de vancomicina (*vanco-lock*)^{95,155,156}. A preservação de cateteres após o tratamento local com vancomicina indica a boa resposta clínica mesmo em pacientes neutropênicos^{157,158}.

5.2 Mecanismos de persistência nas infecções por corinebactérias

Infecções causadas por bactérias que formam biofilme tem sido um problema clínico adicional, particularmente no ambiente hospitalar^{64,94-95}. Casos de infecção associada a biofilmes bacterianos incluem exemplos bem conhecidos de infecções relacionadas a dispositivos médicos, como cateteres, articulações artificiais, válvulas cardíacas protéticas e próteses^{78,91,93,159}.

A capacidade de produção de biofilme por alguns microrganismos após a aderência em superfícies diversas é uma característica importante que influencia o curso da infecção. Frequência, cinética e quantidade de biofilme produzido podem ser correlacionadas com o curso e a patogênese das infecções, manifestações clínicas e tratamento, sendo múltiplos parâmetros que influenciam as interações dinâmicas entre os microrganismos e seus hospedeiros. Nos indivíduos imunocomprometidos, pode ser clinicamente importante e a pesquisa de biofilme tem seu lugar no enfrentamento desse desafio no manejo das estabilidades de infecção humana¹⁵⁹.

Estudos anteriores demonstraram que algumas espécies de corinebactérias incluindo *C. diphtheriae* são capazes de formar biofilmes e induzir quadros graves em pacientes utilizando cateteres^{110,111}. Cepas produtoras de biofilme demonstram aumento da aderência às superfícies plásticas em comparação com cepas não produtoras de biofilme. Os microrganismos de fontes exógenas (como das mãos do pessoal médico) ou da microbiota endógena do paciente invadem o óstio da via de inserção do cateter e migram ao longo da superfície externa, colonizando eventualmente o segmento subcutâneo do cateter⁹⁹.

Estudos sobre a morfologia da aderência bacteriana no lúmen e na superfície externa de cateteres *in vitro* e *in vivo* mostraram abundantes depósitos de substâncias amorfas (proteínas séricas e matriz extracelular dos biofilmes) ao redor de bactérias aderidas a essas superfícies⁹⁸. Nas superfícies de dispositivos, esses agentes invasivos rapidamente ficam recobertas por proteínas séricas (fibrinogênio e fibronectina) e de matriz (colágeno) e muitas espécies de patógenos possuem ligantes para estas proteínas que atuam como adesinas favorecendo sua permanência neste sítio^{160,161}. Recentemente a capacidade de ligação a proteínas séricas e de matriz foi relatada para amostras de *C. diphtheriae* e *C. pseudodiphtheriticum* a despeito da capacidade de produzir toxina diftérica. A deposição dessas proteínas sobre dispositivos invasivos pode favorecer a ligação de bactérias e predispor à formação de biofilme sobre essas superfícies¹⁶²⁻¹⁶⁴.

5.3 Infecções nosocomiais por corinebactérias em pacientes oncológicos

Nos últimos anos tem aumentado progressivamente as infecções por bactérias Gram-positivas, especialmente nos ambientes hospitalares^{22,96,122-125}. O isolamento de espécies do gênero *Corynebacterium* em pacientes neutropênicos podem ser considerados contaminação por infecção oportunista ou originário de microbiota presente em pele e mucosas¹⁶⁵. Microrganismos corineformes, embora sejam considerados patógenos e/ou oportunistas de baixa virulência, vêm sendo reconhecidos como causadores de bacteremia e agravamento das infecções em pacientes imunossuprimidos¹²⁷. O isolamento de *Corynebacterium* spp. provenientes de pacientes com neutropenia profunda e prolongada, além do cateter venoso central de longa permanência (principalmente em leucemias e linfomas), pode ser representativo de um processo infeccioso grave e que não deve ser negligenciado^{56,128}. Reconhecidas como patógenos oportunistas, são capazes de causar infecções tanto em indivíduos imunocomprometidos quanto em imunocompetentes, principalmente em uso de dispositivos intravasculares e endopróteses¹²⁷.

Dentre as principais espécies de relevância clínica, podem ser ressaltados os clones multirresistentes de *C. amycolatum*, *C. striatum*, *C. jeikeium* e *C. urealyticum*^{95,120,155}.

Desde o início da década de 1990, relatos de infecções por corinebactérias em pacientes hospitalizados em tratamento oncológico são descritos. Rozdzinski et al.¹⁴¹ identificaram *C. jeikeium* como um importante agente causador de infecção hospitalar, principalmente em pacientes oncológicos com uso de cateteres venosos profundos e com quadro de neutropenia. Em 1992, Cimolai, Rogers e Seear¹⁶⁶ descreveram um caso de pneumonia por *C. pseudodiphtheriticum* em um paciente pediátrico oncológico portador de leucemia linfocítica. Em 1994, estudos de Fosi-Mbantenkhu e Oret¹⁶⁷ referem a predisposição de infecção por *C. jeikeium* em pacientes pediátricos portadores de leucemia linfoblástica aguda. Posteriormente, cepas de *Corynebacterium* sp. foram isolados em 5.9% de crianças onco-pediátricas com neutropenia febril durante o tratamento^{168,169}. Recentemente, Dinleyici et al.¹⁷⁰ relataram um caso de sepse por *C. jeikeium* multirresistente. Dentre os escassos relatos na literatura, nas infecções por corinebactérias a vancomicina ainda é o tratamento preconizado para cepas multirresistentes¹⁵⁷.

No Brasil, as infecções por corinebactérias nesses pacientes são consideradas raras, contudo, tem-se observado aumento significativo na detecção e isolamento destes agentes a

partir de hemoculturas de cateteres venosos centrais incluindo os pacientes portadores de câncer^{25,58,131,133,171-174}. Apesar de relatos de infecções importantes em pacientes imunocomprometidos, muitos desses organismos quando identificados são frequentemente considerados contaminantes o que pode, em alguns casos alterar o sucesso terapêutico¹⁷⁵⁻¹⁷⁸. Assim como observado para outros portadores de enfermidades crônico-degenerativas, pacientes oncológicos apresentam fatores que favorecem as infecções por microrganismos de baixa patogenicidade e considerados oportunistas, desta forma, o critério de exclusão de amostras consideradas como contaminantes não deve ser aplicado indiscriminadamente a todos os casos em que sejam isoladas corinebactérias¹⁷⁹⁻¹⁸⁰.

5.4 Infecções por corinebactérias em pacientes pediátricos oncológicos

A infecção ainda é a maior causa de complicação e morbiletalidade nos pacientes oncológicos. Com o uso de antibióticos de amplo espectro de ação muitos pacientes com quadros de imunossupressão têm sobrevivido, por outro lado, patógenos incomuns têm sido relacionados a infecções neste grupo. Durante todo o período de tratamento, os pacientes oncológicos estão propensos à contaminação e/ou infecções devido a uma associação entre fatores intrínsecos e extrínsecos ao paciente incluindo imunocomprometimento, transferência de microrganismos da microbiota para sítios estéreis, fatores ambientais diversos e procedimentos terapêuticos¹⁸¹.

Protocolos elaboram tratamento através de estudos epidemiológicos e terapêuticos que podem ser baseados em diretrizes e que são adaptados para cada realidade hospitalar. Dentro destes estudos, observa-se claramente a necessidade do reconhecimento dos microrganismos infectantes e seu padrão de resistência⁵⁹.

As corinebactérias podem ser identificadas como causadoras de infecção em pacientes com câncer e portadores de CVC. O seu tratamento inclui constante monitorização e controle clínico. As características epidemiológicas e clínicas das infecções por corinebactérias diferem entre pacientes oncológicos imunocomprometidos pediátricos e adultos. O aumento do número de pacientes imunocomprometidos e no uso de dispositivos invasivos tem elevado a importância clínica dos bacilos Gram-positivos em bacteremias, incluindo as causadas pelas corinebactérias. Sem a identificação correta do organismo, é difícil determinar qual antibiótico

a administrar¹⁸². Essas características incentivaram este estudo descritivo retrospectivo das infecções causadas por bastonetes Gram-positivos em pacientes pediátricos.

Corinebacterioses em onco-pediatria são difíceis de serem identificadas, bem como sua correlação epidemiológica e clínica. Algumas espécies apresentam características epidemiológicas associadas à neutropenia febril em pacientes imunocomprometidos pela quimioterapia, e em uso de cateteres de longa permanência^{106,168,169,173}.

Em 1994, estudos de Fosi-Mbantenkhu e Orett¹⁶⁷ relatam a predisposição de infecção por *C. jeikeium* em pacientes pediátricos portadores de leucemia linfoblástica aguda. Posteriormente cepas de *Corynebacterium* sp. foram isolados em 5.9% de crianças onco-pediátricas com neutropenia febril durante o tratamento oncológico. Recentemente, relataram um caso de sepse por *C. jeikeium* multirresistente. Nesta ocasião, o tratamento com uso de tigeciclina, foi bem sucedido sem a remoção do cateter Vale ressaltar que este recurso somente foi utilizado devido à inexistência de opções aprovadas para uso pediátrico¹⁶⁸⁻¹⁷⁰.

Conforme descrito por Gilbert¹⁸³ no Guia Sanford de Tratamento Antimicrobiano, a metodologia de disco-difusão adaptada de Kirby e Bauer é indicada para verificação de sensibilidade aos microbianos às espécies de *Corynebacterium*. Esta citação refere-se a tabela “antibacterial activity spectra” do “The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy”, o qual leva em consideração os variados aspectos da resposta clínica, indicação terapêutica e dados microbiológicos para orientação geral de orientação terapêutica. A especificação sobre o melhor método do TSA deve seguir as normas técnicas do CLSI americano, do EUCAST europeu ou das normas técnicas brasileiras para corineformes. Até o momento não dispomos de protocolos específicos para a prevenção e o tratamento das infecções por corinebactérias em pacientes oncológicos pediátricos. Dentre os escassos relatos na literatura acerca das infecções por corinebactérias, a vancomicina ainda é o tratamento preconizado para cepas multirresistentes^{183,184}.

6 OBJETIVOS

A presente investigação teve como objetivo geral a avaliação de técnicas e procedimentos de controle de infecções relacionadas a utilização de cateteres venosos em oncohematologia infantil. Deste modo, foram avaliados aspectos clínico-epidemiológicos e microbiológicos e de prevalência de *Corynebacterium* spp. isoladas no Hospital do Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA/HC1), Rio de Janeiro Brasil.

Por tratar-se de estudo retrospectivo e prospectivo os objetivos estão relacionados à caracterização de amostras isoladas no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2018, permitindo a análise da evolução dos diversos aspectos investigados. Neste sentido foram desenvolvidos os seguintes objetivos específicos:

- a) identificar as evoluções de protocolo e de procedimentos clínicos que interferem no manejo de tratamento dos quadros infecciosos;
- b) verificar a prevalência de infecções por *Corynebacterium* spp. entre pacientes oncológicos pediátricos;
- c) averiguar a ocorrência de bacteremia e/ou infecções invasivas por corinebactérias em pacientes oncológicos pediátricos;
- d) analisar a evolução dos exames de patologia clínica na identificação dos quadros infecciosos;
- e) analisar a evolução dos perfis de susceptibilidade e multirresistência aos agentes antibióticos das cepas isoladas;
- f) pontuar as evoluções de instâncias governamentais no controle organizacional dos serviços de saúde frente às infecções em pacientes oncológicos;
- g) avaliar contribuição das adequações nas condutas para a eficiência no tratamento antibiótico nas infecções por corinebactérias em pacientes oncológicos pediátricos.

7 METODOLOGIA

7.1 Características Clínicas dos Pacientes Portadores de Catéteres

Toda a análise foi conduzida através de revisão dos prontuários. Foram incluídos os pacientes pediátricos na faixa etária até 16 anos, portadores de doença maligna de comprovação anatomopatológica. Foram excluídos os pacientes onde não foi possível a verificação completa de dados no prontuário, os casos em que eram incompletos ou incompatíveis os dados registrados de material e amostras sendo difícil realizar a análise dos quadros de infecção.

Do período de janeiro de 2002 a dezembro de 2018, foram avaliados nos paciente pediátricos em tratamento pela pediatria e ou hematologia: o tipo de cateter de longa permanência (semi-implantado – tipo Hickman ou totalmente implantado- tipo Port); tempo de utilização do cateter; as causas de retirada por quadros infecciosos; as complicações pela presença do dispositivo venoso, incluindo obstrução, ruptura e trombose; a relação de sobrevida dos pacientes, e o perfil de infecção destes pacientes.

Os pacientes que retiraram o cateter por infecção tiveram o agente etiológico confirmado ou o cateter foi retirado por suspeita clínica. A maioria dos microrganismos foi identificada, os agentes bacterianos ou fúngicos foram listados para compreensão do padrão infeccioso geral da Unidade Hospitalar.

Os materiais coletados dos pacientes foram inicialmente processados no laboratório central de microbiologia da unidade INCA/HCI, seguindo as recomendações e tecnologias vigentes a cada período de análise. Quando do reconhecimento de bacilos Gram-positivos ou do gênero *Corynebacterium*, neste estudo foram confirmados pelo sistema API (RAPID) Coryne V2 system (bioMerieux, Inc. La Balme les Grottes (FRANCE). Na linha de pesquisa do trabalho, as amostras foram confirmadas no Laboratório de Difteria e Corinebactérias da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (LDCIC - FCM/UERJ), através de testes bioquímicos e de toxigenicidade, conforme as orientações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para microrganismos multirresistentes.

7.2 Exames de patologia realizados com amostras de sangue

Durante o levantamento de dados e a pesquisa em prontuários, identificamos que os exames determinantes para confirmar um quadro infeccioso estavam diretamente relacionados à evolução clínica do paciente. Os principais exames laboratoriais estão definidos abaixo para compreensão e análise futura dos resultados.

7.2.1 Definição estratificada do hemograma completo aplicada neste estudo

Leucograma: A leucometria global é a determinação do número total de leucócitos por milímetro cúbico (mm^3) de sangue. Ela permite a verificação das condições de leucopenia, diminuição do número de leucócitos, ou leucocitose, aumento do número de leucócitos nos animais, indicadores da capacidade de defesa do organismo. Está incluído no hemograma completo, avaliação dos glóbulos brancos responsáveis pela defesa do organismo que protegem o corpo contra corpos estranhos, microrganismos invasores, células cancerosas. Valor de referência 5000 a 10.000 mm^3 .

Neutrófilos: Os neutrófilos, também conhecidos por leucócitos polimorfonucleares fazem parte do sistema imunológico. Por possuírem capacidade de fagocitose eles acabam sendo os principais responsáveis na defesa primária contra bactérias e fungos, constituindo cerca de 60 a 70% dos leucócitos circulantes. Consiste biologicamente na parte da avaliação de leucometria de leucócitos polimorfonucleares responsáveis pelo sistema imune inato. Valor de referência 1.600 a 8000 mm^3 .

Plaquetas: São estruturas sanguíneas que, diferentemente de hemácias e leucócitos, não são células, mas fragmentos citoplasmáticos. São anucleadas em formato discoide. Importante função no reparo de vasos sanguíneos e participação na cascata de coagulação. As plaquetas, também conhecidas como trombócitos, são células do sangue produzidas pela medula óssea e que são responsáveis pelo processo de coagulação sanguínea, havendo maior produção de plaquetas quando há sangramentos, por exemplo, impedindo a perda de sangue excessiva. Algumas condições, como indução por medicações e quadros de anemias intensas, podem

interferir no processo de produção das plaquetas, havendo aumento ou diminuição da sua concentração no sangue, sendo esta condição chamada de trombocitopenia. Valor de referência acima de 150 a 350.

Proteína C reativa: Proteína produzida pelo fígado cuja concentração se eleva nos processos inflamatórios e infecciosos. O seu aumento indica uma reação do corpo que precisa ser investigada. Valores de referência 1 a 10 mg/dl. A proteína C-reativa (PCR) é uma proteína produzida pelo fígado, cuja concentração sanguínea se eleva radicalmente quando há indicativo de processos inflamatórios ou infecciosos. O nível da PCR é medido através de um exame de sangue comum, com o objetivo de avaliar a possibilidade de uma infecção, inflamação, risco de doenças cardiovasculares, neoplasias, doenças reumáticas, traumatismos e outras condições sérias¹⁸⁵.

7.2.2 Culturas e amostras de material para identificação do agente infeccioso

A suspeita clínica de um quadro infeccioso pode ser comprovada pelo exame físico, através dos sinais clínicos (febre, instabilidade hemodinâmica) somados aos resultados dos exames laboratoriais bioquímicos e confirmados pela positividade e identificação em material de sangue de cateter, sangue periférico e/ou ponta de cateter. Todas as coletas de material seguiram as orientações protocolares vigentes no período de análise. As amostras de sangue foram inoculadas em frascos de Bactec Plus anaerobic/aerobic e processadas por monitoramento contínuo em Bactec 9240 (Becton-Dickson Microbiology System, Cockeysville, MD, USA). As outras amostras foram clínicas forma inoculadas em meio básico ágar Columbia enriquecido com 5% de sangue de carneiro.

Hemocultura: Exame de sangue que busca evidenciar a presença de patógenos no sangue é um método de avaliação e identificação quantitativo de microrganismos. A identificação dos microrganismos se faz por meio de culturas específicas, podendo inclusive determinar qual a medicação indicada para tratá-la quando houver avaliação da susceptibilidade. Conforme revisão de literatura, o padrão infantil de volume ótimo de sangue ainda não está bem definido, contudo, amostras de sangue com volume maior ou igual a 1 ml detectaram mais bacteremias que amostras com volumes inferiores a 1ml¹⁸⁶.

Ponta de cateter: Diferentemente da hemocultura cultura, este tipo de exame é considerado um método semiquantitativo de isolamento de agentes localizados extra luminal. Utiliza-se o padrão da Técnica de MAKI, que consiste na rolagem da ponta do cateter sobre o Ágar Sangue, sendo positivas culturas com mais de 15 Unidades Formadoras de Colônias (UFC) após 24 horas de incubação em estufa de 37°C.

7.2.3 Origem das amostras bacterianas

Foram estudadas amostras clínicas cedidas pelo Laboratório de Microbiologia do INCA HCI, oriundas de infecções em pacientes pediátricos em tratamento oncológico portadores de cateteres venosos centrais (CVC-LP), isoladas de sangue coletado do cateter, periférico e/ou de ponta de cateter e/ou rolamento do cateter (em casos de retirada do cateter) e amostras padrão oriundas da American Type Culture Collection (ATCC, EUA) representantes das espécies *C. striatum*, *C. amycolatum* e *C. jeikeium*. que se encontram estocadas a – 70°C, em Caldo GC com 10% de glicerol, na bacterioteca do LDCIC– FCM/UERJ.

Os microrganismos foram caracterizados fenotipicamente por métodos bioquímicos convencionais e pelo sistema semiautomatizado API Coryne System REF20900 (BioMérieux™), seguindo as indicações do fabricante^{95,132,187}.

Quando isolamento em cultura de bactéria corineformes, foi considerado infectante por contaminação e/ou colonização. Houve a caracterização e classificação inicial pela coloração de Gram. A identificação bioquímica foi através do sistema semiautomatizado API-Coryne versão 2.0 (BioMérieux, Lyon, France) e decodificado pelo sistema disponível na internet API (www.apweb.biomerieux.com)²⁵.

Por tratar-se de estudo retrospectivo e prospectivo, parte das amostras foi caracterizada ao longo do estudo e incorporada à bacterioteca do LDCIC- FCM/UERJ), onde serão realizadas as análises pertinentes à investigação da patogenicidade.

7.3 Análise da susceptibilidade aos agentes antimicrobianos

A determinação do perfil de sensibilidade aos antimicrobianos foi realizada por disco-difusão para os antibióticos utilizados na rotina de tratamento de infecções por agentes Gram-positivos em acordo com a padronização do Comitê Brasileiro de Teste de Susceptibilidade antimicrobiana (BrCAST)¹⁸⁸. Adicionalmente, os testes de determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) para vancomicina, linezolida, eritromicina e penicilina em placas de micro titulação seguirão normas estabelecidas que foram adaptadas por Baio et al.^{14,95}.

7.4 Considerações éticas

O presente estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA envolvendo seres humanos, sob o número: 139/11 – Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE)/ 0121.0.007.000-11 (ANEXO A) liberação para o CEP “Avaliação retrospectiva dos casos de infecção nos pacientes oncológicos infantis portadores de cateteres venosos profundos. Experiência do Instituto Nacional do Câncer”, incluído na Plataforma Brasil (Liberação pelo CEP).

7.5 Cenário do estudo

Durante o período de janeiro de 1995 a dezembro de 2018, identificamos os pacientes pediátricos portadores de cateteres venosos de longa permanência, com idade até 16 anos, de ambos os sexos em tratamento onco-hematológico e portadores de cateteres venosos de longa permanência no Hospital do Câncer HCI. Inicialmente foram listados 2907 pacientes e observação das seguintes variáveis clinico epidemiológicas : área clínica (Pediatria oncológica ou Hematologia oncológica, sexo, técnica cirúrgica (Punção ou dissecção) e tipo de cateter de longa permanência (SI ou TI) inseridos pelo serviço de cirurgia pediátrica oncológica Nesta

análise inicial, fatores como recursos humanos, material de cateter e custos não foram analisados, sendo priorizadas as ações com provável interferência direta na assistência.

Iniciamos a pesquisa abordando os anos compreendidos entre janeiro de 2002 a dezembro de 2018. Observamos que no intervalo de 2007 a 2013 foram implementadas ações em busca da prevenção e controle de infecção com atualização das novas diretrizes propostas. Dividimos em dois períodos assim identificados: Primeiro período do estudo (P1(2002 a 2006)) e segundo período do estudo (P2(2014 a 2018)). Para prevenção e controle dos quadros de infecção estabelecemos as análises das seguintes intervenções listadas na Tabela 1.

Este trabalho permitiu a ampliação da pesquisa para análise exclusiva dos quadros de infecção dos CVC LP por *Corinebacterias sp.*, nesta fase da pesquisa, durante os anos compreendidos entre 20002 a 2018 foi feita análise clínico epidemiológica dos pacientes, descrição dos exames bioquímicos e de cultura, e multirresistência aos antimicrobianos deste patógeno.

Tabela 1 – Panorâmica do estudo (1995 a 2018)

n (2907)	ano	área	sexo		técnica			cateter		total	
			m	f	dissecção braço	punção		tipo			
						subclávia	jugular	femoral	si		ti
P1(632)	1995	ped	24	20	39		5		40	4	44
	1995	hem	18	19	36		1		35	2	37
	1996	ped	31	23	47		7		47	7	54
	1996	hem	20	8	25		3		28		28
	1997	ped	49	54	96		7		79	24	103
	1997	hem	13	11	20		4		22	2	24
	1998	ped	49	40	87		2		37	52	89
	1998	hem	27	18	43		1	1	44	1	45
	1999	ped	47	44	90	1			49	42	91
	1999	hem	33	15	39	2	5	2	41	7	48
	2000	ped	50	51	96	3	3		46	56	102
	2000	hem	17	22	34	4	1		36	3	39
	2001	ped	47	47	82	12			45	49	94
	2001	hem	23	10	26	6	1		30	3	33
	2002	ped	48	43	89	1	1		53	38	91
	2002	hem	37	13	49	1	0		45	5	50
	2003	ped	48	36	75	5	4		41	43	84
	2003	hem	27	14	36	3	2		36	5	41
	2004	ped	48	65	110	2	1		76	37	113
	2004	hem	19	17	33	1	2		34	2	36
	2005	ped	34	20	51	2	1		23	31	54
	2005	hem	26	25	46	3	1	1	47	4	51
	2006	ped	35	39	65	8			28	45	73
	2006	hem	19	20	34	4	1		39		39
INTERVENÇÕES	2007	ped	16	10	23	3			14	12	26
	2007	hem	11	6	13	4			15	2	17
	2008	ped	55	43	91	3	2	2	57	41	98
	2008	hem	23	30	46	5	2		37	16	53
	2009	ped	37	42	77	1	1		40	39	79
	2009	hem	25	16	41				36	5	41
	2010	ped	43	55	97	1			73	25	98
	2010	hem	25	18	42	1			39	4	43
	2011	ped	54	45	94		5		68	31	99
	2011	hem	33	11	38	4	2		44		44
	2012	ped	52	49	97	1	3		70	31	101
	2012	hem	26	10	32	3	1		35	1	36
	2013	ped	41	43	84				27	57	84
	2013	hem	27	9	36				26	10	36
	2014	ped	53	46	82	14	3		18	81	99
	2014	hem	29	18	43	4			45	2	47
	2015	ped	33	29	52	9	1		16	46	62
	2015	hem	14	10	20	4			21	3	24
	2016	ped	57	42	37	62			17	82	99
	2016	hem	21	9	11	17	2		23	7	30
	2017	ped	47	50	10	78	9		5	92	97
	2017	hem	17	8	4	20	1	0	16	9	25
	2018	ped	46	35	3	75	3	0	6	75	81
	2018	hem	16	9		25	0	0	16	9	25
total			1590	1317	2421	392	88	6	1765	1142	2907

Legenda: masculino (m); feminino (f); hematologia (Hem); pediatria (ped); cateter semi-implantado (si); cateter totalmente implantado (ti); Primeiro período do estudo (P1); Segundo período do estudo (P2).

Fonte: O autor, 2020.

7.5.1 Intervenções

Foram assim classificadas as principais intervenções:

- a) técnica cirúrgica – protocolo de inserção. A escolha do tipo de cateter semi-implantado ou totalmente implantado segue uma orientação protocolar em acordo com a patologia, idade, nível socioeconômico e dificuldade técnica. Dentre as diversas formas de flebotomia, a dissecação venosa de veias de membro superior, a veia umeral, é a principal técnica de inserção dos cateteres de longa permanência. Durante o segundo período, priorizou-se a técnica de punção de veias da base, principalmente a subclávia;
- b) protocolo de avaliação em paciente imunocomprometido – coleta de exames para avaliação do quadro infeccioso no primeiro período. Os exames solicitados compreendiam o hemograma completo com avaliação de plaquetas e eletrólitos, com coleta de sangue periférico e do cateter e ponta de cateter. Durante o segundo período, foi incluída a proteína C reativa com suspensão obrigatória da coleta de material da ponta de cateter;
- c) técnica de identificação de agentes infecciosos – protocolo de coleta de material por meio de hemocultura (central ou periférica) e identificação em ponta de cateter. A avaliação era primariamente pela bacterioscopia direta e o crescimento de cultura em placas de ágar sangue. No segundo período, equipamentos, como VITEK, puderam complementar o diagnóstico mais preciso de determinados microrganismos;
- d) protocolo de antibiótico - susceptibilidade com o aprimoramento dos testes e evolução dos recursos de antibioticoterapia. Foram incluídos medicamentos, como a linezolida, dentro dos critérios de susceptibilidade.

7.5.2 Caracterização da coorte avaliada

Iniciada a coleta de dados e identificados 2076 casos de pacientes onco-hematológico no período de 1995 a 2018, sendo 2015 pediátricos e 892 hematológicos. Realizada a primeira exclusão de 831 casos. Foram 2076 casos (1438 pediátricos e 638 hematológicos), de ambos os sexos, em tratamento, menores de 16 anos portadores de cateter venoso de longa permanência. Desde o início do estudo, até o momento do fechamento de coleta de dados a manutenção do cateter era realizada com solução de heparina 5.000 UI diluídas para 500 ml de solução salina 0.9% com preenchimento de até 2 ml intraluminal. Os cuidados destes dispositivos eram orientados pela Comissão de Cateter e acompanhados pelo Ambulatório de Cateter Pediátrico.

Durante todo este tempo, foram observadas intervenções com propostas de melhoria e de aprimoramento no controle das infecções com maior intensidade entre 2007 e 2013. Durante avaliação do período, tivemos identificado neste intervalo de tempo de seis anos dois períodos, que foram divididos em: P1 (2002/2006) - anterior às intervenções e P2 (2014/2018) - posterior às intervenções. Foram avaliados 1221 pacientes pediátricos divididos inicialmente em períodos P1 (632 casos) e P2 (589 casos).

Todos os casos com infecção e/ou suspeita de infecção de CVC-LP foram identificados assim com os resultados dos seus exames bioquímicos e culturas. Para avaliação dos resultados da pesquisa, nesta primeira análise foram identificados dois períodos entre janeiro de 2002 a dezembro de 2018 e discriminado o período das intervenções (APÊNDICE A). Na Tabela do APÊNDICE A pode ser identificado cada período e os anos correspondentes, bem como as variáveis analisadas. Em um segundo tempo foi realizada especificamente a análise do perfil das infecções por Corinebactérias (APÊNDICE B).

7.5.3 Análise estatística

Os dados compilados foram analisados e calculados os valores de p (p-valor-significância), através do teste não-paramétrico de X^2 (Qui-quadrado). Adotamos o nível de significância de 5% de probabilidade, valores de p significativo ao nível de 1% foram informados.

Para algumas variáveis realizou-se uma análise não paramétrica de Kruskal Wallis para entender se existe a média das populações são as mesmas nos grupos, ou seja, se a média das variáveis laboratoriais é distinta nas demais variáveis. E, também se realizou uma análise de correlação de Spearman entre as variáveis sendo possível identificar se existe uma relação positiva ou negativa e se ela é fraca, moderada ou forte, mantendo os valores de significância.

8 RESULTADOS

Durante o período de janeiro de 2002 a dezembro de 2018, identificamos 1221 pacientes para a análise dos resultados das intervenções de melhorias, prevenção e controle das infecções em cateteres de longa permanência pediátrica. O período de intervenções compreendeu os anos de 2007 a 2013, num total de seis anos. Houve a subdivisão em Período 1 (P1) incluindo os anos entre 2002 a 2006, e Período 2 (P2) incluindo os anos entre 2014 a 2018 (APÊNDICE A).

O estudo dos quadros de infecção por corinebactérias foi efetuado com o resultado das culturas laboratoriais realizadas no período geral de 2002 a 2018, sem considerar o intervalo de intervenções da primeira análise. Nesta segunda fase do estudo foram identificados neste período 30 pacientes com infecção por espécies de *Corinebacterias sp.*, as amostras foram identificadas Tabela 1, f. 62 (APÊNDICE C).

8.1 Sexo, idade e clínica de tratamento

Durante o P1 foram avaliados 632 casos (51.8%) enquanto no P2 observamos 589 (48.2%) casos. Em relação ao gênero masculino (m) e feminino (f), identificamos a relação quanto ao sexo de (P m/f); no P1 foram 341 do sexo masculino e 291 do sexo feminino; no P2 m/f tivemos 349 do sexo masculino e 240 do sexo feminino. O resultado do estudo de associação entre os períodos e área de tratamento (Pediatria ou Hematologia) quanto ao sexo masculino, o Qui-quadrado (X^2) foi de 7.45 e o *p-valor* (*p*) de 0.006, sendo significativo ao nível de 1%. Verificamos no grupo masculino uma concentração mais elevada na área de pediatria, tanto no P1 quanto em relação ao P2. Quando avaliamos o grupo feminino, este estudo foi significativo ao nível de 5% ($X^2= 4.37(p=0.36)$). Verificamos no grupo feminino uma concentração semelhante ao masculino na área de pediatria. A associação entre os períodos e o sexo não foi significativo ($X^2= 3.489(p=0.060)$).

Estão demonstrados na Tabela 2 os valores numéricos e percentuais dos aspectos clínicos epidemiológicos e de segmento dos cateteres em cada período do estudo (P1 e P2). Temos na Tabela 2 os resultados estatísticos de χ^2 (Qui-quadrado) e significância de p -valor.

Tabela 2 - Aspectos clínico-epidemiológicos da primeira fase do estudo, avaliação dos períodos P1 e P2

Variáveis (1221)	P1		P2		área (Ped/Hem)		grupo (P1/P2)	
	ped	hem	ped	hem	χ^2	p -valor	χ^2	p -valor
idade								0.259
clínica							10.96	0.001
	415	217	438	151			11.63	
sexo							3,48	0,06
m (690)	213	128	252	97	7.45	0.006		
f (531)	202	89	186	54	4.37	0,036		
cateter							150.01	0.001
Hickman (601)	223	195	62	121	19.35	0,001		
port (620)	192	22	376	30	1.7	0,191		
técnica							35.01	0.001
dissecção (852)	389	201	184	78	1.6	0.205	6.11	0.013
punção (367)	26	16	254	73	4.43	0.035		
Seguimento (1133**)	P1		P2		grupo			
	582&	%	551*	%	χ^2	p -valor		
Uso (213)	0		213	36				
Óbito (242)	149	23.6	93	15.8	4.14	0.041	11.63	0.001
TT (337)	198	31.3	139	23.6	8.51	0.003	9.12	0.002
complicação								
Infecção (341)	235	37.2	106	18	1.35	0.245	11.63	0.001

Legenda: masculino (m); feminino (f); semi-implantado (Hickman); totalmente implantado (Port); pediatria (ped); hematologia (hem); Primeiro período do estudo (P1); Segundo período do estudo (P2).

Nota: Houve uma perda de dados em 88 casos identificados na avaliação dos resultados do seguimento. Foram 38 casos no P1 e 50 casos no P2.

Fonte: O autor, 2020.

Quando fazemos uma análise do estudo em relação à idade, foram utilizados os testes de médias aritméticas (T) para a associação das idades em relação aos períodos e obtivemos como resultado do teste *T* de significância=1.13 ($p=0.259$) e comparação de medianas, o achado de $p=0.633$. Em ambas as análises não houve diferença significativa neste parâmetro de avaliação das idades.

Quando iniciamos a discussão quanto ao acometimento da área clínica (Pediatria ou Hematologia), no P1 obtivemos a relação de 415/217 e no P2 de 438/151. A associação entre os períodos e a clínica, encontramos $X^2 = 10.96$ ($p=0.001$), significativo ao nível de 1%, podendo verificar uma concentração maior de atendimentos na pediatria, com valores mais elevados nos dois períodos (Tabela 2).

8.2 Tipo de cateter e técnica cirúrgica

Sabendo que dentro do Protocolo Institucional são utilizados dois tipos de cateteres de longa permanência, o Hickmans (semi-implantado (SI) e o Port (totalmente implantado- TI). No P1 na pediatria foram 223 pacientes que utilizaram o cateter do tipo de SI e 192 pacientes pediátricos que foram portadores de cateter TI. Neste mesmo período P1 na hematologia foram 195 pacientes portadores de cateter tipo SI e 22 pacientes utilizaram o cateter TI. No P2 na pediatria foram 62 pacientes que usaram o cateter SI e 376 pacientes pediátricos que foram portadores de cateter TI. Neste mesmo período P2 na hematologia foram 121 pacientes que foram portadores de cateter tipo SI, e 30 pacientes que utilizaram o cateter TI (Tabela 2). Nesta análise, o uso de TI não teve diferença significativa quanto à frequência na pediatria e hematologia em ambos os períodos $X^2=1.7$ ($p=0.191$). Na avaliação dos cateteres SI o resultado foi de $X^2 = 19.35$ ($p=0.001$) observamos uma diferença significativa de utilização entre as clínicas.

Em uma análise dos tipos de cateteres utilizados por clínica, podemos notar que há uma distribuição homogênea nos períodos, estando dos 285 cateteres SI avaliados, 223 se encontram na pediatria e no P1. Quando realizamos a associação qual a frequência do uso entre os tipos de cateter, podemos verificar uma diferença significativa ao nível de 1% nas distribuições de frequências quanto ao uso do cateter SI e TI entre o P1 e P2. O tipo SI, a concentração maior foi no P1, já no tipo TI essa concentração mais elevada ocorreu no P2 ($X^2=150.1$ ($p=0.001$)) (Tabela 2).

Durante todo o período de análise 2002 a 2018, ocorreu a inclusão de novas tecnologias no intuito de promover melhorias e prevenção de infecção. Novas formas de procedimentos cirúrgicos foram implementadas, em acordo ao protocolo institucional. Quanto ao procedimento técnico-cirúrgico de inserção dos cateteres, a veia de escolha estava relacionada a possibilidade de acesso venoso seguro inicialmente. Para definição de técnicas de inserção de CVC, temos: a) em veia umeral, acesso no braço, era utilizada a técnica de dissecação; b) quando em veia Subclávia, Jugular e femoral, era a técnica de Seldinger. Identificamos como resultado da técnica cirúrgica utilizada, os resultados de: P1 pediatria 389/dissecação, 26/punção; hematológicos 201/umeral, 15/punção; P2 pediatria 184/umeral, 254/punção; hematológico 78/dissecação e 73/punção. A observação estatística dos procedimentos cirúrgicos por dissecação entre os períodos, demonstrou que não houve diferença significativa, se apresentando de modo semelhante com resultado de $X^2=1.60$ ($p=0.205$). Nos procedimentos de punção de subclávia tivemos o resultado de $X^2 =4.43$ ($p=0.035$). Houve uma diferença significativa entre as distribuições de frequências, entre o tipo de técnica e os períodos, sendo significativo ao nível de 5%. Em relação aos outros procedimentos técnicos de punção em jugular e femoral apresentaram um número muito pequeno para cálculos. Quando observamos a técnica cirúrgica em relação ao período, há uma diferença significativa de frequência, sendo que, no P1 houve um número mais elevado de técnica de dissecação e no P2 apresentação de forma semelhante das técnicas. Infelizmente, a avaliação da técnica não é possível realizar o cálculo estatístico percentual decorrente do quantitativo “n” por ano ser inferior a 30 casos. Quando fazemos a associação entre os períodos e a técnica de acesso, verificamos uma diferença significativa ao nível de 1% entre as distribuições de frequência. A distribuição de acesso se apresenta de maneiras semelhantes no P2, já no P1 há um número mais elevado de uso da técnica de dissecação (braço) ($X^2=35.1(p=0.001)$) (Tabela 2).

O tempo de permanência dos cateteres está relacionado à duração do cateter (tempo de utilização do cateter) e utilização até o término de tratamento, foram avaliados em cada período (P1/P2). As complicações (infecção, ruptura, trombose e outros) estão descritas abaixo. Em relação ao término de tratamento foram retirados no P1 110/pediátrico e 88/hematológicos e no P2 foram retirados 99/pediátrico e 40 /hematológicos. Houve uma diferença significativa ao nível de 1% entre a pediatria e a hematologia no P1 e P2, quanto à distribuição de frequência relacionada ao término de tratamento ($X^2= 8.51$ ($p=0.003$)). Quando avaliada a associação entre os períodos e a clínica do término de tratamento e a técnica cirúrgica de dissecação podemos verificar uma diferença significativa ao nível de 5 % nas distribuições no P1 e P2. A concentração foi maior no P1, tanto na Pediatria quanto na Hematologia ($X^2=6.11$ ($p=0.013$)).

Quando fazemos a análise da associação de óbito e o cateter obtivemos que: no P1 120/pediátricos e 29/hematológicos; e no P2 84/pediátrico e 9/hematológico. Há diferença significativa ao nível de 5% quanto à distribuição de frequência e quanto ao número de óbitos na pediatria e hematologia no P1 e P2 ($X^2= 4.14$ ($p=0,041$)). Nesta avaliação do tempo médio dos cateteres, ou seja, dos pacientes que até o fechamento do estudo ainda estavam utilizando o cateter foi possível ser realizado apenas P2. Observamos no P2 um grupo que ainda estavam utilizando o cateter e correspondia a 173 (39.5%) pacientes do total de 438 pacientes pediátricos e 40 (26.4%) do total de 151 pacientes hematológicos. Importante informar que os óbitos identificados durante a coleta de dados não tiveram relação com o dispositivo.

8.3 Análise do acompanhamento do uso de cateteres venosos

O tempo de permanência do cateter foi avaliado por duas variáveis que interferiram na retirada do cateter, sendo identificada a retirada por término de tratamento e os quadros de infecção. Estes dois dados foram considerados importantes no seguimento de cateter. Como parte da análise deste estudo, foram incluídos os cateteres que estavam em uso até o desfecho da coleta de dados em cada período e os óbitos. O óbito foi considerado como desfecho não relacionado ao dispositivo durante a avaliação de tempo de permanência, não sendo uma complicação relacionada ao cateter. Quando observamos o perfil de retiradas por complicações, as infecções foram as complicações de maior causa para retirada do cateter. As outras complicações que foram identificadas: quadros de trombose no P1 03 casos e no P2 02 casos por fratura do cateter foram 08 no P1 e 6 caso no P2; em relação a obstrução foram 10 no P1 e 12 no P2; Erro de posição do cateter 21 no P1 e 2 no P2 (Tabela 2).

8.3.1 Análise do seguimento dos cateteres venosos– término de tratamento

Demonstrado em dados numéricos cardinal e percentual os dados estatísticos de retirada de cateter de cada ano e por período relacionada aos quadros de infecção. Foi realizada a associação entre esses dados de infecção e as variáveis: idade, sexo, área clínica e tipo de

cateter. Calculado a média e a mediana da duração de cateter até a retirada por infecção que possibilitou o cálculo por ano em cada período de infecção por 1000/cateter-dia.

Tabela 3 - Análise exclusiva da variável término de tratamento

n(198)	sexo				clínica				acesso				tipo				mediana duração
	m		f		Ped		Hem		dissecção		punção		si		ti		
ano	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
2002	56	34 (60.7)	22	39.3	29 (51.8)	27 (48.2)	56	100			39 (69.6)	17 (30.4)					334
2003	37	16 (43.2)	21	56.8	19 (51.4)	18 (48.6)	36	(97.3)	1	(2.7)	25 (67.6)	12 (32.4)					243
P1 2004	57	36 (63.2)	21	36.8	43 (75.4)	14 (24.6)	55	(96.5)	2	(3.5)	35 (61.4)	22 (38.6)					377
2005	35	21 (60.0)	14	40	12 (34.3)	23 (65.7)	35	100			27 (77.1)	8 (22.9)					273
2006	13	4 (30.8)	9	69.2	4 (30.8)	9 (69.2)	10	(76.9)	3	(23.1)	11 (84.6)	2 (15.4)					250
n(139)	sexo				clínica				acesso				tipo				mediana duração
ano	m		f		Ped		Hem		dissecção		punção		si		ti		
ano	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
2014	61	25 (41.0)	36	(59.0)	45 (73.8)	16 (26.2)	54	(88.5)	7	11.4)	22 (36.1)	39 (63.9)					504
2015	13	6 (53.8)	7	(46.2)	9 (69.2)	4 (30.8)	10	(76.9)	3	23.1)	5 (38.5)	8 (61.5)					393
P2 2016	43	25 (58.1)	18	(41.9)	29 (67.4)	14 (32.6)	22	(51.2)	21	48.4)	15 (34.9)	28 (65.1)					545
2017	21	10 (47.6)	11	(52.4)	16 (76.2)	5 (23.8)	2	-9,6	19	90.4)	3 (14.3)	18 (85.7)					358
2018	1	1			1					1		1					281
total	337	178	159		207	130	280	57	182	155							

Legenda: número (n); masculino (m); feminino (f); pediatria (ped); hematologia (hem); semi-implantado (si); totalmente implantado (ti); Primeiro período do estudo (P1); Segundo período do estudo (P2).

Fonte: O autor, 2020.

Nesta parte do estudo consideramos um padrão de eficiência dos cateteres a variável de retirada por término de tratamento, onde o cateter foi retirado sem complicações até o fim do tratamento oncológico. A mediana de idade foi 5 do perfil destes pacientes, com média de 6.95 e desvio padrão de 4.37. Em relação ao sexo foram 159 (47.2%) do sexo feminino, e 178 (52.8%) do sexo masculino. Quando avaliamos a área de tratamento foram 130 (38.6%) hematológicos e 207 (61.7%) pediátricos. O tipo de cateter retirado por término de tratamento do tipo Hickman foram 182 (54%) cateteres e do tipo port 155 (46%) cateteres (Tabela 3).

8.3.1.1 Resultados da análise sobre o término de tratamento do P1

No ano de 2002, foram 56 casos, sendo 22 (39.3%) do sexo feminino e 34 (60,7%) do sexo masculino, com parâmetro de equivalência pela clínica hematologia 27(48.2%) e pediatria 29 (51.8%), com retirada por término de tratamento dos SI maior do que dos TI, respectivamente 39 (69.6%) para 17 (30.4%). A mediana de permanência foi de 334 dias.

No ano de 2003, foram 37 casos, sendo 21 (56.8%) do sexo feminino, com parâmetro de equivalência pela clínica hematologia 18 (4.6%) e pediatria 19 (51.4%), com retirada por término de tratamento dos SI maior do que dos TI, respectivamente 25(67.6%) para 12 (32.4%). A mediana de permanência foi de 243 dias.

No ano de 2004, foram 57 casos, sendo 21(36.8%) do sexo feminino e 36 (63.2%) do sexo masculino, pela clínica hematologia 14 (24.6%) e pediatria 43 (75.4%), com retirada por término de tratamento dos SI de 35 (61.4%) e do TI de 22 (38.6%). A técnica de dissecação foi retirada 55(96.5%) e de punção bem inferior (3.6%) A mediana de permanência foi de 377 dias.

No ano de 2005 foram 35 casos, sendo 21 (60%) do sexo masculino e 14 (40%) do sexo feminino, pela clínica hematologia 23 (65.7%) e pediatria 12 (34.3%), com retirada por término de tratamento dos SI de 27 (77.1%) e do TI de 8 (22.9%). Neste ano todos tiveram a retirada pela técnica de dissecação 35 (100%). A mediana de permanência foi de 273 dias.

No ano de 2006, foram 13 casos, sendo 9 (69.2%) do sexo feminino e 4 (30.8%) do sexo masculino, pela clínica hematologia 9 (69,2%) e pediatria 4 (30.8%), com retirada por término de tratamento dos SI de 11 (84.6%) e do TI de 2 (15.4%). Pela técnica de dissecação foram retirados 10 (76.9%) e pela de punção foi bem inferior, sendo 3 (23.1%) A mediana de permanência foi de 250 dias.

8.3.1.2 Resultado da análise sobre o término de tratamento do P2

No ano de 2014, foram 61 casos, sendo 25 (41%) do sexo masculino e 36 (59%) do sexo feminino, pela clínica hematologia 16 (26.2%) e pediatria 45 (73.8%), com retirada por término de tratamento dos SI de 22 (36.1%) e do TI de 39 (63,9%). Neste ano todos tiveram a retirada pela técnica de dissecação 54 (88.5%) e por punção de 7 (11.4%). A mediana de permanência de 504 dias.

No ano de 2015, foram 13 casos, sendo 6 (46.2%) do sexo masculino e 7 (53.8%) do sexo feminino, pela clínica hematologia 4 (30.8%) e pediatria 9 (69.2%), com retirada por término de tratamento dos SI de 5 (38.5%) e do TI de 9 (69.2%). Neste ano todos tiveram a retirada pela técnica de dissecação 10 (76.9%) e por punção de 3 (23,1%). A mediana de permanência foi de 504 dias.

No ano de 2016, foram 43 casos, sendo 25 (58.1%) do sexo masculino e 18 (41.9%) do sexo feminino, pela clínica hematologia 14 (32.6%) e pediatria 29 (67.4%), com retirada por término de tratamento dos SI de 15 (34.9%) e do TI de 28 (65.1%). Neste ano todos tiveram a retirada pela técnica de dissecação 22 (51.2%) e por punção de 21 (48.8%). A mediana de permanência foi de 545 dias.

No ano de 2017, foram 21 casos, sendo 10 (47.6%) do sexo masculino e 11 (52.4%) do sexo feminino, pela clínica hematologia 5 (23.8%) e pediatria 16 (76.2%), com retirada por término de tratamento dos SI de 3 (14.3%) e do TI de 18 (85.7%). Neste ano todos tiveram a retirada pela técnica de dissecação 2 (9.6%) e por punção de 19 (95.3%). A mediana de permanência foi de 358 dias.

No ano de 2018 até o fechamento da coleta de dados em dezembro de 2018, um paciente do sexo masculino da pediatria, com cateter TI, colocado pela técnica de punção teve a duração de uso de 281 dias.

8.3.1.3 Resultado da avaliação sobre o término de tratamento nos períodos (P1/P2)

Quando fazemos esta análise no P1 foram 198 casos, com média de 343,62, mediana de 301 e desvio padrão de 213, 87. Quando avaliamos os casos de P2, foram 139 casos com o resultado de média de 492,73, uma mediana de 461 e com desvio padrão de 246,87. Quando fazemos a comparação de medianas entre P1 e P2 relacionando a retirada por término de tratamento (duração durante todo o tratamento) foi significativo a 1% sendo mais elevada no P2 (Tabela 3, f. 71).

8.3.2 Análise da complicação dos cateteres venosos – infecção

Demonstrado em dados cardinal e percentual os dados estatísticos de retirada de cateter de cada ano e por período. Foi realizada a associação entre esses dados de término e as variáveis: idade, sexo, área clínica e tipo de cateter. Calculado a mediana da duração de cateter até a retirada por término de tratamento.

Tabela 4 – Análise exclusiva dos quadros de infecção

período	ano	idade mediana	sexo		clínica				acesso				tipo				duração		
			M	F	Ped	Hem	dissecção	punção	si	ti	mediana	média	1000/cat-dia						
	n		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
P1	2002	52	4	33 (63.5)	19 (36.5)	39 (75.0)	13 (25.0)	48 (92.3)	4 (7.6)	37 (71.2)	15 (28.8)	117.5	177.98	5.6					
	2003	54	3.5	39 (72.2)	15 (27.8)	37 (68.5)	17 (31.5)	47 (87.0)	7 (13.0)	32 (59.3)	22 (40.7)	71	111.17	9					
	2004	51	6	27 (52.9)	24 (47.1)	38 (74.5)	13 (25.5)	50 (98.0)	1 (2.0)	35 (68.6)	16 (31.4)	73	144.84	6.9					
	2005	38	7.5	22 (57.9)	16 (42.1)	19 (50.0)	19 (50.0)	35 (92.2)	3 (7.8)	26 (68.4)	12 (31.6)	107.5	141.82	7					
	2006	40	6	22 (55.0)	18 (45.0)	22 (55.0)	18 (45.0)	37 (92.5)	3 (7.5)	25 (62.5)	15 (37.5)	66.5	101.68	9.8					
P2	2014	46	4	29 (63.0)	17 (37.0)	25 (54.3)	21 (45.7)	40 (87.0)	6 (13.0)	25 (54.3)	21 (45.7)	91	179.26	5.6					
	2015	13	7	7 (53.8)	6 (46.2)	10 (76.9)	3 (23.1)	11 (84.6)	2 (15.4)	5 (38.5)	8 (61.5)	105	186.23	5.4					
	2016	20	5	12 (60.0)	8 (40.0)	13 (65.0)	7 (35.0)	8 (40.0)	12 (60.0)	9 (45.0)	11 (55.0)	92	150.7	6.6					
	2017	13	2	6 (53.8)	7 (53.8)	9 (69.2)	4 (30.8)	2 (15.4)	11 (84.7)	4 (30.8)	9 (69.2)	156.5	179.9	5.2					
	2018	14	3	11 (78.6)	3 (21.4)	6 (42.9)	8 (57.1)	0 (0.0)	14 100	8 (57.1)	6 (42.9)	31.5	49.07	20.4					
	total	341		208	132	218	122	278	62	205	135								

Legenda: número (n); masculino (m); feminino (f); pediatria (ped); hematologia (hem); semi-implantado (si); totalmente implantado (ti); Primeiro período do estudo (P1); Segundo período do estudo (P2).

Fonte: O autor, 2020.

8.3.2.1 Resultado da análise sobre as infecções do P1

No ano de 2002, foram 52 casos, com mediana de idade de 4. Em relação ao sexo, o maior percentual foi do sexo masculino com 33 (30.6%) casos e feminino 19 (17.6%). A maioria dos casos foi da pediatria com 68 (63%) casos e hematologia com 40 (37%). A relação do tipo de cateter se SI/TI foi respectivamente de 37 (71.2%) e 15 (28.8%). O local de acesso em relação a técnica cirúrgica foi de 48 (92.4%) para técnica de dissecação e de 4 (5.6%) para a técnica de punção. A taxa de infecção foi de 5.6 por mil cateter dia.

No ano de 2003, foram 54 casos, com mediana de idade de 3.5. O maior percentual foi do sexo masculino 39 (72%), sendo a maioria dos casos da pediatria 37 (68.5%). O tipo de cateter SI ou TI tiveram uma relação similar correspondendo respectivamente a 32 (59.3%) e 22 (40.7%). O acesso com a técnica de dissecação foi de 29 (53.7%). A taxa de infecção foi de 8.9 por mil cateter dia.

No ano de 2004, foram 51 casos, com mediana de idade de 6. O sexo masculino foi predominante em 27 (52.9%) casos. Em relação à clínica a maioria era da pediatria com 38 (74.5%). O tipo de cateter SI ou TI tiveram uma diferença de utilização respectivamente 35 (68.6%) para 16 (31,4%). O local de acesso com técnica de dissecação foi bem elevado 50 (98%). A taxa de infecção foi de 6.9 por mil cateter dia.

No ano de 2005, foram 38 casos, com mediana de idade de 7.5, quanto ao sexo foi maior o sexo masculino (22) 57,9%, com a equivalência dos casos da pediatria e hematologia de 19 (50%). O tipo de cateter SI ou TI tiveram uma diferença de utilização respectivamente 26 (68.4%) para 12 (31.6%). O local de acesso com técnica de dissecação foi bem elevado 35 (92.2%). A taxa de infecção foi de 7.0 por mil cateter dia.

No ano de 2006, foram 40 casos, com mediana de idade de 6, foi equivalente respectivamente no sexo masculino 22(55%) e feminino 18 (45%), e quanto na análise da clínica pediatria 22 (55%) e Hematologia 18 (45%). Uma pequena diferença entre os tipos de cateter sendo SI 25 (62.5%) e TI 15 (37.5%). O local de acesso com técnica de dissecação foi bem elevado 36 (90%) e de punção 4 (10%). A taxa de infecção foi de 9.8 por mil cateter dia.

8.3.2.2 Resultado da análise sobre as infecções do P2

No ano de 2014, foram 46 casos, com mediana de idade de 4, quanto ao sexo maior percentual do sexo masculino 29 (63%) o sexo feminino de 17 (37%). Equivalência entre as clínicas, sendo observado na pediatria 25 (54.3%) e hematologia 21 (45.7%). O tipo de cateter SI ou TI tiveram uma relação similar respectivamente 25 (54.3%) para 21 (45.7%). O local de acesso com técnica de dissecação foi de 40 (87%) e por punção 6 (13.1%). A taxa de infecção foi de 5.5 por mil cateter dia.

No ano de 2015, foram 13 casos, com mediana de idade de 7, quanto ao sexo maior percentual do sexo masculino 7 (53.8%) e o sexo feminino de 6 (46.2%). Houve uma grande diferença entre as clínicas com pediatria 10 (76.9%) e hematologia 3 (23.1%). O tipo de cateter SI ou TI tiveram uma relação respectivamente de 5 (38.5%) para 8 (61.5%). O local de acesso com técnica de dissecação foi de 11 (84.6%) e por punção 2 (15.4%). A taxa de infecção foi de 5.3 por mil cateter dia.

No ano de 2016, foram 20 casos, com mediana de idade de 4, quanto ao sexo maior percentual do sexo masculino 12 (60%) e o sexo feminino de 8 (40%). Houve uma diferença percentual entre as clínicas com pediatria 13 (65%) e hematologia 7 (35%). O tipo de cateter SI ou TI tiveram uma relação respectivamente de 9 (45%) para 11 (55%). O local de acesso com técnica de dissecação foi de 8 (40%) e por punção 12 (60%). A taxa de infecção foi de 6.6 por mil cateter dia.

No ano de 2017, foram 13 casos, com mediana de idade de 2. A relação foi idêntica em ambos os sexos 6 (50 %). Houve uma diferença percentual entre as clínicas com pediatria 9 (69.2%) e hematologia 4 (30.8%). O tipo de cateter SI ou TI tiveram uma relação respectivamente de 4 (30.8%) para 9 (69.2%). O local de acesso com técnica de dissecação foi de 2 (15.4%) e por punção 11 (83.4%). A taxa de infecção foi de 5.2 por mil cateter dia.

No ano de 2018, foram 14 casos, com mediana de idade de 3. Quanto ao sexo o maior percentual foi do sexo masculino com 11 casos (78.6%) e no sexo feminino de 3 (21.4%). Entre as clínicas identificamos a pediatria 6 (42.9%) e hematologia 8 (57.1%). O tipo de cateter SI ou TI tiveram uma relação respectivamente de 8 (57.1%) para 6 (42.9%). A retirada por infecção ocorreu nos 14 caso associada a técnica de punção 14 (100%). A taxa de infecção foi de 20.4 por mil cateter dia.

8.3.2.3 Resultado da avaliação sobre as infecções nos períodos (P1/P2)

Foram analisados 341 pacientes com quadro de infecção quando relacionamos a infecção e a idade observamos uma mediana de 5 com média de 6.31 e desvio padrão de 4.65. Foram 133 pacientes do sexo feminino (39%) e 208 do sexo masculinos (61%). Destes 123 eram pacientes hematológicos (36.1%) e 218 pacientes com tumor sólido (63.9%). Quanto ao tipo de cateter SI ou TI tivemos, respectivamente, 206 (60.4%) e 135 (39.6%). Quando fazemos uma análise do quadro de infecção com o local de inserção/técnica utilizada (dissecção ou punção) temos 278 casos (190 MSE 55.7% e 63 punções 18,5%).

Em nosso estudo quando abordamos o uso dos cateteres e a relação dos quadros de infecção foram analisados os períodos (P1 e P2) e observamos que no P1, 235 casos de infecção, com uma média de 136.6 e uma mediana de 78 e um desvio padrão de 142,85. No P2, foram 106 casos com média de 157.61 mediana de 83 e um desvio padrão de 212.84.

Quando fazemos a comparação de medianas entre P1 e P2 relacionando tempo de uso e infecção (duração de uso de cateter) não houve diferença significativa (Tabela 4, f. 75).

8.3.2.4 Avaliação da duração do cateter (término de tratamento e infecção) - seguimento P1 e P2

O uso de cateter venoso de longa permanência permite a adaptação do paciente ao tratamento bem como segurança pela equipe assistencial de aplicação de medicação e hemoderivados. Temos com a retirada do cateter por término de tratamento um padrão de eficiência do uso deste dispositivo. Durante o uso algumas complicações podem ocorrer, a infecção do cateter pode ocorrer alterando o tempo de uso e indicando a perda deste dispositivo. Todo o tratamento apresenta riscos assim com a não resposta ao tratamento ou quadros de complicação e infelizmente o óbito pode ocorrer associado ou não ao uso do cateter. Em nossa revisão não houve óbito em que o cateter foi o fator principal de desfecho.

Foi realizada análise dos dados por período e por ano dos dados estatísticos relativo à duração do cateter e o seguimento com as principais variáveis, término de tratamento e infecção.

Demonstrado na Tabela 5 o tempo de uso do cateter, por ano e por períodos (P1 e P2) com as variáveis de idade, sexo, área clínica e tipo de cateter. Realizado o cálculo da duração

(tempo de permanência) do cateter com a associação de dois parâmetros de avaliação de cateter, a infecção e o término de tratamento.

Tabela 5 – Caracterização do resultado da associação clínico-epidemiológica entre término de tratamento e infecção em cada ano de cada período

n(678)	ano	idade		sexo		área		técnica		tipo		motivo		duração
		mediana	m	f	ped	hem	dissecção	punção	si	ti	TT	infecção	mediana	
P1	2002 (108)	4	33	75	68	40	104	4	79	29	56	52	240	
	2003 (91)	4	55	36	56	35	83	8	57	34	37	54	125	
	2004 (108)	6	63	45	81	27	105	3	70	38	57	51	199	
	2005 (73)	6	43	30	31	42	70	3	53	20	35	38	195	
	2006 (53)	6	26	27	26	27	47	6	36	17	13	40	117	
P2	2014 (107)	4	54	53	71	36	94	13	47	60	61	46	295	
	2015 (26)	7	13	13	19	7	21	5	10	16	13	13	244	
	2016 (63)	8	37	26	42	21	30	33	24	39	43	20	415	
	2017 (34)	2	16	18	25	9	4	30	7	27	21	13	339	
	2018 (15)	4	12	3	7	8	0	15	8	7	1	14	34	
total			352	326	426	252	558	120	391	287	337	341		

Legenda: número (n); masculino (m); feminino (f); pediatria (ped); hematologia (hem); término de tratamento (TT); Primeiro período do estudo (P1); Segundo período do estudo (P2).

Fonte: O autor, 2020.

Na Tabela 6 temos a análise do tempo de permanência (duração) do cateter entre os períodos (P1 e P2) e as variáveis, está demonstrada estatisticamente a relação entre os períodos.

Tabela 6 – Individualização dos resultados da associação clínico-epidemiológica entre término de tratamento e infecção em cada período

		idade	m	f	ped	hem	dissecção	punção	si	ti	TT	infecção	duração
P1	2002/2006	5	220	213	262	171	409	24	295	138	198	235	173
P2	2014/2018	4	132	113	164	81	149	96	96	149	139	106	294
total			352	326	426	252	558	120	391	287	337	341	

Legenda: número (n); masculino (m); feminino (f); pediatria (ped); hematologia (hem); término de tratamento (TT); Primeiro período do estudo (P1); Segundo período do estudo (P2).

Fonte: O autor, 2020.

A comparação entre as medianas de duração (tempo de uso de cateter) em associação a término de tratamento e infecção entre P1 e P2 foi não significativo para infecção ($p=0.936$) e na associação do término de tratamento foi significativo ao nível de 1% ($p=0.001$).

Na avaliação do término de tratamento no P1 ocorreu o resultado com diferença significativa ao nível de 1% ($X^2=9.12$) ($p=0.002$).

Quando avaliamos a variável infecção, no P1 houve diferença significativa ao nível de 1%. ($X^2= 11.63(p=0.001)$). Na associação entre os períodos e as áreas de tratamento pode ser verificada que não há diferença significativa quanto à distribuição de frequência, quanto ao número de infecções na pediatria e hematologia no P1 e P2 ($X^2=1.35$ ($p=0.245$)) (Tabela 2, f. 67).

Foi realizada avaliação dos resultados de retirada de cateter por óbitos ocorridos durante o tratamento e o uso de cateteres e foi significativo ao nível de 1% com o valor mais elevado no P1 ($X^2= 11.6$ ($p=0,001$)) (Tabela 2, f. 67).

8.4 Análise laboratorial dos quadros infecciosos – identificação dos patógenos, resultado de culturas e exames de patologia clínica

Durante o período de estudo, as avaliações clínicas dos pacientes em conjunto aos exames de hemograma e bioquímicos orientavam e continuam orientando a conduta de preservação de cateter e quando prescrever o antibiótico terapêutico. No primeiro período a orientação era a coleta de sangue de origem do cateter e periférico somado a cultura de ponta do material retirado. No segundo período, conforme os novos protocolos, a ponta de cateter não foi considerada prioritário e de relevância para definir as condutas e tratamento.

Dividimos os resultados das culturas em acordo com a localização de coleta de material, com prioridade nos resultados de hemocultura, sangue do cateter, nesta avaliação não foram descartados os resultados de ponta de cateter e/ou sangue periférico. Fizemos uma separação dos casos em três grupos. 1 grupo os casos com identificação do microrganismos pelo resultado de hemocultura positiva colhida do cateter, 2 grupo dos casos onde os cateteres foram retirados com identificação pela ponta de cateter e/ou pelo sangue periférico, o 3 grupo foi quando analisamos os exames laboratoriais (bioquímicos) onde não houve a identificação de microrganismos na cultura, porem tiveram seus cateteres retirados. Em complementação deixamos relatado os casos de infecção fúngica desta Coorte. Nas Tabelas 7 e 8, a seguir estão

identificados os agentes e discriminados os resultados conforme a descrição acima das tabelas a, b, c, d.

Na Tabela 7 estão representados os agentes infecciosos que foram identificados na hemocultura do P1 conforme o gênero, Gram-positivo ou Gram-negativo e conforme os resultados das coletas de culturas. Os agentes infecciosos estão correlacionados pelas áreas clínicas, pediatria e hematologia, além dos parâmetros clínico-laboratoriais de PCR, leucócitos, neutrófilos e plaquetas, para avaliação do estado geral do paciente.

Tabela 7 – Patógenos identificados nas culturas P1 (tabela a) (continua)

microorganismos	hemocultura (+)		área clínica		hemocultura		ponta			periférico			associado	PCR		leucócitos			neutrófilos		plaquetas					
	n	%	ped	hem	+	-	+	-	n col	+	-	n col	>	normal	n col	normal	>	<	n col	sim	não	n col	normal	<	n col	
Gram negativo																										
<i>Acinetobacter baumannii</i>	14	22,2	8	6	14		3	8	3	3	6	5	1		14	3	1	1	6	8		8	6			
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	4	6,3	2	2	4		2		2	2	2			4	4				1	3		4				
<i>Burkholderia cepacea</i>	3	4,8	2	1	3		2	1		2	1			1	2	1	2			3		2	1			
<i>Chryseobacterium indologenes</i>	1	1,6	1		1			1			1			1				1		1		1				
<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>	1	1,6	1		1			1			1			1	1					1		1				
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1,6		1	1				1		1			1				1		1					1	
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	6,3	3	1	4		1	3		2	2		2	4				4		1	3		2	2		
<i>Escherichia coli</i>	3	4,8	2	1	3			1	2	1	2			1	2			3		3					3	
<i>Flavimonas oryzae</i>	1	1,6	1		1			1			1		1	1	1					1					1	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	11,1	5	2	7		1	5	1	1	4	2	1	7	4	1	2		2	5		5	2			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	9,5	4	2	6		2	3	1	2	3	1	2	1	5	1	1	4		2	4				6	
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	2	3,2		2	2		1		1	1	1			2	1	1	1			1	1				2	
<i>Ralstonia burkholderia pickettii</i>	7	11,1	7		7		1	6		4	2	1		7	5		2		1	6		3	4			
<i>Ralstonia elthopha</i>	1	1,6		1	1			1			1		1	1				1		1		1			1	
<i>Serratia marcescens</i>	3	4,8	1	2	3		2	1		2	1		1	3		2	1		1	2		2	1		2	
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	2	3,2	2		2			2		1	1			2	2					2					2	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3	4,8	1	2	3		2		1	1	1			3			3		2	1		1	2		2	
total	63		40	23	63		17	34	12	22	21	20	9	1	2	60	23	8	23	21	42		30	33		
Gram positivo																										
<i>Bacillus sp.</i>	1	3,8	1		1			1			1		1	1				1		1					1	
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	6	23,1	2	4	6		2	4		4	2		1	6		2	4		3	3		4	2			
<i>Corynebacterium afermentans</i>	1	3,8		1	1			1			1			1				1		1					1	
<i>Leifsonia aquatica</i>	1	3,8	1		1			1			1			1		1				1					1	
<i>Corynebacterium minutissimum</i>	1	3,8	1		1			1			1		1	1	1					1					1	
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	19,2	5		5		4	1		1	2	2		2	3	3	1	1	2	3		2	3		3	
<i>Staphylococcus xylosum</i>	1	3,8	1		1			1			1			1				1		1					1	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4	15,4	2	1	4			2		1	2		2	3		1	2		2						3	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	7,7	2		2			2			2			2	2					4					2	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	7,7	2		2				1		2			2	2					3					2	
<i>Streptococcus viridans</i>	2	7,7	2	1	2		1	2			3		1	2	2	1	2		1						2	
total	26		19	7	26		5	12	7	2	16	8	6	3	3	23	8	6	12	11	15		11	15		

Tabela 7 – Patógenos identificados nas culturas P1 (tabela b, c, d) (conclusão)

microorganismos	área clínica		hemocultura		ponta		periférico		associado	PCR		leucócitos		neutrófilos		plaquetas										
	n	ped hem	-	n col	+	-	n col	+	-	n col	>	normal	n col	normal	>	<	n col	sim	não	n col	normal	<	n col			
Gram negativo																										
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	50,0	1	2	2	1	2	1	1	2	1	3	2	1		1	2			1	2			1	2	
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	16,7	1		1		1		1		1	1	1						1					1		
<i>Escherichia coli</i>	1	16,7	1		1		1		1		1			1		1			1					1		
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1	16,7	1		1		1		1		1			1		1			1					1		
total	6		4	2	2	4	2	4	4	2	4	6	3	1	2	3	3			2	4			2	4	
Gram positivo																										
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	15,8	1	2	2	1	3	1	2	1	1	2	1	2	2	1	1	2			1	2			1	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	47,4	8	1	4	5	3	6	3	3	3	9	6	2	1	1	8			7	2			7	2	
<i>Staphylococcus warneri</i>	1	5,3	1		1	1				1		1		1		1				1				1		
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	5,3	1		1		1		1		1	1	1			1				1				1		
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	3	15,8	1	2	3		3			3		3	2	1		3				1	2			1	2	
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	1	5,3	1		1		1		1		1	1		1		1				1				1		
<i>Bacillus sp.</i>	1	5,3	1		1		1			1		1		1		1				1				1		
total	19		11	8	11	8	8	11	4	5	10	5	1	18	10	2	7			6	13			10	9	
sem agentes																										
n	21		9	12	15	6	12	9	1	11		3	4	14	1	3	8			12	9			1	11	
amostras																										
fungos																										
n	49		38	11	49		22	18	8	4	16	20	10	5	44	10	6	33		20	29			25	22	
<i>Aspergillus terreus</i>	1	2,0	1	1		1		2				1		1		1				1				1		
<i>Aerobasidium pullulans</i>	1	2,0	1	1		1		2				1		1		1				1				1		
<i>Candida lusitanae</i>	1	2,0	1		1		1		2		1		1			1				1				1		
<i>Candida albicans</i>	8	16,3	6	2	8		3	3	3		5	3	2	6	2	1	5			3	5			4	4	
<i>Candida guilliermondii</i>	6	12,2	5	1	6		5	1		6		6	2	4		4				1	5			5	1	
<i>Candida parapsilosis</i>	18	36,7	16	2	18		11	6	1	3	5	1	6	2	16	2	3	13		5	13			11	5	
<i>Candida tropicalis</i>	1	2,0	1		1		1		1		1		1		1		1			1				1		
<i>Cryptococcus laurentii</i>	1	2,0		1	1			1				1		1		1				1				1		
<i>Cryptococcus luteus</i>	3	6,1	3		3		1	1	1		1		3	1	2		2			2	1			3		
<i>Pichia ohmeri</i>	3	6,1	3		3		2	1		2	1	1	1	2	1	2				2	1			2	1	
<i>Trichosporon beigelli</i>	1	2,0		1	1		1		1		1		1	1		1				1				1		
<i>Rhodotorula glutinis</i>	4	8,2	3	1	4		1	2	1		3	1	4		1	3				3	1			1	3	
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2,0	1		1				1		1		1		1		1			1				1		

Legenda: Primeiro período do estudo (P1); número (n); pediatria (ped); hematologia (hem); positivo (+); negativo (-); proteína C reativa (PCR); não colhido (n col); maior (>); menor (<); espécies (sp.).

Fonte: O autor, 2020.

Na Tabela 8, a seguir, estão representados os agentes infecciosos que foram identificados na hemocultura do P2 conforme o gênero, Gram-positivo ou Gram-negativo e conforme os resultados das coletas de culturas. Os agentes infecciosos estão correlacionados pelas áreas clínicas, pediatria e hematologia, além dos parâmetros clínico-laboratoriais de PCR, leucócitos, neutrófilos e plaquetas, para avaliação do estado geral do paciente.

Tabela 8 – Patógenos identificados nas culturas P2 (tabela a)(continua)

microrganismos	área clínica		hemocultura		ponta		periférico		associado	PCR		leucócitos			neutrófilos		plaquetas									
	n	%	ped	hem	+	-	+	-	n col	+	-	n col	>	normal	n col	normal	>	<	n col	sim	não	n col	normal	<	n col	
Gram negativo																										
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	15	3		3		2	1	2	1	1	2		1		3	1	2				1	2			
<i>Burkholderia cepacea</i>	1	5		1	1		1		1				1			1	1							1		
<i>Escherichia coli</i>	3	15	1	2	3		2	1			3	1	2			3	2	1				2	1		2	
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	15	1	2	3		1	2		1	2	1	2		1	1	1				1	2		2	1	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	15	1	2	3		3		1	1	1	1	2			1	2				2	1		1	2	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	25	5		5		1	4		3	1	1	2		3	2		1	3	1	1	3	1	1	1	
<i>Ralstonia mannitolytica</i>	1	5		1	1		1				1			1			1				1			1		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	5	1		1				1		1			1		1					1			1		
total	20		12	8	20		2	15	3	7	3	10	4	9	9	2	2	4	13	1	10	9	1	8	11	1
Gram positivo																										
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6	17.6	4	2	6		5	1	3	2	1	1	1	4	1	3	1	1	1		5	1	4	1	1	
<i>Arthrobacter sp.</i>	2	5.9	1	1	2		2		1	1		1		1	1	1				1	1		1	1		
<i>Bacillus sp.</i>	3	8.8	3		3		1	2		1	2		2	1		1	2			2	1		2	1		
<i>Staphylococcus aureus</i>	19	55.9	12	7	19		12	6	1	3	8	8	10	7	2	10	8	1		4	15		8	11		
<i>Micrococcus sp.</i>	1	2.9	1		1		1		1		1		1			1				1			1		1	
<i>Corynebacterium propinquum</i>	1	2.9	1		1				1	1			1			1				1			1		1	
<i>Corynebacterium striatum</i>	1	2.9	1		1		1		1	1			1			1				1	1		1		1	
<i>Corynebacterium sp.</i>	1	2.9	1		1				1	1			1					1		1				1		
total	34		24	10	34		13	17	4	7	17	10	2	18	12	4	17	9	7	1	10	23	1	17	16	1

Tabela 8 – Patógenos identificados nas culturas P2 (tabela b, c, d)(conclusão)

	n		área clínica		hemocultura		ponta		periférico		associado	PCR		leucócitos			neutrófilos			plaquetas								
	n	ped hem	ped	hem	-	n col	+	-	n col	+	-	n col	>	normal	n col	normal	>	<	n col	sim	não	n col	normal	<	n col			
hemocultura (-)																												
Gram negativo																												
<i>Escherichia coli</i>	1	50	1			1		1		1			1				1				1			1				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	50	1			1		1		1			1				1				1			1				
total	2		2			2		2		2			2				2				2			2				
Gram positivo																												
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	50	2		1	1	2			2			2				2				2			2				
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	50	2		1	1	2			1	1			2		2					2			2				
total	4		6		2	2	4			3	1		2		2		2				4			4				
sem agente																												
amostras	25	100	14	11	16	9		15	10	15	10		7	13	5	7	6	12		9	16		15	10				
fungos																												
<i>Candida sp.</i>	12	57.1	12			12		1	9	1		6	6		1		8	4		3	3	6		5	7		8	5
<i>Fusarium sp.</i>	4	19	1	3	4			1	3			1	3				3	1		1	3			3	1			3
Leveduras	2	9.5	1	1	2																							
<i>Rodhotorula mucilaginosa</i>	1	4.8	1	1	1			1		1			1								1			1				1
<i>Rodhotorula sp.</i>	2	9.5	1	1	2			1	1			1	1				2			1	1			1	1			2
total	21		15	6	21			2	14	2		1	8	10		2	1	13	5	5	3	11		10	9		8	11

Legenda: Segundo período do estudo (P2); número (n); pediatria (ped); hematologia (hem); positivo (+); negativo (-); proteína C reativa (PCR); não colhido (n col); maior (>); menor (<); espécies (sp.).

Fonte: O autor, 2020.

Nas Tabelas 7 e 8, em sua primeira parte estão representados os agentes infecciosos Gram-positivo e Gram-negativo de P1 e P2 respectivamente, que foram identificados em hemocultura de sangue de cateter. Os agentes infecciosos estão correlacionados pelas áreas clínicas, pediatria e hematologia, além dos parâmetros clínico-laboratoriais de PCR, leucócitos, neutrófilos e plaquetas, para avaliação do estado geral do paciente. Em sequência, tanto na Tabela 7 como na Tabela 8, os microrganismos foram identificados em amostras de cultura - sangue periférico e/ou ponta de cateter. Foram listados os fungos que foram identificados nas amostras em ambos os períodos nas tabelas correspondentes aos períodos.

8.5 Análise dos resultados de patologia clínica e hemoculturas dos cateteres venosos

8.5.1 Hemocultura positiva (sangue cateter)

Foi realizada a comparação entre os períodos quanto à hemocultura positiva, com identificação dos Gram-positivos (G+) e dos Gram-negativos (G-). No P1 foram 89 casos, sendo pediátricos 59 (G-40/G+19) e 30 hematológicos (G-23/G+7). No P2 foram 57 casos sendo 36 pediátricos (G-12/G+24) e 18 hematológicos (G-08/G+10). Não pode ser calculado o teste não paramétrico de X^2 porque as culturas eram exclusivamente positivas.

Quando avaliado o resultado de ponta de cateter, tivemos no P1 com ponta positiva 22 casos (G- 17/G + 5), com ponta de cateter negativa em 46 (G- 34 / G+12). Tivemos ao todo 19 casos em que não foi colhida a ponta de cateter porem conforme o Gram identificamos que 12 casos não colhidos eram G negativos e 07 eram G positivos. No P2 a ponta foi positiva em 15 (G-2 /G+ 13), e ponta de cateter negativa em 32 (G- 15/G+17) e não foi colhido em 7 (G- 3/G+4). Não houve diferença significativa entre os períodos em relação às distribuições de frequências das culturas de ponta de cateter ($X^2=2.04$ ($p=0.361$)).

De todo os casos em que houve a coleta de sangue periférico no P1, observamos que foi positiva em 24 (G-22/ G+2) casos, e foi negativa em 37 (G-21/G+16) casos de amostras de sangue periférico negativas. Neste mesmo período P1, 28 casos não foi colhido amostra sendo identificados 20 que eram gram negativos e 08 que eram Gram positivos. Do resultado dos caso de coleta de sangue periférico os dados coletados no P2 evidenciam sangue periférico positivo

em 14 (G-7/ G+7) casos, amostras com resultado negativo em 20 (G-3/G+17) casos; e não foi colhida amostra de sangue periférico em 20 (G-1/G+10) casos. Não houve diferença entre os períodos nas frequências de coleta de sangue periférico ($X^2=0.50(p=0.778)$) (Tabela 9).

Na Tabela 9, a seguir, estão representados os resultados estatísticos características de identificação das amostras em relação a identificação dos patógenos: se hemocultura positiva para o microrganismo, se hemocultura negativa para o microrganismo e se não houve identificação do agente infeccioso. Estes dados foram associados aos resultados de exames laboratoriais conforme os períodos (P1 e P2).

Tabela 9 – Resultado do estudo da inter-relação dos exames laboratoriais e cultura por cada grupo de microrganismos (Gram-positivos e Gram-negativos)

hemocultura positiva

Exames (n=146)	P1		P2		total	x ²	p-valor
Cultura	G-	G+	G-	G+			
hemocultura +	64	25	26	31	146		
ponta de cateter (+)	17	5	2	13	37	2,04	0,361
sangue periférico (+)	22	2	10	5	39	0,5	0,778
Laboratório							
PCR >	1	3	10	18	32	101	0,001
leucopenia	33	11	14	8	66	2,8	0,421
neutropenia	22	10	10	12	54	1,24	0,538
plaquetopenia	34	14	12	18	78	1	0,603

hemocultura negativa

Exames (n=71)	1º período		2º período		total	x ²	p-valor
Cultura	G-	G+	G-	G+			
hemocultura							
ponta de cateter (+)	2	8	2	2	14	6,3	0,042
sangue periférico (+)	4		5		9	2,13	0,344
Laboratório							
PCR >			2		2	10,7	0,004
leucopenia	4	5			9	6,56	0,037
neutropenia	5	4			9	0,83	0,362
plaquetopenia	6	7	4	2	19	2,44	0,118

sem identificação do microorganismo

Exames (n=46)	1º período		2º período		total
Cultura					
hemocultura					
ponta de cateter (+)					
sangue periférico (+)					
Laboratório					
PCR >	3(7)		7(20)		10 21,7
leucopenia	8(21)		12(25)		20 43,5
neutropenia	12(21)		9(25)		21 45,6
plaquetopenia	11(21)		10(25)		21 45,6

Legenda: Primeiro período do estudo (P1); Segundo período do estudo (P2); número, (n); proteína C reativa (PCR).

Fonte: O autor, 2020.

8.5.1.1 Análise estatística dos exames laboratoriais (Hemocultura positiva)

8.5.1.1.1 Avaliação do PCR

Foi realizada avaliação dos dados de resultado de PCR dos pacientes com hemocultura positiva o de ambos os períodos e correlacionados com os agentes identificados como G-negativos e G-positivos. No P1 este exame foi solicitado em 6 pacientes e estavam elevados em 4 pacientes (G -1/G+3), resultado dentro dos valores normais em 2 pacientes e ambos gram-negativos e não foi colhido em 83 pacientes (G -61/G+22). No P2, o PCR foi colhido em 48 pacientes, estando elevado em 27 (G -09/G+18), normal em 21 (G -09/G+12), e não foi colhido em 6 (G-2/G+4). Entre os períodos, há uma diferença significativa ao nível de 1% em relação às distribuições de frequências do PCR, no P1 a concentração foi maior nos casos de pacientes não colhidos e no P2 houve uma distribuição nos valores entre alto e o normal ($X^2=100.5(p=0.001)$) (Tabela 9, f. 90).

8.5.1.1.2 Leucometria

No P1, dos pacientes que coletaram e estavam com resultado dentro dos valores de normalidade foram 31 casos (G-23/G+8), com leucopenia (considerados baixos) em 35 (G-23/G+12) e com leucocitose (considerados altos) 14 (G-8/G+6), não houve caso de pacientes em que não ocorreu avaliação pela coleta do hemograma. No P2, o resultado com leucometria dentro dos valores normais foram 19 pacientes (G-2/g+17). Foram dois casos com leucopenia (G-13/G+7) e com leucocitose 13 (G-4/G+9). Dois casos com amostras de agentes Gram-negativos não tiveram amostra colhida. Não houve diferença significativa entre o P1 e P2 em relação à distribuição de frequências ($X^2 = 2.80(p=0.421)$).

8.5.1.1.3 Neutrófilos

No P1 dos 89 casos analisados em relação à neutropenia, 57 não estavam neutropênicos estando com resultado de neutrófilos dentro dos padrões de normalidade (G-42/G+15) e com neutropenia (considerado baixo) em 32 (G-21/G+11). No P2 com o mesmo critério de análise foram encontrados dentro do padrão de normalidade 32 (G-09/G+23), com neutropenia 20 (G-10/G+10) e não analisado em 2 (G-). Não houve diferença significativa entre o P1 e o P2 em relação às distribuições de frequência de neutrófilos ($X^2=1.24/p=0.538$).

8.5.1.1.4 Plaquetas

No P1 todos os casos foram avaliados em relação a trombocitopenia e em 48 (G-33/G+15) resultados estavam plaquetopênicos (considerado baixo), e dentro da normalidade 41 (g-30/g+11) casos. No P2, não houve a coleta em 2 casos (G-), em 25 (G-08/G+17) pacientes estavam dentro do normal. Foram 27 pacientes com plaquetopenia (G-11/G+16) e não houve diferença significativa entre o P1 e P2 em relação à distribuição de frequências das plaquetas ($X^2=1(p=0,603)$ não significativa) (Tabela 9, f. 90).

8.5.2 Hemocultura negativa - avaliação da ponta de cateter e do sangue periférico

Foi feita análise comparativa entre P1 e P2, em relação à identificação de microrganismo através de ponta de cateter ou sangue periférico para estratégia de tratamento, mesmo com a hemocultura pelo cateter destes pacientes sendo negativa. No P1 foram 25 casos, sendo pediátricos 15 (G-04/G+11) e 10 hematológicos (G-2/G+8). No P2 foram 06 casos pediátricos (G - 02/G+04). Não há diferença significativa entre P1 e P2 quanto a distribuição de clínicas ($X^2=1.60(p=0.205)$) (Tabela 9, f. 90).

Foi realizada a comparação entre o P1 e P2 entre os resultados de laboratório para o diagnóstico entre a ponta de cateter e o sangue periférico. No P1 46 casos, sendo negativos 14 (G-05/G+09), não colhidos 11 casos (G-4/G+7). Em 21 caso não houve a identificação de

microrganismos. No P2 foram 31 casos sendo 02 com cultura negativa (G- 1/G+1), sendo 04 não colhido (G-3/G+1). Em 25 não foi identificado microrganismos. Não houve diferença significativa entre P1 e P2 em relação à distribuição de identificação do microrganismo pela hemocultura $X^2=0,99$ ($p=0.318$) (Tabela 9, f. 90).

Quando avaliados o resultado de identificação de ponta de cateter encontramos: No P1 foram 46 casos (G-9/G+16) sendo com ponta positiva 10 (G-2/G+8), dos microrganismos identificados 15 não foi colhida a ponta sendo reconhecidos 7 G- e 8 G+. Dos 31 casos, 21 não foram identificados. P2 31 casos (G-4/G + 2), sendo com ponta positiva 4 (G-2/G+2) e com ponta negativa 2 (G-2) e 25 casos sem identificação adequada do microrganismo. Há diferença significativa entre P1 e P2 em relação às distribuições de frequências de resultado de pontas, com uma concentração maior no P1 de casos não colhidos, já no P2 apesar de estudo em um menor número de casos a concentração maior foi positiva ($X^2=6.30$ ($p=0.042$)(Tabela 9, f. 90).

A coleta de sangue periférico no P1, foram 46 casos, foi positiva em 4 (G-4), negativa em 9 (G-5/G+4) e não foi colhida em 12 (G-04/G+08). Em 21 casos não houve a identificação do microrganismo. P2 foram 58 casos, foi positiva em 5 (G-5), negativa em 18 (G-16/G+02) e não foi colhida em 10 (G-10). Em 25 não houve a identificação adequada do microrganismo. Não houve diferença entre os períodos nas frequências de coleta de sangue periférico $X^2 = 2.13$ ($p=0.344$), não significativo (Tabela 9, f. 90).

8.5.2.1 Análise estatística de exames laboratoriais (hemocultura negativa)

8.5.2.1.1 Avaliação de PCR

No P1 do total de 25 pacientes onde foi possível identificar o microrganismo nos exames de ponta de cateter e sangue periférico, no P1, nenhum caso com resultado elevado, 01 caso (G+) normal e 24 não colhidos. No P2 foram 06 casos, obtivemos o seguinte resultado 02 eram elevado (G-2), 02 normal (G+) e 2 não colhidos (G+2) Há diferença significativa entre P1 e P2, em relação à avaliação por PCR, com uma concentração no P1 de casos não colhidos, já no P2 essa distribuição foi semelhante ($X^2=10.66$ ($p=0.004$)) (Tabela 9, f. 90).

8.5.2.1.2 Leucometria

No P1 dos 25 casos na análise do leucograma, foram 13 tivemos leucócitos normais 13 (G-03/G+10), leucocitose foram 3 (G-1/G+2), com leucopenia 09 (G- 02/G+7). No P2 dos 06 casos deste grupo P2, com leucometria normal 02 casos (G-) e 04 casos com leucocitose (G-2/G+2). Há diferença significativa entre P1 e P2 em relação à frequência de leucócitos, no P1 a concentração foi normal, já no P2 elevado. Há diferença significativa entre P1 e P2 em relação às distribuições de frequências no leucograma, no P1 a concentração esteve em leucócitos normais, já no P2 foi com leucocitose ($X^2=6.56(p=0.037)$) (Tabela 9, f. 90).

8.5.2.1.3 Neutrófilos

No P1 de 25 pacientes, os neutrófilos eram normais em 16 caso (G-3/G+13) e estavam neutropênicos 9 (G-3/G+6) casos. No P2 de 6 (G-2/G+4) casos estavam neutropênicos. Não houve diferença significativa entre o P1 e P2 em relação a neutrófilos. ($X^2=0.83(p=0.362)$) (Tabela 9, f. 90).

8.5.2.1.4 Plaquetas

No P1 do total de 25 pacientes, 12 (G-2/G+10) não estavam plaquetopênicos e plaquetopênicos 13 caso (G- 4 e G+ 9). No P2 todos os 06 casos as plaquetas estavam normais (G-2/G+4). Não houve diferença significativa entre os períodos, em relação às distribuições de frequências na análise de plaquetas ($X^2=2.44(p=0.118)$) (Tabela 9, f. 90).

8.5.3 Pacientes sem identificação de agentes infecciosos

8.5.3.1 Leucometria

No P1 em 25 casos não foi identificado o agente infeccioso. Nesta análise identificamos leucometria dentro de parâmetro normal (13), leucocitose (03), leucopenia (9). No P2 em 25 não foi identificado os microrganismos, porém foram identificados resultados e leucometria dentro de parâmetros normais em 07, leucocitose em 06 e leucopenia em 12 (Tabela 9, f. 90).

8.5.3.2 Neutrófilos

No P1 em 25 pacientes não foi identificado os microrganismos, porém observamos neutrófilos normais em 16 e neutropenia em 9 casos. No P2, em 25 casos em que não foi identificado os microrganismos, tivemos 16 casos com neutrófilos dentro do padrão normal e estavam neutropênicos em 09 casos (Tabela 9, f. 90).

8.5.3.3 Plaquetas

No P1 em 25 pacientes que não foi identificado os microrganismos 12 casos tinham plaquetas normais e 13 com plaquetopenia. No P2 de 25 pacientes 15 tiveram plaquetas dentro da normalidade e 10 casos plaquetopênicos (Tabela 9, f. 90).

8.6 Caracterização dos patógenos Gram-positivos e Gram-negativos

No P1 foram 184 casos de retirada de cateter por infecção, porém 49 (26.6%) eram fungos. Dos 135, não houve confirmação do agente bacteriano em 21 (15.5 %) das amostras. Dos 114 agentes identificados, 41 (36%) eram Gram-positivos e 73 (64%) eram Gram-negativos. Os *Staphylococcus aureus* (14) corresponderam a 12.3% dos casos de infecção e 34.1 % do total de G+ (Tabela 7, f. 83).

No P2 foram 106 casos de retirada de cateter por infecção, porém 25 (23.6%) eram fungos. Dos 88 casos, não houve confirmação do agente bacteriano em 25 (28.4%) amostras. Dos 63 agentes identificados, 33 (52.4%) eram Gram-positivos e 30 (47.6%) eram Gram-negativos. *S. aureus* (21) correspondeu a 33.3% dos casos de infecção (Tabelas 8, f. 86).

Para avaliar a prevalência de cada espécie, fizemos o agrupamento dos microrganismos em bloco e observamos que dentre 91 amostras em que foram identificados os Gram-negativos, houve maior prevalência de *Acinetobacter baumannii* com 22% do total, seguido da *Ps. aeruginosa* com 13.2% e em terceiro a *Klebsiella pneumoniae* com 11% (Tabela 10, f. 97).

Na Tabela 10, a seguir, temos o total geral de microrganismo Gram-positivos e Gram-negativos de ambos os períodos (P1 /P2) identificados nas culturas realizadas de hemocultura do cateter, ponta de cateter e sangue periférico.

Tabela 10 – Total de agentes microbianos identificados no estudo (Gram-positivos e Gram-negativos)

Gram negativo	n	%	Gram positivo	n	%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	20	22	<i>Staphylococcus aureus</i>	35	42,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	13,2	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	11	13,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	11	<i>Staphylococcus warneri</i>	1	1,2
<i>Escherichia coli</i>	8	8,8	<i>Staphylococcus xilosius</i>	1	1,2
<i>Ralstonia burkholderia pickett</i>	8	8,8	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4	4,8
<i>Enterobacter cloacae</i>	7	7,7	<i>Corynebacterium amycolatum</i>	9	10,8
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	4	4,4	<i>Corynebacterium propinquum</i>	1	1,2
<i>Burkholderia cepacea</i>	4	4,4	<i>Corynebacterium striatum</i>	1	1,2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4	4,4	<i>Corynebacterium sp.</i>	1	1,2
<i>Serratia marcescens</i>	3	3,3	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	1	1,2
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	2	2,2	<i>Corynebacterium afermentans</i>	1	1,2
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	2	2,2	<i>Leifsonia aquatica</i>	1	1,2
<i>Chryseob indologenes</i>	1	1	<i>Corynebacterium minutissimum</i>	1	1,2
<i>Chryseob meningoseptic</i>	1	1	<i>Bacillus sp.</i>	5	6
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2,4
<i>Flavimonas oryzihabitans</i>	1	1	<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	2,4
<i>Ralstonia elthopha</i>	1	1	<i>Streptococcus viridans</i>	2	2,4
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1	1	<i>Arthrobacter sp.</i>	2	2,4
<i>Ralstonia mannitolytica</i>	1	1	<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1,2
			<i>Micrococcus sp.</i>	1	1,2
total	91		total	83	

Fonte: O autor, 2020.

Quando observamos os Gram-positivos, os mais prevalentes foram os *S. aureus* com 42.2% seguido pelo *S. epidermidis* com 13.2 % e *C. amycolatum* com 10.8%. Quando fazemos a análise dos 83 casos de Gram-positivos, os estafilococos aparecem com 62.6 % dos casos e as corinebactérias com 19.3 % e os com e os estreptococos com 7.2%. (Tabela 10).

8.7 Análise da infecção por corinebactérias em cateteres venosos

A identificação da corinebacterias permanece um desafio para os laboratórios de diagnóstico de rotina devido ao grande número de espécies pertencentes a este grupo. O uso de características morfológicas combinadas com perfis de antibiograma e a evolução e aprimoramentos do sistema automatizado Coryne API permitiram a identificação de espécies

de *Corynebacterium*. No estudo atual, as infecções por corinebactérias ocorreram a uma taxa de 0,12 por 1.000 cateter-dias. Decorrente do número de caso em cada período foi realizada uma avaliação percentual dos casos de corinebactérias (Tabela 11, a seguir). No P1 foram 184 casos de infecção correspondendo a 49 (26,6%) por fungos. Dos 135 casos 41 (22,3 %) eram Gram-positivos e do total 13 (31,7%) foram identificados como corinebactérias. No P1 foram 13 casos, assim identificados: 09 *C. amycolatum*, 01 caso de *C. afermentans*, *C. jeikeium*, *L. aquatica* e *C. minutissimum*.

A Tabela 11 demonstra a sazonalidade de infecção por *Corynebacterium* spp. de 2002 a 2018. Estão caracterizadas as espécies de *Corynebacterium* por ano e por período (P1 e P2) e no período de intervenção.

Tabela 11 – Prevalência das infecções por corinebactérias e o período de intervenções

<i>Corynebacterias spp.</i>	PERÍODO GERAL /ANO																			
	P1					Período de intervenções										P2				
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018			
<i>Corynebacterium amycolatum</i>		3	6				2		2			2								
<i>Corynebacterium jeikeium</i>			1									1								
<i>Corynebacterium propinquum</i>												2	1							
<i>Corynebacterium afermentans</i>		1																		
<i>Leifsonia aquatica</i>			1																	
<i>Corynebacterium urealyticum</i>												1								
<i>Corynebacterium argentorantenses</i>												1								
<i>Corynebacterium striatum</i>														1						
<i>Corynebacterium minutissimum</i>		1																		
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>								1												
<i>Corynebacterium sp.</i>												2				1				

Legenda: Primeiro período do estudo (P1); Segundo período do estudo (P2).

Fonte: O autor, 2020.

No P2 foram 106 casos de infecção sendo 18 (16.9%) de infecção fúngica. Dos 88 casos, 33 (37.5%) eram Gram-positivas e destas 3 (3.4%) do total correspondiam a infecção por corinebactérias. No P2 foram 03 espécies identificadas: *Corynebacterium propinquum*, *C. striatum* e *Corynebacterium sp.*

Decorrente da sazonalidade das infecções por corinebactérias, realizamos uma abordagem de estudo com a análise dos casos de infecção por corinebactérias no período de 2002 a 2018 (envolvendo P1 e P2) (Tabela 12, a seguir e APÊNDICE C).

A Tabela 12 demonstra o seguimento do uso dos cateteres nos quadros de infecção por espécies de corinebactérias e relacionamos estatisticamente ao aspecto clínica epidemiológico: clínica, idade, sexo, tipo de cateter resultado de exames laboratoriais, cultura positiva, tempo de utilização de cateter, infecção associada e susceptibilidade antibiótica. A sobrevida foi em relação ao tratamento oncológico.

Tabela 12 – Aspectos clínico-epidemiológicos das infecções por corinebactérias

Variáveis	geral		retirou cateter		sobrevive	
	n	%	n	%	vivo	óbito
área(30)						
ped	21	70	19	63.3	7	14
hem	9	30	8	26.7	6	3
idade(30)						
< 1ano	1	3.3	1	3.3		1
pré escolar (1 A 6)	10	33.3	9	30	4	8
escolar (7 a 11)	5	16.7	5	16.7	2	2
adolescente (>11)	14	46.7	11	36.7	7	6
sexo (30)						
m	16	53.3	13	81.25	3	13
f	14	46.7	13	92.85	10	4
tipo cateter(30)						
Hickman	17	56.7	15	88.2	7	10
Port	13	43.3	11	84.6	6	7
laboratório						
PCR (alto)(15)	6	40	6	85.7	1	5
leucopenia (29)	15	51.7	13	81.25	8	7
neutropenia (29)	15	51.7	12	80	8	8
plaquetopenia (29)	18	62	15	83.3	9	9
cultura (positiva)						
hemocultura (22)	20	91	16	80	8	12
ponta de cateter (12)	7	58.3	7	100	4	3
sangue periférico (16)	6	37.5	5	83.3	4	2
duração cvc/dia(30)						
30 dias	5	16.6	5	100	2	3
90 dias	13	43.3	12	92.3	3	10
150 dias	7	23.3	5	71.4	5	2
>150	5	16.6	4	80	3	2
espécies (30)						
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	15	50	15	100	7	8
<i>Corynebacterium sp.</i>	3	10	3	100		3
<i>Corynebacterium propinquum</i>	3	10	2	66.7	2	1
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	2	6.7	1	50	1	1
<i>Corynebacterium afermentans</i>	1	3.3	1	100	1	
<i>Leifsonia aquatica</i>	1	3.3	1	100		1
<i>Corynebacterium argenteorantenses</i>	1	3.3				1
<i>Corynebacterium urealitycum</i>	1	3.3				1
<i>Corynebacterium minutissimum</i>	1	3.3	1	100		1
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	1	3.3	1	100	1	
<i>Corynebacterium striatum</i>	1	3.3	1	100	1	
infecção associada	8	26.7	8	100	3	5
susceptibilidade						
vancomicina	29	100	25	86.2	13	16
linezulida	13	100	9	69.2	6	7

Legenda: número (n); masculino (m); feminino (f); pediatria (ped); hematologia (hem); proteína C reativa (PCR); semi-implantado (Hickman); totalmente implantado (Port); Cateteres venosos centrais (CVC).

Fonte: O autor, 2020.

Quando fazemos a pesquisa entre 2002 a 2018 (todos os anos), encontramos o total 30 casos de infecção e resultado de amostras com infecção por corinebactérias.

Nesta análise sobre as corinebactérias, tivemos dados de resultados com 16 casos do sexo feminino e 14 do sexo masculino, sem associação estatística de significância entre os sexos ($X^2 = 0.87/p=0.350$).

Quando avaliamos a idade, temos 1 caso < de 1 ano, 10 pré-escolares (1 a 6 anos), 5 pré-escolares (7 a 11 anos) e 14 casos em adolescentes (> 11 anos). Não houve significância entre as faixas etárias ($X^2=1.81/p=0.612$).

Correspondiam a 21 pacientes pediátricos e 9 pacientes hematológicos, sem associação de significância entre as clínicas ($X^2 =0.02/p=0.894$).

Dentro de parâmetros clínicos laboratoriais de diagnóstico foi realizada associação entre os principais exames de confirmação de comprometimento clínico pelo quando ou associado à infecção. Foi realizado análise se algum exame poderia ter significância em relação a preservação do cateter.

Quanto à avaliação estatística dos exames laboratoriais, obtivemos o resultado de PCR elevado em 7 casos, normal em 9 e não colhido em 14 casos; foi realizada uma associação estatística entre o resultado de PCR e a preservação do cateter, a maioria retirou o cateter, porém observamos uma distribuição diluída do PCR, decorrente de a maioria não ter colhido o exame ($X^2=7.78/p=0.020$).

Quanto à leucometria das células brancas (leucócitos e neutrófilos), esta avaliação não foi realizada em um paciente. Encontramos 09 com resultado dentro da normalidade, 4 casos com leucocitose e 16 casos com leucopenia. Não houve associação de significância relacionado a preservação do cateter e avaliação da leucometria ($X^2 = 1.21/p=0.750$). Em relação aos neutrófilos, foi observado normal em 14 casos e neutropenia em 15 casos, também não houve associação entre neutrófilos e preservação do cateter ($X^2=1.2/p=0.550$).

Quanto à dosagem de plaquetas, encontramos 11 pacientes com dosagem dentro do normal e 18 casos de plaquetopenia. Não houve associação entre plaquetas e manutenção do cateter ($X^2=0.5/p=0.779$).

Dentro do protocolo de diagnóstico da infecção as formas de coleta de material sejam pelo sangue do cateter, sejam pela ponta do cateter, ou pelo sangue periférico foi avaliado se alguma variável teve significância na associação de preservação do cateter com resposta do tratamento.

Quando avaliada a relação de identificação de corinebactéria no sangue do cateter, sangue periférico e ponta de cateter. Tivemos como resultado 19 casos de hemocultura

positiva e 11 negativas, sem associação entre hemocultura e preservação de cateter ($X^2=2.67/p=0.102$).

Quando avaliado o diagnóstico pela ponta de cateter tivemos 7 casos positivos, 4 negativos, 15 não colhidos e 4 não retirados. Não houve associação entre o estudo da ponta de cateter e a manutenção do cateter ($X^2=5.28/p=0.153$).

Dos 30 casos desta análise de infecção por corinebactérias o sangue periférico foi colhido em 16 caso, estando positivo em 6 e negativo em 10. Não houve associação de significância em relação à preservação do cateter ($X^2=0.91/p=0.636$).

Da avaliação geral de sensibilidade dos grupos antibióticos testados com possibilidade de eficácia as corinebacterias, do grupo das quinolonas, a Ciprofloxacina foi sensível em 60 % (18) dos casos. Do grupo das cefalosporinas, foi testado o cefotriaxona com 70 % (21) de sensibilidade. Em concordância com a definição de multirresistência a sensibilidade aos carbapenêmicos foi de Meropenem 26.7 % (13) e do Imipenem de 80 %. À linezolida foi de 43.3 % e à vancomicina foi de 96.7% (29).

A Tabela 13 representa a susceptibilidade antibiótica das espécies de corinebactérias no período de 2002 a 2018. Foram avaliados os resultados de 100% de sensibilidade nos testados. Foi testada a associação de resultados antibióticos e espécie de corinebactéria em relação ao total por agente. Foram demonstradas também as espécies que responderam com preservação do cateter.

Tabela 13 – Susceptibilidade de cada espécie de *Corynebacterium sp.* por grupo de antibióticos testados

n(30)	Antibióticos (%)						
	Quinolona ciprofloxacina	Cefalosporina cefotriaxona	Carbapenêmico imipenem meropenem		linezolida	vancomicina	manteve o cvc
<i>Corynebacterium amycolatum</i> (15)	33.3	40	43.3	6.6	10	50	
<i>Corynebacterium propinquum</i> (3)	6.6	6.6	10	10	10	10	1
<i>Corynebacterium sp.</i> (3)	6.6	20.8	6.6	3.3	10	6.7	
<i>Corynebacterium jeikeium</i> (2)					3.3	3.3	1
<i>Corynebacterium minutissimum</i> (1)	3.3	3.3	3.3			3.3	
<i>Corynebacterium afermentans</i> (1)	3.3	3.3	3.3			3.3	
<i>Leifsonia aquatica</i> (1)	3.3	3.3	3.3			3.3	
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i> (1)	3.3	3.3	3.3			3.3	
<i>Corynebacterium argentorantense</i> (1)			3.3	3.3	3.3	3.3	1
<i>Corynebacterium urealyticum</i> (1)		3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	1
<i>Corynebacterium striatum</i> (1)					3.3	3.3	

Fonte: O autor, 2020.

Em relação aos dados estatísticos da associação das variáveis de susceptibilidade, observamos que todas foram positivas. Tem-se que o Imipenem tem uma correlação moderada com a vancomicina, com um coeficiente de correlação de 0.431. O Imipenem também tem uma correlação moderada com a Ciprofloxacina com um coeficiente de correlação de 0,607, A cefotriaxona tem uma correlação moderada com a Ciprofloxacina em um coeficiente de relação de 0,41 e também apresenta uma correlação moderada com o Imipenem com um coeficiente de correlação de 0,521 e o Meropenem apresenta uma correlação forte com a linezolida com o coeficiente de correlação de 0.744 (Tabela 14).

Tabela 14 – Verificação de susceptibilidade, frequência e resistência dos antibióticos na correlação do teste de Spearman

Variáveis	antibiótico						
	Rô/p-valor	linezulida	vancomicina	ciprofloxacina	imipenem	cefotriaxona	meropenem
antibiótico	linezulida						0.744 0.001
	vancomicina				0.431 0.017		
	ciprofloxacina				0.607 0.001	0.41 0.027	
	imipenem		0.431 0.017	0.607 0.001		0.521 0.003	
	cefotriaxona			0.41 0.27	0.521 0.003		
	meropenem		0.744 0.001				

Fonte: O autor, 2020.

Em relação à susceptibilidade, fizemos avaliação de significância com os dois antibióticos utilizados no tratamento de infecções por Gram-positivos, especificamente incluídos no tratamento de corinebactérias. A Tabela 15 apresenta o resultado das provas estatísticas de associação dos quadros de infecção por corinebactérias e as diversas variáveis observadas nos testes de X^2 quadrado e de Kruskal Wallis e a susceptibilidade antibiótica a linezolida e vancomicina. Em relação ao uso da linezolida houve uma associação com a preservação do cateter, dos 30 casos, 26 retiraram o cateter, porém 17 não foram testados ($X^2=6.04/p=0.014$).

Neste trabalho, a partir de 2013, a Linezolida passou a ser testada para detecção da sensibilidade sendo utilizada em 43.3% (13) casos. Usando o teste de Kruskal Wallis a Linezolida demonstrou p-valor < 0,0001, ou seja, existe diferença significativa entre os

pacientes que não foram testados para aqueles que apresentaram sensibilidade, nas demais não é possível afirmar que haja diferença significativa. A vancomicina foi testada em 96.7% (29) dos casos sendo sensível em 100% dos casos testados, com $p < 0.005$ (Tabela 15). Dos 30 casos, a vancomicina foi testada em 29 casos e não houve relação de significância na manutenção do cateter ($X^2=0.16/p=0.690$).

Tabela 15 – Resultado dos testes estatísticos nas variáveis clínico-epidemiológicas e seguimento dos cateteres

n(30)	cateter		χ^2	p	teste de Kruskal Wallis
	retirou	manteve			
sexo					
	m	13	3	0.87	0.350
	f	13	1		
idade					
	< 1 ano	1		1.81	0.612
	pre escolar 1 a 6	9	1		
	escolar 7 a 11	5			
	adolescente >11	11	3		
clínica					
	ped	19	2	0.02	0.894
	hem	8	1		
associado					
		8			
laboratório					
	PCR>	7	1	7.78	0.020
	leucopenia	13	3	1.21	0.750
	neutropenia		3	1.2	0.550
	plaquetopenia		3	2.67	0.102
cultura					
	hemocultura(+)	15	4	2.67	0.102
	ponta de cateter(+)	7		5.28	0.153
	sangue periférico(+)	5	1	0.91	0.636
susceptibilidade					
	linezulida	9	4	6.04	0.014
	vancomicina	25	4	0.16	0.690

Legenda: número (n); masculino (m); feminino (f); pediatria (ped); hematologia (hem); proteína C reativa (PCR).

Fonte: O autor, 2020.

9 PUBLICAÇÕES

No presente estudo foram avaliados casos de processos infecciosos em pacientes com câncer relacionados a microrganismos pertencentes ao gênero *Corynebacterium*, com destaque para a coorte de pacientes pediátricos portadores de cateter venoso de longa permanência (CVC-LP).

9.1 Artigos completos em periódicos científicos

9.1.1 Artigo I - Infecções por corinebactérias em acessos venosos de pacientes hematológicos pediátricos

Durante o período de janeiro de 2003 e dezembro de 2014, foram identificados bacteremias em pacientes pediátricos de tratamento de câncer hematológico associadas ao uso de cateter venoso central por corinebactérias no Instituto Nacional de Câncer RJ/ Brasil. Durante o tratamento oncológico, infecção por corinebactérias podem ocorrer independentemente da idade, sexo, comorbidades e/ou períodos de neutropenia. Estas infecções foram causadas por *Corynebacterium amycolatum* e outras corinebactérias não diftélicas. Em todos os casos houve variabilidade na susceptibilidade antimicrobiana, exceto a vancomicina. O uso de antibiótico terapia direcionada pode contribuir para a manutenção da qualidade no tratamento. Corinebactéria não diftélica pode ser reconhecida em infecções de cateter venoso. Esta revisão de casos estimula a adequada identificação de microrganismos e testes de susceptibilidade adequados principalmente em corinebacterioses.

Palavras-chave: *Corynebacterium*, *C. amycolatum*, cateter venosos central, infecção, câncer pediátrico, septicemia.



The Brazilian Journal of INFECTIOUS DISEASES

www.elsevier.com/locate/bjid



Brief communication

Central venous catheter-related infections caused by *Corynebacterium amycolatum* and other multiresistant non-diphtherial corynebacteria in paediatric oncology patients

Ricardo Vianna de Carvalho^{a,b,c,*}, Monica Cristina Souza^{a,b}, Cíntia Silva dos Santos^{a,b}, Rondinele Santos da Silva^{a,b}, Ana Luiza de Mattos-Guaraldi^{a,b}

^a Universidade Estadual do Rio de Janeiro – UERJ, Faculdade de Ciências Médicas, Laboratório de Difteria e Corynebacteria de Relevância Clínica – LDCIC/FCM/UERJ, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Centro de Referência e Pesquisa em Difteria, Brazil

^c Instituto Nacional do Câncer – INCA/HCI, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 February 2018

Accepted 15 July 2018

Available online xxx

Keywords:

C. amycolatum

Venous catheter

Paediatric cancer

Bloodstream infection

Non-diphtherial corynebacteria

infection

ABSTRACT

Bloodstream and venous catheter-related corynebacterial infections in paediatric patients with haematological cancer were investigated from January 2003 to December 2014 at the Brazilian National Cancer Institute in Rio de Janeiro, Brazil. We observed that during cancer treatment, invasive corynebacterial infections occurred independent of certain factors, such as age and gender, underlying diseases and neutropenia. These infections were caused by *Corynebacterium amycolatum* and other non-diphtherial corynebacteria. All cases presented a variable profile of susceptibility to antimicrobial agents, except to vancomycin. Targeted antibiotic therapy may contribute to catheters maintenance and support quality of treatment. Non-diphtherial corynebacteria must be recognized as agents associated with venous access infections. Our data highlight the need for the accurate identification of corynebacteria species, as well as antimicrobial susceptibility testing.

© 2018 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Infectologia. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Oncological treatment induces severe immune suppression, rendering patients susceptible to invasive infections.¹ Non-diphtherial *Corynebacterium* infections (NDCi) in patients with

cancer have been reported with increasing frequency¹⁻⁴ including medical device-associated infections. Despite the existence of international guidelines on how to perform sterile insertion and appropriate central venous catheter (CVC) maintenance and use, infection remains a common complication in these patients.⁵

In addition, medical experience with *Corynebacterium* infections in paediatric patients with cancer is currently limited. *Corynebacterium striatum* and *Corynebacterium amycolatum* were

* Corresponding author.

E-mail address: ricardovianna@yahoo.com (R.V. Carvalho).

<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.07.004>

1413-8670/© 2018 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Infectologia. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

the most common isolated species in CVC-related NDCi.³ Predisposition to *Corynebacterium jeikeium* was demonstrated in paediatric patients with lymphoblastic leukemia.⁶

In this retrospective and descriptive study, we analysed the clinical, epidemiological and microbiological features of bloodstream and CVC infections caused by non-diphtherial *Corynebacterium* species in paediatric patients with haematological malignancies treated at the Brazilian National Cancer Institute (INCA) in Rio de Janeiro, Brazil from January 2003 to December 2014.

Methods

Patient eligibility

Patients using CVC with positive blood cultures were considered to be infected when the attending physician evaluated the clinical condition associated with fever as significant and initiated the specific antimicrobial therapy. Patients with at least two positive blood cultures for *Corynebacterium* species were considered to have corynebacterial bacteraemia.⁷ Neutropenia was defined as a neutrophil cell count lower than 1000 cells/mm.³ Patients were monitored by the Joint Commission of Infection Control and Surveillance and Nurses Committee, Outpatients Catheter and Bacteriological e-charts. This study was approved by the Research Ethics Committee at INCA, Brazil [CEP No. 139/11/ CAAE-0121.0.007.000-11] and registered in the National Commission on Ethics in Research (CONEP).

Clinical features

An infectious episode was defined by the first positive blood culture for *Corynebacterium* (index culture). The day of collection was considered to be the onset of the infection episode. Only one episode of corynebacterial infection was recorded per patient regardless of the total number of positive blood cultures.⁸ Bloodstream infections (BSI) were considered as primary after laboratory confirmation and the absence of other body site infection. All primary bacteraemia events were classified as catheter-related infection (CR-BSI) if they occurred after the infection of an ostium or tunnel with a differential time for positivity of blood culture or were associated with a colony count higher than 15 CFU (Colony-forming unit) after catheter removal. Furthermore, catheter-associated infection (CA-BSI) was classified when microorganisms of another infection site did not correspond to the microorganism isolated from the blood sample obtained from the catheter.⁹ Secondary bacteraemia was considered when there was an infectious process at another site. Sepsis was considered when there was more than one distant site of infection.⁸

Microbiological analysis

The clinical isolates were analysed by the Laboratory of Microbiology at INCA. Briefly, two sets of blood samples were obtained from peripheral vein access and/or from the catheter when present and inoculated into two vials each of Bactec Plus anaerobic/aerobic. These were then incubated in a Bactec

9240 System (Cockeysville, USA). Positive blood cultures were plated into Columbia blood agar base (Detroit, USA) supplemented with 5% defibrinated sheep blood and incubated for 48 h at 37 °C. Bacterial colonies of irregular Gram-positive rods on agar plates were analysed for morphological features of corynebacterial haemolysis and pigment formation. Phenotypic profiles were determined by using API Coryne System (BioMérieux, Lyon, France). The following conventional biochemical tests and CAMP reaction were performed according to previously described methods.¹⁰ Profiles of susceptibility to antimicrobial agents (Oxoid, UK) were determined by automated microdilution tests as previously described.¹¹ The E-test (Solna, Sweden) was also performed for vancomycin.

Statistical analysis

Data were converted into percentages of isolation of corynebacterial species from patients involved in the study. Data for the Chi square or Fisher exact test variables were obtained using Epi-Info version 7. Results were considered significant when $p < 0.05$.

Results

During this study, 1,639 long-term catheters were used in paediatric patients at our Institution. A total of 25.6% of patients, all of them haematological patients, used Hickman's catheter. Eleven cases of NDCi were identified in this group during treatment (Table 1).

Distribution analysis by gender shows that the prevalence of male patients was 63.6%. The median age of patients was 8.0 years old and they presented the following underlying haematological malignancies: Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) ($n = 06$), non-Hodgkin Lymphoma (NHL) ($n = 04$) and Acute Myeloid Leukaemia (AML) ($n = 01$). Most patients were neutropenic: three with ALL (27.3%), three with NHL (27.3%) and one with ALM (9.1%) (Table 1).

Data from the Fisher exact tests (95% confidence interval) revealed invasive corynebacterial infections independent of certain factors, such as age and gender ($p = 0.73$), underlying diseases ($p = 0.82$) and neutropenia ($p = 0.66$). We found no association between 30-day mortality and the use of LT-CVC (long-term central venous catheter) ($p = 0.87$).

Cases of CVC infection were mainly due to *Corynebacterium amycolatum* ($n = 7$). Two patients presented coagulase-negative *Staphylococcus* species and/or *Streptococcus* sp. isolated along with *Corynebacterium amycolatum* strains from clinical samples.

Other *Corynebacterium* species were isolated as well: *C. jeikeium* ($n = 2$), *C. afermentans* ($n = 1$), *C. urealyticum* ($n = 1$). Cases of bacteraemia due to *C. jeikeium* were observed in two neutropenic patients (Table 1).

C. afermentans infection was diagnosed in a non-neutropenic female teenager. This patient presented a septic thrombosis despite endovenous therapy with vancomycin and ciprofloxacin and the catheter was removed. *C. urealyticum* was isolated from a non-neutropenic child and the catheter was preserved after venous treatment with amikacin and vancomycin.

Table 1 – Clinical aspects of eleven haematologic paediatric cancer patients (0–17 years of age) with bacteremia caused by non-diphtherial *Corynebacterium* species treated at the National Cancer Institute (INCA/ RJ – Brazil) from January 2003 to December 2014.

Case	Date	Age; gender	Hematological malignancies	Neutropenia	Comorbidity	Clinical features	Catheter site	Samples origin	<i>Corynebacterium</i> species	Therapeutic	Catheter management
12A	feb/03	14 y; F	ALL	No	Thrombosis	Bacteremia	MSE	Catheter	<i>C. afermentans</i>	Vanco/Cipro	Removal after 14days
2A	apr/03	5 y; M	NHL	No	None	None	MSD	Ostium	<i>C. amycolatum</i>	Vanco	Maintenance
1A	ago/03	2 y; F	NHL	Yes	None	Fever	MSD	Catheter	<i>C. amycolatum</i>		Removal after 7days
13A	feb/04	2 y; M	NHL	Yes	Thrombosis	Sepsis	MSD	Catheter	<i>C. amycolatum</i>	Cefe/Ami/Vanco	Removal after 8days
5A	jun/04	8 y; M	ALL	Yes	Perianal disease	None	MSE	Catheter	<i>C. amycolatum</i>	Cipro	Maintenance
6A	jun/04	4 y; M	ALL	No	Streptococcus and <i>Staphylococcus</i> infection	None	MSE	Catheter	<i>C. amycolatum</i>	-	Immediate removal
8A	jul/04	13 y; M	ALL	Yes	<i>Staphylococcus</i> infection Renal failure	None	SUB D	Catheter tip	<i>C. amycolatum</i>	-	Immediate removal
10A	nov/04	17 y; F	NHL	Yes	None	None	MSD	Peripheral	<i>C. jeikeium</i>	Cipro	Removal after 24 days
11A	dec/04	10 y; F	ALL	No	Urinary tract infection	None	MSD	Catheter	<i>C. amycolatum</i>	Vanco/Cipro	Removal after 5 days
4B	ago/13	8 y; M	ALLM	Yes	None	Fever	SUB E	Catheter	<i>C. urealyticum</i>	Mero/Line	Maintenance
8B	ago/13	15 y; M	ALL	Yes	None	Fever	MSE	Catheter	<i>C. jeikeium</i>	Vanco	Maintenance

y, years-old; m, months-old; NHL, non-Hodgkin lymphoma; ALL, acute lymphoblastic leukemia; ALM, acute lymphoblastic myeloma; MSD, right superior member; MSE, left superior member; SUB D, right subclavian; SUB E, left subclavian. Vanco, vancomycin; Cipro, ciprofloxacin; Cefe, cefepime; Ami, Amikacin; Mero, Meropenem; Line, Linezolid.

143 Most patients had a good clinical response after catheter
144 removal ($n=7$) or antimicrobial treatment protocol preserving
145 venous access ($n=4$). Infections may increase the incidence of
146 catheter removal in patients with cancer ($p=0.04$) (Table 1).

147 *C. amycolatum* strains demonstrated variable sensitivity
148 to the antimicrobial agents tested and *C. jeikeium* strains
149 presented a MDR (multidrug resistant) profile. Vancomycin
150 induced a susceptibility of 0.28 mcg/mL (0.13–0.5) in micro-
151 biological testing. Vancomycin and linezolid were the only
152 antimicrobial agents with a broad activity against *Corynebacterium*
153 isolates with 100% susceptibility.

154 Since January 2009, due to the implementation of a new
155 treatment strategy for catheter bloodstream-related infec-
156 tions (CBSRI protocol), catheters were kept in place in most
157 of cases.

Discussion

158 Recent studies support a new perspective of venous access
159 in oncology. Improvements in all these devices bring better
160 quality of life and benefits to patients.

161 The use of CVCs may increase the risk for corynebacte-
162 rial bloodstream infection in paediatric oncology patients.^{1,3}
163 Researchers from St. Jude Children's Hospital, USA, reported
164 17 cases of infections caused by coryneform bacteria in paediatric
165 patients with cancer (with a median age of 11.2 years old).
166 The most common species isolated were *Corynebacterium striatum*,
167 *C. amycolatum* and *Microbacterium* species. *Corynebacteria*
168 species were isolated from 5.9% febrile neutropenic children
169 with neoplastic disease.^{3,12} In other studies, *C. amycolatum* was
170 also the predominant species isolated from samples of cancer
171 patients who had hospital infections in Asia.¹³ Some reports
172 suggest the predisposition of *C. amycolatum* to adhering to
173 catheters inserted into patients with cancer.^{14,15} It has been
174 shown that paediatric oncologic patients have a predisposi-
175 tion to *C. jeikeium* infection.⁶ In previous studies, *C. jeikeium*
176 was mainly isolated from neutropenic patients with haema-
177 tological disorders.^{4,6} In the present study, *C. jeikeium* was
178 isolated from only two neutropenic patients. Similar to other
179 studies, both patients were treated with vancomycin, but the
180 catheter was not removed in only one case.

181 Invasive *C. urealyticum* infections are unusual and this
182 species is mostly associated with urinary tract infections.¹⁶
183 Our study was the first to report the isolation of *C. urealyticum*
184 from a venous catheter in children with a non-urinary infec-
185 tion.

186 *Corynebacterium striatum* are recognized with true infec-
187 tious agents when isolated in cultures. The biggest problem
188 is in correctly identifying and evaluating sensitivity. Review of
189 *C. striatum* studies demonstrate susceptibility to vancomycin
190 and linezolid most often.¹⁷

191 The rates of antibiotic resistance at the hospital demon-
192 strate there were changes in the incidence, treatment, and
193 evolution of corynebacteria bacteraemia after a stricter anti-
194 biotic control (CBSRI protocol).¹⁸ Our results corroborate that
195 vancomycin remains the best option for empiric treatment of
196 catheter-related *Corynebacterium* infection.^{19,20}

197 The limitations of this study include its retrospective
198 design and a single institution data.

In conclusion, CVC infections in paediatric oncology
patients may be caused by *Corynebacterium amycolatum* and
other non-diphtherial corynebacteria. The implementation
of new strategies to control catheter infection and the rou-
tine practice of the CBSRI protocol are difficult but extremely
important. The data collected in our study also highlight the
need for an accurate identification of corynebacteria species,
as well as antimicrobial susceptibility testing. Vancomycin is
still considered the first choice to control infections caused by
most Gram-positive organisms.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgments

This work was supported from the National Post-Doctoral Program – PNP (CAPES/MEC).

REFERENCES

1. Velasco E, Byington R, Martins CS, et al. Bloodstream infection surveillance in a cancer center: a prospective look at clinical microbiology aspects. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10:542–9.
2. Mattos-Guaraldi AL, Formiga LC, Camello TC, et al. *Corynebacterium diphtheriae* threats in cancer patients. *Rev Argent Microbiol.* 2001;33:96–100.
3. Aderson EE, Boudreaux JW, Hayden RT. Infections caused by coryneform bacteria in pediatric oncology patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:136–41.
4. Martins C, Faria L, Souza M, Carmello T, Velasco E, et al. Microbiological and host features associated with corynebacteriosis in cancer patients: a five year study. *Men Inst Oswald Cruz.* 2009;104:905–13.
5. Miedema KG, Winter RH, Ammann RA, et al. Bacteria causing bacteremia in pediatric cancer patients presenting with febrile neutropenia—species distribution and susceptibility patterns. *Support Care Cancer.* 2013;21:2417–26.
6. Dinleyici EC, Yargic ZA, Bor O, et al. Tigecycline treatment of multi-drug-resistant *Corynebacterium jeikeium* infection in a child with relapsing and refractory acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55:349–51.
7. Handrup MM, Moller JK, Rutkjaer C, et al. Importance of blood cultures from peripheral veins in pediatric patients with cancer and a central venous line. *Pediatric Blood Cancer.* 2015;62:99–102.
8. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) (Appendix 1). Summary of recommendations: Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. *Clin Infect Dis.* 2011;52:1087–99.
9. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous catheter related infection. *N Engl J Med.* 1977;296:1305–9.
10. Versalovic J, Carroll KC, Funke G, et al. Manual of clinical microbiology. 10th ed. Washington, DC: ASM Press; 2011. p. 413–42.
11. CLSI-Clinical Laboratory Standards Institute. Performance for standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-third informational supplement. CLSI document M100-S-23; 2013.

- 254 12. de Miguel L, Rodriguez E, Martín AM. *Corynebacterium*
255 *amycolatum*: sepsis in hematologic patients. *Enferm Infecc*
256 *Microbiol Clin*. 1999;17:340-1.
- 257 13. Rizvi M, Rizvi MW, Shaheen, et al. Emergence of coryneform
258 bacteria as pathogens in nosocomial surgical site infections
259 in a tertiary care hospital of North India. *J Infect Public*
260 *Health*. 2013;6:283-8.
- 261 14. Knox KL, Holmes AH. Nosocomial endocarditis caused by
262 *Corynebacterium amycolatum* and other non-diphtheriae
263 corynebacteria. *Emerg Infect Dis*. 2002;8:97-9.
- 264 15. Dalal A, Urban C, Segal-Maurer S. Endocarditis due to
265 *Corynebacterium amycolatum*. *J Med Microbiol*.
266 2008;57:1299-302.
- 267 16. Soriano F, Ponte C, Ruiz P, et al. Non-urinary tract infections
268 caused by multiply antibiotic-resistant *Corynebacterium*
urealyticum. *Clin Infect Dis*. 1993;17:890-1.
- 269 17. Babay HA, Kambal AM. Isolation of coryneform bacteria from
270 blood cultures of patients at a University Hospital in Saudi
271 Arabia. *Saudi Med J*. 2004;25:1073-9.
- 272 18. Rinke ML, Milstone AM, Chen AR, et al. Ambulatory pediatric
273 oncology CLBSIs: epidemiology and risk factors. *Pediatr Blood*
274 *Cancer*. 2013;60:1882-9.
- 275 19. Ghide S, Jiang Y, Hachem R, et al. Catheter related
276 *Corynebacterium* bacterium bacteremia: should the catheter be
277 removed and vancomycin administered? *Euro J Clin Microbiol*
278 *Infect Dis*. 2010;29:153-6.
- 279 20. Yanai M, Ogasawara M, Hayashi Y, et al. Retrospective
280 evolution of the clinical characteristics associated with
281 *Corynebacterium* species bacteremia. *Braz J Infect Dis*.
282 2018;22:24-9.

9.1.2 Artigo II – Infecção por *Leifsonia aquática* associada a cateter de longa permanência em paciente pediátrico oncológico

Artigo submetido e aceito Spandidos Publications número de referência MCO-10825-217387-05 em novembro 2018, revisores abril 2019.

Infecção por corinebactérias eram consideradas incomuns, nas últimas revisões da literatura a frequência da identificação de bacilos Gram-positivos tem aumentado principalmente em pacientes imunocompetentes. Pela limitada experiência em relatos pediátricos a relevância do relato de caso descreve a infecção por *Leifsonia aquatica* em cateter venoso de longa permanência causando infecção evoluindo para septicemia em paciente pediátrico em tratamento para tumor de Wilms. Nosso relato identifica a capacidade de infecção por *L. aquatica*, os aspectos clínicos e as estratégias para melhorar o tratamento.

Palavras chaves: Câncer pediátrico, Acesso venoso central, *Leifsonia aquatica*, Infecção.

ARTIGO II

Submetido e aceito

LEIFSONIA AQUATICA: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Abstract

The identification of gram-positive *Corynebacterium spp.* is clinically important in order to implement the best antibiotic treatment. Some automated or semi-automated tests are used in many laboratories. Few studies report infections caused by *Corynebacteria*. Here we present a rare case of *Leifsonia aquatica* infection isolated in a long-term venous catheter during chemotherapy for Wilms' tumor. The clinical aspects of this patient and the treatment adopted were reviewed. A literature review revealed no other cases like the one here reported. Infection by *Corynebacteria* is considered rare, but lately has been described in immunocompromised patients.

Introduction

Gram positive *corynebacteria* is difficult to detect and identify. (1) *Leifsonia aquatic* is a bacterium of the genus *Leifsonia* that has the ability to make biofilm, which increases its pathogenicity. Because the bacteria are found in aquatic environments, it is associated with infection of hemodialysis catheters, peritoneal dialysis, it also found after retinal surgery. It is a light-yellow aerobic bacterium that grows on blood agar. (2)

We here report the case of a child with Wilms' tumor undergoing chemotherapy in which *L. aquatica* was isolated from the long-term venous catheter. Vancomycin is considered the therapeutic drug of choice for treating *corynebacterial* infection. However, little is known about infections with *L. aquatica*.

To find out how frequent are infections with *L. aquatica* and how patients have been treated, we did a review of the literature and found only few reports describing isolated cases of patients with characteristics matching those poorly described infections.

Here we report on the severity of this bacterial infection in an immunocompromised patient and how he was treated. We would like to highlight the epidemiology and clinical characteristics of this type of infection in the nosocomial environment. (3)

Case Report

A 4-year-old white boy, with hematuria, dysuria and abdominal pain, with palpable abdominal mass was seen in November 2002. A CT scan detected a tumor in the left kidney and the right kidney normal no other alterations. Treatment following the NWTs protocol (New Wilms Tumor Study) and surgical procedure were recommended. During surgery, a large left kidney tumor with thrombus in the renal homolateral vein was detected. Left nephro-adrenalectomy, with retroperitoneal lymphadenectomy and thrombectomy, was performed. The patient was classified as stage III. We adopted the NWTs EE4A protocol on December 12, 2002 and initiated chemotherapy with two drugs (doxorubicin and vincristine). During chemotherapy treatment the patient presented signs of infection that included pneumopathy in the first cycle (for which he was treated with ciprofloxacin), purulent tonsillitis treated with amoxicillin. He underwent treatment in which a long-term venous catheter (CVC-LP) was not used.

In January 10, 2004 he presented chest pain and imaging tests revealed a relapse in the right thorax. He re-started a new chemotherapy cycle following the NWTS protocol and three drugs (doxorubicin, vincristine and cyclophosphamide). He was referred for radiotherapy of the spine and thorax, which was done from January 8, 2004 to February 2 of the same year.

On January 29, 2004 he had an LP Hickman type CVC put in his upper left limb (LP semi-implantable CVC). On February 17 of the same year he presented a urinary tract infection by *Enterobacter cloacae* in the right kidney that was sensitivity to ciprofloxacin and amikacin. On February 23, 2004, due to fever during a chemotherapy cycle the patient started on empiric cephalexin, but because blood cultures were negative for bacterial infection the catheter was maintained.

On April 15, 2004, the patient had pancytopenia and pneumopathy in the right lung. He started taking cefepime 50 mg/kg 3x/day, seven days later. The patient was neutropenic, had herpes zoster infection in the perineal area and started taking fluconazole 6mg/kg 1x/day, which was maintained for 10 days.

After five months of LP CVC a positive culture for fungus was observed and the patient had the LP SI CVC removed. An insertion for peripheral intravenous central catheter (PICC) was performed on March 6, 2004, but in seven days the patient presented local hyperemia and pain and thus the PICC was removed. On June 24, 2004 new LP SI CVC was inserted in the right umeral vein (right upper limb) so the patient could continue the chemotherapy. On the eighth day following insertion of the CVC, the patient presented febrile neutropenia; he then started on ceftriaxone 200mg/kg 1x/day. At the Intensive Care Unit, doppler flowmetry and computer tomography angiography detected thrombus in the right atrium, which on May 7, 2004, had evolved to non-massive pulmonary embolism associated with disseminated intravascular coagulation (DIC). *Corynebacterium aquaticum* - *Leifsonia aquatica* infection associated with *Staphylococcus haemolyticus* were identified in hemocultures using the VITEK® 120 automated system for microbial identification and antibiogram. The catheter was removed and treatment with ceftriaxone 200mg /kg 1x/day and vancomycin 50mg/kg 4x/day was maintained. To solve the clotting condition, we used ATIII - 112%, anticardiolipin (+), protein 50.2 m / dl, lupus anticoagulant (-), we initiated anti coagulation with 0.02 ml / kg / d, 95mg day for antiphospholipid syndrome of oncogenic origin and by hereditary familial hemostasis disorders. On August 5, 2004, a new type of CVC-LP port (the third to be tested) was introduced and withdrawn on March 24, 2005.

During outpatient follow-up, a chest tomography on July 23, 2014 was performed, showing a relapse in the right thorax. The patient did chemotherapy again and the Protocol ICE was adopted, and a new CVC was inserted in the right subclavian. He underwent thoracotomy on January 12, 2015. He presented dehiscence of surgical wound and infection by Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MARSA) and *Acinetobacter spp.* being medicated with Linezolid 10 mg/ kg 3x/day and ciprofloxacin 10 mg/kg 2x/day. After surgical intervention and dressing was done, the patient underwent complete healing. Patient finished treatment on November 16, 2015 and re-started outpatient follow-up. The patient died in 2018.

Discussion

Reports of Corynebacterium infection has increased in recent decades and has occurred mainly in immunocompromised patients. Coryneform bacteria can be isolated from different parts of the body but its identification and diagnosis of those infected remains a challenge. (4-5-6-7)

L. aquatica is a gram-positive, non-spore-forming, catalase and oxidase positive-bacteria, initially recognized as the genus Corynebacterium, but in 1962 was reclassified to the genus *Leifsonia* that includes four species of which *L. aquatica* is the most relevant to human health. (8)

There were few reports describing infection with *L. aquatica* in long-term venous catheters in children undergoing cancer treatment as shown in Table I. An integrative review was conducted based on the following questions: How frequent are infections by *L. aquatica*? How are these infections treated in immunocompromised patients? These were our initial questions when trying to understand the clinical and treatment issues related to *L. aquatica* infection.

A review of the literature was done where we searched databases, journals, and selected studies. No time limit for publication date or release of the studies were applied. We searched the following database: SCOPUS (citation database), LILACS (Latin American and Caribbean Health Science Literature), EMBASE (Excerpt Medical Database) and MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) using the words of the Medical Subject Heading (Mesh): *Leifsonia aquatica* and *Corynebacterium aquatica*. Keywords were combined using the Boolean conjunction 'OR'.

A total of 122 studies were identified in this search as follows: 1 in LILACS, 1 in EMBASE, 63 in PUBMED, and 57 in SCOPUS. Initially, articles were not limited by language but for inclusion in the preparation of this manuscript only documents published in English were included. In this first criterion, 4 articles were deleted in SCOPUS (2 Castilian, 1 French, 1 Italian) and 4 in PUBMED (2 Italian, 1 Chinese, and 1 French), 6 articles were represented in both databases. Besides the language, additional inclusion criteria were original articles, letters to the editor and reviews. Due to the rarity of the cases a cutoff point for inclusion in this integrative review was done by searching the article title and abstract. Following our evaluation of initially selected articles, 54 studies (1 in LILACS, 19 in PUBMED, 34 in SCOPUS) were excluded because they did not align with the questions we wanted to answer.

Articles that reported aspects other than the clinics and how patients were treated for infection by *L. aquatica* were excluded. We identified 31 articles that described how the bacteria was identified, reported the technological evolution of diagnosis and / or the evolution of *L. aquatica* classification. In the end, 21 articles were selected to compose the body of our review.

We used PRISMA& flowchart to help us present the data for selecting the studies in our review. This tool made it possible to map the identified the studies included in our review and those excluded and the related reasons (figure 1). Of the 21 articles that met our inclusion criteria, 2 were excluded (Kwon Y J/1997 and Kataria J/2012). Table I show all items evaluated in the selected articles. The items were: type of reporting, studies by territory, registration by affiliation, author identification, periodical where it was published, year of publication, patients' signs and symptoms, laboratory results, associated comorbidities, how the bacteria was identified, antibiotic susceptibility tests done in each case and patient outcome.

We report a specific case of *L. aquatica* infection in a pediatric patient with Wilms tumor undergoing chemotherapy and shows the pathogenicity of the infection in an immunocompromised patient. This is the only case so far reported in Brazil of this type of infection in a long-term venous access. Clinical signs and treatment were analyzed in this study.

Studies done at the MD Anderson in Texas, United States, in 2008 describe cases of corynebacterial infection in a pediatric patient, but there are few reports involving children in

school age groups. Most of the studies were on *L. aquatica* are in dialysis catheters in adults. (9)

In our review we found one case of *L. aquatica* infecting a pediatric patient with Wilms tumor. (10) The literature search did not reveal any other case involving a pediatric oncological patient infected with *L. aquatica*.

Most of the studies found in our review were case reports of corynebacteria infection in a single patient and with poorly defined clinical characteristics. In some treatment units of other hospitals, the detection of corinebacteria is misinterpreted as contamination. (6) In our hospital unit, we consider it as a potential infecting agent. In this report, *L aquatica* was the reason for a worse clinical manifestation. These bacteria have been neglected as an important pathogen and has not been tested in routine examinations. The correlation with the patient's symptoms, especially in immunocompromised patients and long-stay inpatients, associated to adequate identification and treatment, may prevent further complications.

With the advent of new technologies, implementation of specific laboratory machinery and the possibility of using medical therapy guided by laboratory identification and sensitivity tests, corinebacteria can now be identified and considered to be an aggravating factor of patient infection. As demonstrated in our report Api Coryne system it could be conclusive to identification. In some cases, molecular methods studies as 16S rRNA gene sequencing is necessary to confirm this infection. (4-7)

Vancomycin is considered the drug of choice for the treatment of infections related to corynebacteria. In fact, most European reports and studies refer to vancomycin-sensitive *Corynebacterium jeikeium* that is also resistant to other types of antibiotics. The formation of biofilm on the surface of the catheters that results from the infection of these agents is responsible for the poor therapeutic response in eradicating this bacterium leading most often to catheter withdrawn. (11) Much of the improvements in the therapeutic response to this type of infection came with the introduction of vancomycin in the laboratory tests of antibiotic sensitivity, which can be observed as the main treatment choice after the diagnostic confirmation of *L. aquatica*. The use of this antibiotic was described in more than 80% of the reports, with patient clinical improvement even when the catheter was removed. This analysis could be confirmed in this study review at Table I.

Advances in the treatment of catheter infections in chronic patients of different etiologies have been described by others. (4-6-7-8-9) Our review reinforces the need for adequate identification of infecting microorganism as well as antimicrobial susceptibility in order to develop strategies for preventing infection and reducing its rate.

In conclusion, *Corynebacterium species* are being recognized as causative agents of bacteremia and may be associated with infection of venous catheters, mainly in immunocompromised patients. With the advance of new technologies, testing for *L. aquatica* should be considered when patient presents signs of infection but do not respond to current treatments. Our literature review, and the case we here report, shed light on the relevance of this organism to immunocompromised individuals.

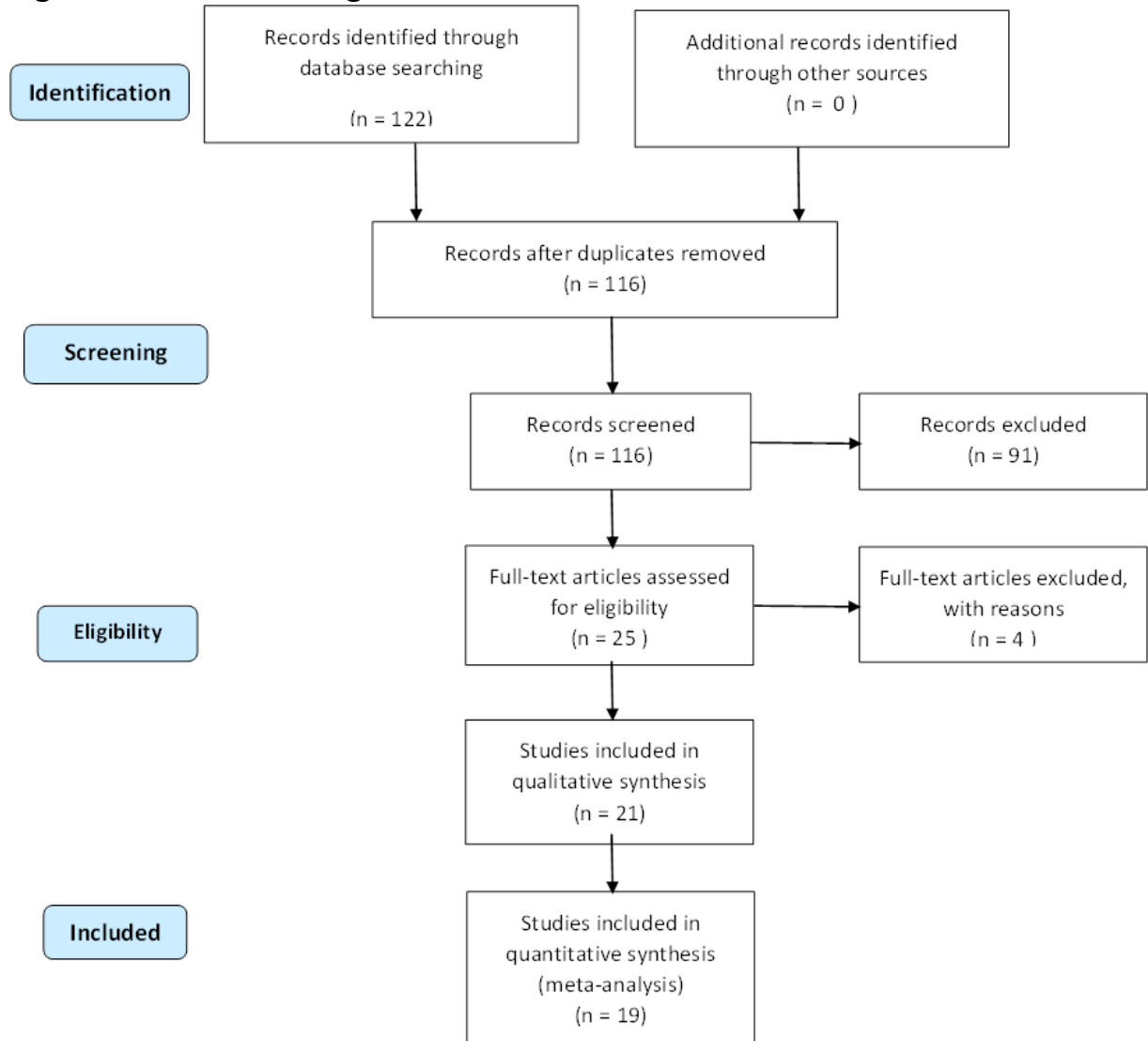
& Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med. 2009;6(7): e1000097

References

- 1 -Funke G, von Graevenintz A, Clarridge JE3rd, Bernard KA: Clinical microbiology of coryneform bacteria. Clin Microbiol Rev 10(1):125-59,1997.
- 2 - Porte L, Soto A, Andrighetti D, Dabanch J, Braun S, Saldivia A, et al: Catheter-associated bloodstream infection caused by *Leifsonia aquatica* in a haemodialysis patient: a case report. J Med Microbiol 61:868-73, 2012.
- 3 - Corona A, Castelli A, Ballone E, Rech Colombo RR, Ferraris S, Della Porta V, Raimondi F: A case of septic shock secondary to *Corynebacterium aquaticum* bacteremia occurring in an HIV-infected patient attending a promiscuous thermal SPA. Minerva Anesthesiol 74:213–215, 2008.
- 4 - Lau SK, Woo PC, Woo GK, et al: Catheter-related *Microbacterium* bacteremia identified by 16S rRNA gene sequencing. J Clin Microbiol 40(7):2681-2685,2002
- 5 - Moore C, Norton R: *Corynebacterium aquaticum* septicemia in a neutropenic patient. J Clin Pathol 48(10):971–972, 1995.
- 6 - Almuzara MN, De Mier C, Rodriguez CR et al: Evaluation of API Coryne System, version 2.0, for diphtheroid gram-positive rods identification with clinical relevance Rev Argent Microbiol 38(4):197-2001, 2006.

- 7 - Baio PV, Mota HF, Freitas AD, et al. Clonal multidrug-resistant *Corynebacterium striatum* within a nosocomial environment, Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 108(1):23-9, 2013.
- 8 - Sulpher J, Desjardins M, Lee BC. Central venous catheter-associated *Leifsonia aquatica* bacteremia in a hemodialysis-dependent patient. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis* 61:64–66,2008.
- 9 - Adderson EE, Boudreaux JW, Hayden RT: Infections caused by coryneform bacteria in Pediatric Oncology Patients. *Pediatr Infect Dis J.* 27(2):136-41,2008.
- 10 - Fischer RA, Peters G, Gehrman J, et al. *Corynebacterium aquaticum* septicemia with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Infect Dis J.* 13(9):836–837,1994.
- 11 - Darouiche RO, Dhir A, Miller AJ, et al. Vancomycin penetration into biofilm covering infected prostheses and effect on bacteria. *J infect Dis.* 170(3):720-723. 1994.

Table 1: *L. aquatic* case reports infections scientific production from 1975 to 2017
Figure 1. PRISMA Fluxogram. Selected included criteria studies



Author/year	Continent	Age/ Sex	Pathology	Signs and Symptoms	Site of Infection	Laboratory Relevance	Culture	Others Microorganisms	Antibiotic Sensibility	Technique	Outcome
Susanna K P Lau 2002	Asiatic	39/F	Chronic Myeloid Leukemia	Fever	CVC	Normal White Cell	Blood	No	Penicilin/ Vancomycin	API Coryne System	Catheter Removed/ Good Response
Lorena Porte 2012	South American	79/M	Kidney Disease	Hemodialysis	CVC	High Creative Protein	Blood	No	Pen G/ Cefotaxane/ Vancomycin	API Coryne System/ DNA Sequenced	Catheter removed
Jason C. Gardenier 2012	North American	50/ F	Hemodialysis	Peritonitis	Abdominal	Neutrophilia	Peritoneal	<i>S.aureus/ Haemophilus parainfluenzae /Gordonia spp.</i>	Amoxicilin Acid Clavulanic /Trimethoprim-sulfamethoxazole/ Vancomycin	Blood Agar Culture	Good Response
Lei Han 2013	Asiatic	60/M	No Comorbidid	Septic Shock /Yellowish Pigmentation	Ocular	Leucocytosis/High Creatine Protein	Blood	No	Meropenem/ Vancomycin/Linezolid	Api Coryne System/ DNA Sequenced	Good Response
Jeff Sulpher 2008	North American	58/M	Kidney Polycystuc/ Diabetis/ Heart Disease	Surgical Infection	CVC	No Significant	Blood	No	Vancomycin	API Coryne System	Change Catheter/ Good Response
Matei Weiner 1975	North American	85/ F	Diabetic Ketoacidosis	Septicemia	CVC	Ketoacidosis Diabetic	Blood	No	Ampicilin/ Cephalotin/ Erythromycin/Gentamicin/ Tetracycline	Blood Agar Culture	Good Response
A. J.J Morris 1986	Australia	33/F	Diabetic/Peritonitis	Renal Failure/CAPD	Abdominal	Leucocytosis	Dialysis Fluid	No	Vancomycin/ Co-trimoxazole/ Doxyclyne/ Piperaciclín	Stokes Method's	Tenchkoff Catheter Removed
David G Beckwith 1986	North American	4w/F	Natural New Born/ Meningitis	Vomiting / Irritability	Spinal Fluid	Leucocytosis	Blood/ Spinal Fluid	No	Ampicilin/ Cephalotin/ Penicilin/ Chloramphenicol/ Erythomicin/ Vancomycin	BACTEC/ CTA Sugar/ API 20S/ EBC +Card	Good Response

P Casella 1988	Europe	79/M	Angionephrosclerosis	Cloudy Peritoneal Effluent	Peritonitis	Normal Blood Cell Count	Peritoneal/Fluid	No	Vancomycin	Schedler Agar Plates	No CAPD Relapses/ Good Response
Craig Tendler 1989	North American	8d/M	Natural New Born	Vomiting /Diarrhea/ Irritability	Urinary	leucocytosis	Urine Sample	No	Vancomycin/cefazolin/ Cefuroxime/ Cefotaxime/ Ceftriaxone/ Gentamicin	BBL Microbiological System	Good Response
Fisher R A 1994	Europe	13/ M	Lymphoblastic Leukemia	Fever tonsilytis	No identified	Aplasia low Granulocytes/ elevated C Reative protein	Blood	No	Cefaclor/ Cefatazidime/ Vancomycin	Api Coryne System	Good Response
C Moore 1995	Australia	74/ F	Polycythaenia Rubra Vera	Anaemia /Fever	CVC	High Packed Cell Volume, Platelets and White cell Count	Blood	<i>S. aureus</i>	Penicilin	BACTEC NR860	Catheter Removed
P Larsson 1994	Europe	24/M	no comorbidit/ accidental	lymphangitis	Right Foot		Swab of Foot Fluid Lesion	No	Benzylpenicillin/ Rifampicin/ Tetracycline/ Cefotazidime/ Vancomycin	API Coryne System	Good Response
Teresa V Levitski-Heikkila 2005	North American	41/M	Peritoneal Dialysis	Drug Addicted	Abdominal	No Related	Peritoneal Fluid/ Cuff Catheter	No	No tested Used Empyric Antibiotics	No Related	Tenchkoff Removed /Death No Relation With Infection
Giovanni M Giammanco 2006	Europe	44/ M	Heart Transplantation	Rejection/ Pulmonary Disease	Pleural Effusion	Low CD4 and CD8	Bronch Alveolar Aspirated	No	Cefepime/ Ceftriaxone/ Cefuroxime/ Cephalotin /Imipenem/ Erythromicin/ Vancomycin	Vitek 2/API Coryne System/ DNA Sequence	Good Response
A Corona 2008	Europe	39/M	HIV	Renal Failure/ Septic	No Identified	Low CD4	Blood	No	Penicilin/ Ampicilin/	Bactec 9240/ API Coryne	Good Response

									Tetracycline/ Amikacin/ Vancomycin		
Kamau E 2018	North American	61/F	Sarcoidosis	Refractory hypertension and congestive heart failure	CVC	Normal blood exams	Catheter tip	<i>S. aureus, S. epidermidis, A. radioresistens</i>	Levofloxacin/ Vancomycin	Maldi ToF MS	Catheter Removed/ Good Response
Fujinaga S 2009	Asiatic	17 / M	bilateral Hypoplastic kidney	fever, abdominal pain, claudy peritoneal	Abdominal fluid	High white count and C reactive protein	Peritoneal fluid	no	Cefazolin/ vancomycin	Api Coryne System	removed/ Good response
Collins JF 1985	Australia	33/F	Diabetic	Diabetic nephropathy	abdominal	High white cell count	Tenckhoff catheter fluid	no	co-trimazole/ doxycixline/ vanomycin	Blood Agar Culture	Peritoneal catheter removed

M=Male; F= Female; w=weeks; d=days; DNA sequence =16SrRNA; CAPD=continuous ambulatory abdominal catheter peritoneal dialysis; CVC=Central Venous Catheter; S *Staphylococcus*; A. *Acinetobacter*

9.1.3 Artigo III – Complicações durante o uso de protocolo para osteossarcoma: principais infecções por Gram-positivos

Artigo em fase de submissão.

O acesso venoso é fundamental na oncologia pediátrica. Neste trabalho foram discriminados os tipos de acesso venoso central utilizados durante o tratamento de osteossarcoma (OS) infantil. No período de fevereiro de 2008 até dezembro de 2012, foram analisados os prontuários médicos de pacientes com osteossarcoma tratados pelo protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento de Osteossarcoma (GBTO) no Serviço de Pediatria do Instituto Nacional de Câncer no Rio de Janeiro / Brasil. Uma seleção específica do tipo de cateter para tratamento: cateter central de inserção periférica (PICC), e de longa permanência tipo Hickman e Port, com identificação da quantidade de cateter por paciente, e complicações correlacionadas. Foram ao todo 90 pacientes tratados com altas doses de quimioterápicos (Cisplatina, Doxirrubicina, Metotrexato, Dexrazoxane e Ciclofosfamida) além dos procedimentos de cirurgia e radioterapia. A idade variava entre 5 a 18 anos, com média de 10 anos; 56.6% dos pacientes pertenciam ao estadió IV e 43,4% dos pacientes tinham doença localizada sem metástase. PICC foram inseridos para o início imediato do tratamento oncológico, mas durante a evolução e pelas complicações associadas ao tratamento foi adotada a troca do tipo de cateter para Hickman ou Port ($X^2 = 23.5$; GL = 2, $p < 0.0001$) para finalização o tratamento. A observação no uso dos cateteres de Hickman e Port revelou como principais complicações: infecção (5/32), trombose (2/32) e obstrução (1/32). Nestes tipos de cateter foram confirmadas laboratorialmente duas hemoculturas positivas. Infecção foi a primeira causa de remoção dos PICCs ocorrendo em 45,4% (20/44), mas a confirmação por laboratório ocorreu em apenas seis pacientes. *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* foram os microrganismos identificados. A segunda causa de remoção dos PICCs foi a exteriorização (12/58), seguida pela fratura do cateter (8/58), obstrução do lúmen (3/58) e trombose (1/58). O uso de PICC neste protocolo teve uma elevada taxa de complicação influenciada por diversos fatores como situação econômica, alta dose de quimioterapia e atenção dos familiares aos cuidados com o cateter. Em nosso contexto e pelas análises devem ser priorizadas as indicações de cateter tipo Hickman e Port no tratamento oncológico pediátrico.

Palavras chaves: Câncer infantil. Osteossarcoma. Infecção. Acesso venoso central

9.2 Publicações em anais de congresso

R. Vianna de Carvalho, L. Maria Dias de Faria, C Alberto de Sousa Martins, R Hirata Junior, A Luiza de Mattos Guaraldi. Corynebacterium infections in central venous catheter in pediatric oncology. *Pediatric blood and Cancer*. 2013. V.60 issueS3:122. Article first published online:21SEP 2013.

R. Vianna de Carvalho, L. Maria Dias de Faria, C Alberto de Sousa Martins, R Hirata Junior, A Luiza de Mattos Guaraldi. Central venous catheter-related infections among pediatric oncology patients of the national cancer institute, Rio de Janeiro, Brazil. *Pediatric blood and Cancer*. 2013. V.60 issueS3:160. Article first published online:21SEP 2013.

R; Vianna, JTDSO Oliveira, S Coelho, MF Grabois, VDN Santos, EC Lopes, CSD Santos, RH Junior, ALDM Guaraldi, FF Lima, CAS Martins, FN Gutierrez. Subclavian Vein access to long term catheter placed in the arm: a new surgical strategy in pediatric oncology. 49th Congress of the international society of paediatric oncology (SIOP) Washington DC, USA October 12-15, 2017. SIOP abstracts P-025

RV Carvalho, SO Coelho, FN Gutierrez, AO Moura Jr, MM Garrido, MF Grabois, SE Ferman, CS Santos, R Hirata Jr, AL de Mattos-Guaraldi. Subclavian Vein access to long term catheter placed in the arm: a new surgical strategy in pediatric oncology
*Journal of vascular access*P060. Doi:10.1177/1129729818778929

10 DISCUSSÃO

10.1 Considerações gerais relativas ao delineamento do estudo

O câncer pediátrico corresponde a cerca de 5% das patologias que acometem a população infantil mundial³. Nos pacientes pediátricos, este acometimento pode estar intensificado com maior probabilidade de agressão pelo tratamento³.

Em nossa análise não houve diferença significativa entre as idades. Quanto às clínicas, houve uma maior concentração de pacientes onco-pediátricos do que hematológicos entre os períodos (resultado significativo a nível de 1%), em contraponto a literatura em que as leucemias e os linfomas não Hodgkin são as principais causas de neoplasia infantil¹⁸⁸. Existem no Rio de Janeiro outras unidades hospitalares responsáveis pelo tratamento hematológico. Em relação aos tumores sólidos somos uma dentre as três unidades no Rio de Janeiro que trata tumores sólidos, provavelmente, por esta situação a taxa elevada de casos de tumores sólidos infantis¹⁸⁹.

Estudos de Pizzo, David e Poplack³ correlacionam quadros infecciosos destes pacientes à gravidade e comprometimento do grau de neutropenia prolongada¹⁹⁰. Procedimentos cirúrgicos, radioterapia, quimioterapia, aliados à desnutrição, comprometem células associadas à imunidade e alteraram a permeabilidade de barreiras naturais imunes. Estados de imunocomprometimento podem favorecer o estabelecimento de infecções oportunistas causadas por microrganismos oriundos da microbiota anfibiótica do hospedeiro, ou do ambiente, de patógenos de circulação nosocomial. A intensidade do tratamento pode variar entre os grupos de doença hematológica e tumores sólidos e dentro destes grupos pelo grau de acometimento da doença e tempo de tratamento, classificadas dentro de um estadiamento oncológico para cada tipo de patologia.

Cateteres intravenosos centrais são universalmente aceitos como componentes essenciais no manejo de pacientes hospitalizados. As infecções por cateter venoso central estão associadas ao aumento da morbimortalidade e levam a excesso de hospitalização e custos. A avaliação de cuidados em pacientes com CVC está diretamente relacionada ao risco de infecção. A redução da infecção por 1000 cateter dia (IPCLS) de cada unidade hospitalar ajusta o tempo de exposição ao dispositivo. Como critério manter um percentil de menor de 25%, nesta mesma classificação percentis > de 90% não indicam uma condição de assistência precária, percentis

< 10% podem significar informações não completas.¹⁹¹ Todos esses parâmetros servem de alertas para a CCIH da Unidade Hospitalar.

Decorrente do número de infecções em dispositivos venosos em pacientes imunodeprimidos, e seguindo diversos autores, que preocupados participam de estudos no assunto e compilam informações para prevenção e controle dos quadros infecciosos, com o suporte de *guidelines* de organizações internacionais e nacionais foi elaborado de um estudo inicialmente retrospectivo e descritivo abrangendo as infecções na população pediátrica e seus dispositivos venosos com o objetivo de reconhecer as características clínico epidemiológicas, o perfil dos agentes, as características de técnicas cirúrgicas, de diagnóstico dos agentes e a evolução na susceptibilidade terapêutica^{14,192-194}.

Em decorrência dos resultados a análise dos dados obtidos, possibilitou a elaboração e ampliação dos objetivos do estudo, dos quadros de infecções por corinebactérias nesta mesma coorte (APÊNDICE C).

10.2 Importância das normatizações legislativas e padronização dos *guidelines*

O câncer é uma responsabilidade nacional com preocupação no tratamento a ser oferecido à população. Dentro deste estudo observamos os cuidados com o que envolve as normatizações terapêuticas envolvidas nas complicações do tratamento oncológico. As causas de internação variam em cada região do Brasil¹⁸⁶. Em toda a América do Sul as regulações e controle e prevenções se tornaram mais evidentes nas décadas de 70 e 80 com maior visibilidade dos quadros infecciosos. No Brasil, a partir de 1994 mais estudos passaram a ser realizados. Quando a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foi criada o controle e as responsabilidades relacionadas à infecção foram delineadas por meio de ações públicas e comunicação por manuais e *guidelines* com o objetivo de integrar informações em um país de dimensões continentais¹⁹⁵.

As medidas de prevenção das infecções, as orientações, padronização de nomenclaturas e definições de quadros infecciosos relacionadas à assistência de saúde (IRAS) passaram a ser discutidas. As implementações destas mudanças foram um desafio, porém dentro das orientações do Sistema Único de Saúde (SUS), com os cuidados e critérios que evoluíram neste período do estudo demonstrado no Quadro do Capítulo Histórico Legislativo a implementação

prática, todos os profissionais passaram a ser treinados considerando a sua responsabilidade na prevenção de infecções¹⁹⁶.

Neste trabalho fazemos a subdivisão de análise por períodos. No P1 as orientações vigentes entre 2002 e 2006¹⁹². E dentro deste critério de análise no P2, a partir de 2014 seguia os critérios de controle de infecção no *guideline* de 2011¹⁴. A evolução dos *guidelines* procura prevenir as complicações relacionadas com cateteres venosos. As infecções são as mais comuns e apresentam orientações pré-definidas. Como observado em nosso trabalho, a associação de infecção e perda do dispositivo foi significativa ao nível de 1% ($X^2=7.58(p=0.006)$) em relação a outros fatores de complicação. A segunda causa mais relatada de complicação são as trombozes que tem aumentado a incidência decorrente de fatores de suspeição e diagnóstico, porém, não há um *guideline* específico na prevenção de trombozes e vasoclusão¹⁹⁷. Outros estudos que interferem no manuseio de cateteres na prevenção de infecção são os cuidados com os curativos que desde o P2 chamam a atenção dos profissionais na disseminação de infecção. Não fizemos neste trabalho a associação de técnicas de curativos e quadros de infecção, alguns artigos referem a não significância em relação a este tópico¹⁹⁸.

10.3 Cateteres e técnicas cirúrgicas

Cateteres intravenosos centrais são universalmente aceitos como componentes essenciais no manejo de pacientes hospitalizados. As infecções por cateter venoso central estão associadas ao aumento da morbimortalidade e levam a excesso de hospitalização e custos. O risco de adquirir bacteremia relacionada ao cateter venoso central foi estimado entre 1 e 3% em pacientes com esses dispositivos¹⁹⁹.

Os fatores de risco considerados potenciais para a infecção relacionada ao cateter incluem doença subjacente, método de inserção do cateter, tipo de cânula, tipo de curativo utilizado, duração e finalidade do cateterismo. Estudos sugerem que os cateteres centrais precisam ser substituídos a cada 5 dias, porque a taxa de cultura positiva para cateteres centrais aumentou significativamente após essa duração do cateterismo, este estudo relaciona os cateteres temporários de material de poliuretano, com vida média baixa de utilização. Quanto aos cuidados podemos usar este raciocínio parcialmente quando abordamos os cateteres venosos de longa duração. Diversos Centros de tratamento oncológico pediátrico diferem nos cuidados de preservação destes dispositivos. Os fatores de risco potenciais foram associados de

forma independente a culturas positivas de cateteres centrais por análise multivariada para a infecção relacionada ao cateter associada a outros fatores, como local de inserção; recebimento de antimicrobiano²⁰⁰.

Em relação ao tipo de cateter TI ou SI, observamos que determinados centros estão elaborando protocolos de cuidados e atenção²⁰¹. Entre os períodos os SI apresentaram uma maior taxa de infecção de 60.4% em relação ao TI. Alguns trabalhos relatam um menor custo efetivo no uso de port²⁰². Outros trabalhos não relatam diferença entre o uso de Si ou TI²⁰³. Pelo presente resultado manteremos o uso de SI nos pacientes hematológicos de acordo com o Protocolo Institucional do INCA/RJ. A escolha do tipo de cateter deve priorizar o perfil do paciente²⁰⁴.

Durante todo o período de análise 2002 a 2018, os adventos de novas tecnológicas e diversas formas de procedimentos cirúrgicos implementados, tipo de cateter e a técnica cirúrgica em acordo como protocolo institucional e avaliação clínico-cirúrgica. Quanto ao procedimento técnico cirúrgico de inserção dos cateteres a veia de escolha estava relacionada à possibilidade de acesso venoso seguro. Resumidamente quando a colocação ocorria em veia umeral era utilizada a técnica de dissecação. Quando por acesso da veia subclávia a técnica de punção por Seldinger. Independente das complicações inerentes a um ou outro procedimento, ainda é difícil definir qual a técnica mais segura²⁰⁵. Muitos estudos em adultos com câncer correlacionam os quadros de infecção por agentes de pele, como os Gram-positivos principalmente *S. aureus* pós-procedimentos cirúrgicos. A técnica de punção proporciona menos exposição de tecido. O preparo cirúrgico para descolonização busca evitar a contaminação por bactérias incluindo o uso de medicamentos antibióticos, porém mais estudos precisam ser elaborados²⁰⁶. Estudos atuais e em acordo com novos protocolos determinam que quanto menos área de tecido é exposta e a inserção realizada em locais adequados, consideradas áreas verdes, há uma menor probabilidade de infecção (APÊNDICES D e E).

Entre os períodos dentro de protocolos os aprimoramentos técnicos de punção de veias de base (jugular e subclávia) foram implementadas e consideradas “padrão ouro de assistência” mais segura com o uso de ultrassom para a punção, diferentemente da técnica “às cegas” (pela anatomia), apenas com o uso de radioscopia e raio X²⁰⁷. Neste ponto, houve uma diferença significativa na técnica de punção ($X^2=4.43$ ($p=0.035$)) demonstrando uma preferência para a técnica de Seldinger. Está presente no P1 a ocorrência de uma elevação de frequência da técnica de dissecação por não ter ainda nesse período um Protocolo que permitam mais segurança na técnica de Seldinger. Independentemente do tipo de cateter, a seleção do tipo de cateter e a técnica estão relacionadas diretamente a equipe técnica, tecnologia e principalmente o paciente.

Estudos que relacionam a técnica de braço ou subclávia sempre referenciam a associação de risco de trombose à primeira técnica e complicação com pneumotórax na segunda, como referido anteriormente, porém não há significância de agravamento de quadros infecciosos em variedade à técnica²⁰⁸.

10.3.1 Manutenção do cateter

Os cuidados para a manutenção de permeabilidade e funcionalidade do cateter seguem as orientações da ANVISA: uso de salina 0.9% com preenchimento até 2ml por lúmen e/ou o uso de citrato para prevenção de infecção. Neste trabalho todos os pacientes fizeram uso de até 2 ml da solução de Heparina (5000 UI diluída em 500 ml de soro fisiológico 0.9%)²⁰⁹. Alguns estudos com uso de antibióticos intraluminal também têm sido elaborados, porém variam em acordo a *Coorte* em estudo e os resultados em comparação²¹⁰. Atualmente o próprio protocolo da ANVISA orienta o uso de Citrato; conforme alguns estudos e metanálises o uso desta solução tem obtido uma boa resposta no controle das infecções²¹¹. Em consenso, o protocolo regulamentar da ANVISA sugere opções de linhas de preservação de cateter a ser adaptado por cada CCIH no perfil dos seus pacientes.

10.4 **Evolução dos protocolos de CCIH**

Em acompanhamento a evolução dos cuidados de pacientes oncológicos as CCIH elaboraram manuais de cuidados e atenção para os quadros de infecção, com alerta a todo o grupo assistencial principalmente nos pacientes portadores de cateteres venosos para tratamento oncológico, no P1 (ANEXO B). Dentre os critérios de tratamento de episódios infecciosos em pacientes oncológicos uma orientação inicial preconizava a identificação dos pacientes que se apresentam neutropênicos e por isso com maior probabilidade de evoluir para quadros graves de infecção, sepses e até óbito. Dentre os critérios de gravidade a definição de instabilidade hemodinâmica compreende: com parâmetros de choque cardiogênico com hipoperfusão tecidual e comprometimento respiratório e alteração da pressão arterial e frequência cardíaca. Foram elaborados orientações e fluxogramas pertinentes à assistência deste perfil de pacientes.

Estes fluxogramas inicialmente pré-determinavam a conduta a ser estabelecida de imediato na suspeita de quadros infecciosos na maioria das vezes em quadros febris a esclarecer.

Neste período P1 era fundamental a avaliação dos pacientes com criteriosa identificação dos parâmetros de alteração clínica e em consonância com as normatizações da CCIH os protocolos preconizavam que na suspeita de processo infeccioso era importante ter ciência do tipo de cateter (curta duração e/ou longa permanência), coletar amostras de sangue pelo cateter e sangue de veia periférica e avaliar a indicação de retirada imediata do dispositivo venoso, com envio de ponta de cateter para cultura. Os antibióticos inicialmente preconizados eram os de amplo espectro para Gram-negativos como os beta lactâmicos (ceftazidima, os aminoglicosídeos e a vancomicina). Procedimentos e condutas de coletas de sangue e as retiradas de cateteres eram determinadas conforme a evolução dos pacientes e os resultados laboratoriais (APÊNDICE F). em alguns casos até a identificação do microrganismo cefalosporina de 4 geração (cefepime) e vancomicina na suspeita de infecção por MRSA eram iniciados.

Durante o catálogo dos protocolos de condutas que evoluíram no P2 foi possível identificar o acréscimo de informações de definições e aprimoramento da rotina de tratamento nos pacientes portadores de cateteres de longa permanência (ANEXO C). Houve uma preocupação de atualização dos *Guidelines* em decorrência dos novos agentes infecciosos em associação as conquistas tecnológicas, atualmente o foco desses diretrizes estão nos cuidados preventivos de infecção com atenção os materiais, higienização manipulação e curativos. Dentro destas orientações, a indicação de coleta dos materiais tudo dentro das boas práticas de prevenção (ANEXO D). Neste período P2 observamos um maior cuidado no critério de identificação do quadro clínico de gravidade, associado a patologia e tratamento oncológico. Houve uma maior atenção para a identificação do microrganismo com as coletas orientadas conforme o *Guideline* 2015, com o protocolo CBRSI, e cuidados do meio de transporte do material até o laboratório sabendo que nos pacientes pediátricos em muitos casos é difícil realizar todo o protocolo. Em relação ao início da terapêutica antibiótica pelo risco de presença de multirresistência bacteriano iniciado de imediato à vancomicina e/ou Linezolid (APÊNDICE G). Em curso as novas medidas de preservação de cateter em quadros infecciosos com uso de “antibiótico-lock” no lúmen dos cateteres com vancomicina e amicacina em determinado grupo de pacientes com clínica estável e sem critério de gravidade alto (ANEXO E).

10.4.1 Término de tratamento

O tempo de permanência do cateter está diretamente relacionado com o período de uso. A maioria dos trabalhos considera o tempo médio de permanência associado aos quadros de infecção, principalmente os cateteres de curta permanência. Em nosso estudo os cateteres de longa permanência o tempo de permanência de cateter foi significativo ao nível de 1 % sendo mais elevado no P2 identificando que as intervenções melhoraram o uso do dispositivo. A maioria dos estudos correlaciona a retirada cateter devido ao quadro infeccioso, variando entre 6 a 165 dias, com uma taxa de remoção de 20.4%²¹². Quando fazemos esta análise no P1 foram 198 casos, com média de 343.62, mediana de 301 e desvio padrão de 213.87. Quando avaliamos o P2 de 139 casos tivemos uma média de 492.73, uma mediana de 461 com desvio padrão de 246.87. Em comparação podemos observar que o tempo sem infecção em nossa análise foi satisfatória em ambos os períodos com possibilidade de aprimoramento na funcionalidade do cateter (Tabela 3, f. 71).

10.4.2 Infecção

10.4.2.1 Protocolo de coleta de amostras

Neste momento é importante ter a definição de infecção relacionada ao cateter (CRBSI) que depende de testes de laboratório e testes de culturas específicos, que deve ser analisada em conjunto com a clínica do paciente podendo neste ponto haver a preservação do cateter. Quando for infecção associada ao cateter (CLABSI) a clínica e os sintomas de bacteremia pode vir de um outro local, porém até a identificação correta o acesso venoso é responsável pelo quadro suspeito de infecção, e a conduta em resposta a boa evolução clínica e os resultados de exames^{4,212}.

Foi importante neste estudo a identificação do agente bacteriano pela hemocultura em comparação às outras formas de diagnóstico de infecção para o manejo clínico do paciente. Não houve diferença significativa entre os períodos em associação a coleta do sangue periférico e da ponta de cateter, porém observamos tanto no P1 quanto no P2 uma inversão de Gram-

positivo para Gram-negativo entre os períodos. Nosso resultado foi semelhante à literatura com presença estatisticamente maior da concentração de Gram-negativos no P1, que durante o período de análise observou-se uma mudança com maior presença de Gram-positivo *S. aureus*, analisadas nas Tabelas 7 e 8, f. 83 e 86. Quando avaliamos os resultados de exames de PCR, leucometria e plaquetas, não houve diferença significativa entre os períodos. Em análise ao resultado entre culturas e exames laboratoriais, as hemoculturas de cateter apresentam uma perda de cateter maior quando identificado o agente bacteriano do que a cultura de sangue periférico e da ponta de cateter²¹³.

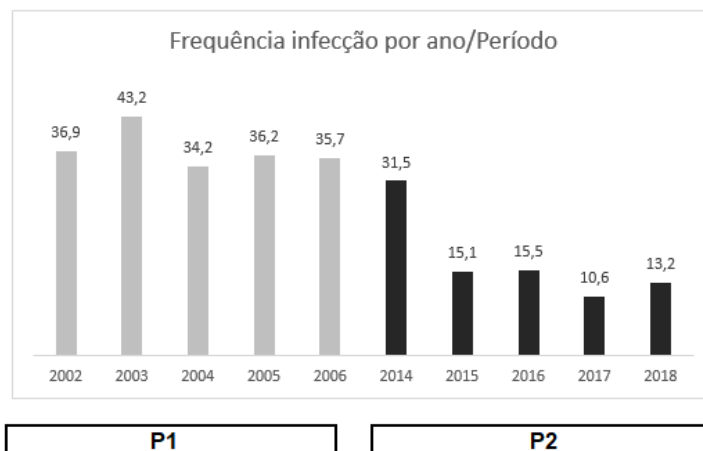
Quando avaliamos os casos de hemoculturas negativas da ponta de cateter e hemoculturas positivas houve uma diferença significativa quanto a ponta de cateter com maior concentração no P1 de casos não colhidos, com resultado inversamente proporcional ao esperado, decorrente de que no P1 ainda havia uma preocupação na coleta de material. Neste grupo o quadro de leucocitose foi o mais associado à retirada do cateter.

A efetividade do protocolo pode ser demonstrada pela permanência dos cateteres e pela identificação e redução dos quadros infecciosos. A taxa de retirada de cateter por infecção em alguns estudos pode variar entre 1.9 a 60.9%. Há uma divergência entre os estudos quanto à remoção dos cateteres, alguns estudos com coorte de pacientes hematológicos revelam taxas menores, em comparação com outros estudos demonstram uma taxa de 11.9%. Apresentamos uma redução de casos identificados na avaliação entre os períodos^{26,214,215}.

A aplicação do protocolo CLBSI é utilizada rotineiramente no controle das infecções com a coleta de sangue, pelo cateter e periférico, monitorização dos sintomas. E de conhecimento que este protocolo em é difícil de seguir pela própria dificuldade técnica e abordagem no paciente pediátrico. O risco de adquirir bacteremia relacionada ao cateter venoso central foi estimado entre 1% e 3% em pacientes com esses dispositivos²¹⁶.

O relato da taxa de infecção em pacientes adultos com câncer varia entre 0.02 a 3 por 1000 cateter dia²¹⁷. Em pacientes pediátricos a taxa varia entre 0.7 a 7.4 episódios por 1000 cateter dia, variando com diferentes tipos estudos. A nossa taxa de infecção em ambos os períodos foi menor ficando no P1 7.32 por 1000/cateter-dia e no P2 6.34 por 1000/cateter-dia²¹⁸, conforme o gráfico a seguir.

Gráfico 1 - Demonstrativo da redução de infecção entre os períodos e por ano



Fonte: O autor, 2020.

A avaliação clínica dentro dos critérios de Protocolo CBRSI aplicados para o diagnóstico e identificação dos microrganismos demonstra no P1 que 78% tiveram hemocultura positiva em relação a P2 com 90% das hemoculturas positivas diretamente do cateter de longa permanência demonstrando o aumento da sensibilidade com a instalação do novo protocolo. Em relação à coleta de sangue periférico, entre os casos de amostras identificados os microrganismos, tanto no P1 quanto no P2, em 35% dos procedimentos não seguiram a orientação de coleta de sangue periférico em suas investigações. Podemos inferir que este dado reforça a preocupação de seguir o protocolo com coleta do sangue periférico para confirmação do quadro infeccioso.

Dentre as infecções associadas, tivemos no P1 114 amostras positivas e confirmadas para infecções. Destes, 24 (21 %) tiveram infecção associada por outro microrganismo em seus resultados. No P2 dos 60 casos de amostras positivas, a ocorrência de infecção associada foi de 6 (10%).

10.4.2.2 Identificação microbiológica

Em nossa casuística não houve diferença significativa quando avaliamos a área de tratamento sendo tumores sólidos ou hematológicos em contraponto a alguns estudos que determinam uma diferença significativa nesta associação nos quadros de infecção²¹⁹.

Estudos identificam estafilococos coagulase negativos, *S. aureus* e *Candida sp.* como os agentes de maior prevalência nas infecções em pacientes imunocomprometidos^{48,49}.

O risco de adquirir bacteremia relacionada ao cateter foi estimado entre 1 e 3% em pacientes com cateteres venosos centrais. Várias revisões trataram desse problema nos últimos anos, informando que infecções associadas a cateteres revelam previsivelmente que 30 a 40% dos microrganismos isolados são estafilococos coagulase-negativos e 5 a 10% são *S. aureus*, isto é, microrganismos que fazem parte da microbiota da pele. Devido à maior patogenicidade de *S. aureus*, culturas positivas para esse microrganismo têm um valor preditivo mais alto²²⁰.

No P1 detectamos 235 casos de infecção, com falha na complementação de dados de 51 (21%) casos. Para análise final no P1 em 184 casos houve retirada de cateter por infecção, porém 49 (26.6%) destes casos foram relacionadas às infecções fúngicas (APÊNDICE B). Dos 135, não houve confirmação do agente bacteriano em 21 (15.5 %) das amostras. Dentre os 114 agentes identificados, 41 (36%) foram Gram-positivos e 73 (64%) foram Gram-negativos. Os *S. aureus* (14) corresponderam a 12,3% dos casos de infecção e 34,1 % do total de G+. Os *S. epidermidis* (3) corresponderam a 2,6 % do total dos casos de infecção e 4,1% dos casos de G+ (Tabela 7, f. 83 e Tabela 10, f. 97).

No P2 detectamos 106 casos de infecção com retirada de cateter sem falhas na obtenção de dados, dentre estes casos 25 (23.6%) foram relacionados a fungos. Dos 88 casos de infecção, não houve confirmação do agente bacteriano em 25 (28,4%) amostras. Dos 63 agentes identificados, 33 (52,4%) eram Gram-positivos e 30 (47,6%) eram Gram-negativos. *S. aureus* (21) corresponderam a 33,3% dos casos de infecção e *S. epidermidis* (8) corresponderam a 12,7 dos casos de infecção e a 26,7 dos casos de Gram-negativos (Tabela 8, f. 86 e Tabela 10, f. 97).

Foram 177 casos de infecção, onde foi possível identificar o agente bacteriano. Desta análise temos que 58.1 % dos casos Gram-negativos. *A.r baumannii* correspondeu a 19.4% dos casos de infecção, seguida pela *P. aeruginosa* e o *S. epidermidis*, respectivamente 11.6% e 10.6%. As outras espécies contribuíram com menos de 10% dos casos²²¹. Nos casos dos Gram-positivos, tivemos 41.8 % dos casos de infecção, porém com percentual maior de *S. aureus*, seguido por *C. amycolatum* com 12.1 %. No geral, os casos de infecção por Gram-positivos do gênero *Corynebacterium* foram 21.6 % abaixo dos casos de *S. aureus*, porém com diferencial acima de mais de 10% do total de infecção destes microrganismos²²².

Conforme descrito anteriormente relatamos as infecções por agentes Gram-negativos como *Acinetobacter* como mais prevalentes no P1. Adicionalmente, no P2 detectamos a elevação da prevalência das infecções por Gram-positivos especialmente das corinebacterioses,

que vem ao encontro do crescente reconhecimento deste grupo como agentes das infecções hospitalares deixando o histórico de serem considerados oportunistas ou contaminantes^{223,224}.

A prevalência de infecções por bactérias multirresistentes e formadoras de biofilme com constância dos casos de Gram-positivos e a importância dos casos de infecção por *Corinebactérias* reforçam a necessidade de estudos para melhor controle dos quadros infecciosos^{58, 95,155,225}.

10.5 *Corinebactérias* no período do estudo

A identificação de bactérias corineformes continua sendo um desafio para os laboratórios de diagnóstico de rotina, devido à grande variedade de espécies pertencentes a esse grupo, agravada pelo problema do isolamento infrequente de muitos desses organismos. Desde que Lehmann e Neumann^{112,132} propuseram em 1896 que bactérias morfológicamente semelhantes ao bacilo da difteria fossem incorporadas ao gênero *Corynebacterium*, a classificação das bactérias corineformes foi drasticamente alterada. Funke e Bernard¹³² publicaram diretrizes para identificar as bactérias corineformes, incluindo características fenotípicas simples, mas também recomendando investigações químico taxonômicas mais complexas e análises genéticas moleculares se as características fenotípicas não diferenciarem as espécies²²⁶. Em nossa experiência, os recursos morfológicos combinados com os perfis de antibiograma e o sistema API Coryne permitiram a identificação de *Corynebacterium*.

Em especial *C. amycolatum*, pode expressar plenamente suas propriedades patogênicas em pacientes imunocomprometidos. Segundo Sierra et al.²²⁷, *C. amycolatum* está fortemente associado aos pacientes imunossuprimidos além de poder apresentar multirresistência aos agentes antimicrobianos.

O padrão de sensibilidade aos antibióticos para *Corynebacterium sp.* varia de espécie para espécie laboratórios de microbiologia clínica ainda enfrentam dificuldades para a classificação taxonômica confiável das diversas espécies, além das classificações provisórias demonstrarem incoerência na identificação e nos padrões de sensibilidade aos antimicrobianos, especialmente quando são utilizadas as galerias de identificação/ determinação da sensibilidade aos antibióticos^{146,132,228}.

Nas últimas décadas, espécies de corinebactérias não diftélicas têm sido relacionadas com quadros de infecções invasivas graves como as bacteremias, complicações graves e

potencialmente fatais, especialmente em pacientes imunocomprometidos com câncer^{58,133,169,174,229,230}. Durante a pesquisa observamos alternância na identificação do gênero corinebactéria em nossa pesquisa²³¹ (Tabela 11, f. 99).

O estudo clínico-epidemiológico sobre pacientes com câncer, atendidos no INCA-HCI/RJ, revelou que a maioria das infecções causadas por bastonetes Gram-positivos teve como agentes etiológicos cepas pertencentes ao gênero *Corynebacterium*. A maioria desses pacientes era portadora de cateter venoso central e mais da metade das infecções foi relacionada à CVC-LP culminando com a remoção do dispositivo (Artigo I, f. 106). Nossos resultados corroboram com a literatura referida, especialmente na população estudada, onde a incidência de infecções pode ser até 12 vezes maior em pacientes portadores de cateteres tipo Hickman que em usuários de tipo port^{212,232-234}. Em relação aos biomateriais, mais da metade das infecções associadas aos cateteres envolveu cateteres de poliuretano, enquanto 21,9% foram associados a cateteres de silicone. As corinebactérias identificadas neste trabalho foram capazes de causar infecções sanguíneas graves, em pacientes onco-hematológicos com destaque para as espécies multirresistentes: *C. amycolatum*, *C. jeikeium* e *C. propinquum*.

Estudos anteriores de forma similar ao observado referem que o *C. amycolatum* como a espécie de corinebactéria de maior prevalência em infecções em pacientes oncológicos e indicam a evolução dos métodos e critérios de reconhecimento microbiológico e o desaparecimento virtual de *C. xerosis* e *C. minutissimum*, decorrente da reclassificação taxonômica de amostras, como principais causas para esta predominância^{25,58,133,235}.

Recentemente o número de relatos de infecções por *C. propinquum* vem crescendo e sua importância como agente infeccioso tem sido reconhecida por vários autores, muitos referem *C. propinquum* como um dos mais importantes agentes causais de endocardite infecciosa, especialmente em casos de imunocomprometimento e uso de próteses^{173,115,236-238}. *C. propinquum* apresenta as mesmas características clínicas e locais de comprometimento. De ambos é importante a identificação e reconhecimento deste tipo de infecção decorrente da multirresistência antibiótica dessa s espécies de corinebactérias não diftéricas em pacientes imunodeprimidos^{47,48,239}. Dentre os pacientes pediátricos, foram obtidos três isolamentos de *C. propinquum* coincidentemente apenas em portadores de tumores sólidos, todos fazendo uso de cateter de silicone. A manutenção dos cateteres foi possível após tratamento com antimicrobianos (vancomicina ou cefepime) para todos independentemente da ocorrência de neutropenia.

Diversos autores têm determinado padrões de sensibilidade para cepas de diferentes espécies de *Corynebacterium* relacionadas à bacteremias em pacientes oncológicos e portadores de cateteres²⁴⁰⁻²⁴².

Neste trabalho, apenas a sensibilidade à vancomicina ainda não sofreu alteração para as cepas de *Corynebacterium* isoladas. As bacteremias por *C. amycolatum* mostraram redução da sensibilidade para aminoglicosídeos, ciprofloxacina e eritromicina ao longo do tempo. As amostras de *C. jeikeium* isoladas foram resistentes a todas as outras opções testadas que não vancomicina e linezolida (Artigo I, f. 106). Apesar das diferenças quanto à sensibilidade a antimicrobianos, especialmente para espécies reconhecidas classicamente como multirresistentes, a sensibilidade *in vitro* à vancomicina e linezolida permanece um consenso. Entretanto, estudo realizado na Arábia Saudita, com estes mesmos microrganismos em amostras de líquido pleural demonstrou resistência a esse antimicrobiano²⁴³⁻²⁴⁵.

A epidemiologia das infecções, em pacientes neutropênicos tem sofrido mudanças nos últimos 40 anos. Segundo dados do *International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) a frequência de bactérias Gram-positivas em hemoculturas aumentou de 28% para 67% desde o EORTC I ao EORTC IX (17 anos de acompanhamento) em pacientes neutropênicos. As hemoculturas no INCA mostraram que os microrganismos Gram-positivos corresponderam a 50.3% dos isolados no período de cinco anos (2000-2004) e que após o intervalo de sete anos a prevalência aumentou para 52,9%^{58,245,246}.

Cerca de um terço dos pacientes com bacteremias diagnosticados nos períodos do estudo pertencia ao grupo etário abaixo de 16 anos, desta forma, elaboramos um estudo retrospectivo com interesse em reconhecer o perfil das infecções por corinebactérias no grupo pediátrico em uso de cateteres venosos. De forma similar ao observado no Artigo I (f. 106), nas bacteremias em pacientes oncológicos pediátricos e seus acessos venosos, houve predominância de tumores hematológicos e *C. amycolatum* foi a espécie com maior prevalência, seguido de *C. propinquum*. Adicionalmente, pudemos observar o aumento do número de infecções ao longo do tempo, que pareceu estar relacionado à intensificação de protocolos de quimioterapia (Artigo II, f. 112).

Infecções associados a quadros ortopédicos de artrites crônicas e de difícil manejo foram relatadas como sendo de difícil diagnóstico, tendo a identificação pelo método de MALDI-TOF se limitado ao gênero *Corynebacterium* (cepas *Corynebacterium sp.*). Neste trabalho, 3 cepas apresentaram o mesmo comportamento e sua identificação permanece sob investigação. Assim como relatado por Alibi et al.²⁴⁷, as cepas *Corynebacterium sp.* apresentam sensibilidade apenas

a vancomicina e linezolida. Nesses procedemos ao sequenciamento completo do genoma bacteriano (padrão ouro para o diagnóstico), porém, por se tratar de método muito dispendioso e que requer infraestrutura própria, além de profissionais com expertise e sistema de computadores para análise dos resultados, no período da pesquisa não foi possível a aplicação clínica dos resultados dessas análises.

Amostras de *C. pseudodiphtheriticum* estão presentes na cavidade oral, estão associadas a infecções oportunistas principalmente do trato respiratório ocasionando bronquites pneumonias e traqueítes necrotizantes²⁴⁸. Observado agravamento em pacientes com patologias crônicas pulmonares. Alguns relatos identificaram endocardites por ocasionadas por este patógeno^{249,250}.

Corynebacterium argentorantenses dificilmente é identificado em humanos, porém casos de tonsilites ou infecções de cavidade oral e ortopédicas de paciente pediátricos e imunodeprimidos têm se apresentado com desafio de tratamento^{49,251}. *C. afermentans* está fortemente associado à contaminação na maioria das revisões. Alguns relatos de comprometimento em endocardites²⁵²⁻²⁵⁴.

C. striatum é reconhecido como potencial agente infeccioso do trato respiratório^{25,120,255}. Surtos epidêmicos causados por cepas multirresistentes de *C. striatum* têm sido documentados em pacientes submetidos a períodos prolongados de hospitalização e expostos à terapia antimicrobiana, especialmente em unidades de terapia intensiva¹⁵². Recentemente foram relatados surtos em UTI em Hospital Universitário do Rio de Janeiro associados a amostras invasivas, multirresistentes a antibióticos e resistentes a desinfetantes usados na rotina de descontaminação de ambientes e instrumentais e materiais de procedimentos invasivos de assistência à saúde⁹⁵. É possível identificar uma resistência a determinados antimicrobianos como o Imipenem, fato já relatado em alguns estudos, sendo importante não subestimar o potencial de formação de biofilme²²⁵ *C. striatum* foi associado à infecção do cateter após aplicação local de amicacina (*amica-lock*) e preservação do cateter com aplicação local de vancomicina (*vanco-lock*)^{155,156}.

C. jeikeium foi o terceiro micro-organismo em prevalência nas infecções em pacientes pediátricos portadores de cateter; este acometeu dois adolescentes portadores de doença oncohematológica, CVC-LP tipo Hickman e neutropênicos. Dentre as infecções em pacientes pediátricos portadores de cateter tanto aquelas associadas à *C. jeikeium*, como a *C. propinquum* apresentaram boa resposta clínica, com sensibilidade ao uso da vancomicina, em acordo com os resultados do teste de sensibilidade antibiótica (Artigo II, f. 112). O resultado com

preservação dos cateteres indica a boa resposta clínica ao tratamento efetuado mesmo em pacientes neutropênicos, corroborando com os dados obtidos na literatura^{102,157,158,228}.

Identificamos apenas um caso de infecção por *C. urealyticum* (Artigo II, f. 112) interessante, esta ocorreu em um paciente com doença oncohematológica (4B) não neutropênico sem infecção no trato urinário. Esse é o primeiro relato de infecção por este agente em paciente oncológico pediátrico portador de cateter venoso. Poucos relatos identificam a infecção por *C. urealyticum* fora do trato urinário. *C. urealyticum* assim como o *C. minutissimum* pode ser identificado no sistema urinário de pacientes imunodeprimidos. *C. urealyticum* decorrente de sua capacidade de formação de biofilme, o controle da infecção ocorre apenas após a retirada do dispositivo urinário. *C. minutissimum* é parte integrante da flora da pele e tem sido identificado em alguns exames de urina²⁵⁶.

Esse agente já foi associado a quadros de endocardite e infecção de prótese articular em pacientes imunocomprometidos após transplantes e/ou procedimentos cirúrgicos intensos. Importante ressaltar que o uso de amicacina e vancomicina endovenosa permitiu a manutenção do cateter nesse perfil de paciente²⁵⁷⁻²⁶⁰.

L. aquatica (*Corynebacterium aquaticum*) foi identificada associada a *S. haemolyticus* em paciente refratário ao tratamento para tumor de Wilms, neutropênico em uso de CVC-LP em membro superior. O quadro clínico evoluiu com trombose séptica homolateral e o cateter foi removido, este paciente encontra-se em tratamento oncológico com controle ambulatorial (Artigo III, f. 124). Relatos de infecções por *L. aquatica* são incomuns e têm sido associadas a uso de cateteres de diálise e pacientes imunocomprometidos, especialmente, portadores de Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA)^{230,261-265}.

A avaliação das condutas de tratamento das infecções por corinebactérias relacionadas aos acessos venosos em pacientes oncológicos pediátricos revelou que as comorbidades elevaram o risco de perda do dispositivo venoso. Considerando os períodos estudados, observamos um aumento significativo na preservação dos dispositivos de longa permanência após o tratamento antimicrobiano orientado, que parece estar relacionado à escolha terapêutica mais adequada para o controle do agente infeccioso identificado (Artigos II e III, f. 112 e 124).

Segundo o *International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) a epidemiologia das infecções em pacientes neutropênicos sofreu mudanças nessas últimas décadas, a evolução dos critérios e métodos de identificação microbiológica e caracterização de cepas clínicas, incluindo a avaliação da susceptibilidade a novos antimicrobianos promoveram o aprimoramento dos protocolos e melhorias na assistência terapêutica aos pacientes oncológicos^{67,156,266,267}.

O aperfeiçoamento do material utilizado na confecção dos cateteres de longa permanência (silicone), a otimização das técnicas de inserção e a elaboração de protocolos de inserção de PICCs e cateteres de longa permanência, aliados ao diagnóstico e caracterização microbiológicos orientando o tratamento das infecções neste grupo oncológico proporcionaram melhor manuseio e possibilidade de controle das infecções²⁶⁸.

Considerando os períodos de estudo, as mudanças na abordagem e terapêutica do primeiro para o segundo período consistiram na intensificação dos protocolos de tratamento e reavaliação dos procedimentos de intervenções, refinamento do tratamento radioterápico aliado aos ajustes das doses e reconhecimento das complicações quimioterápicas. Essa tendência vem sendo observada por diversos autores como uma resposta às falhas terapêuticas, bem como tentativa de preservação do bem estar dos pacientes^{37,269-275}.

No artigo II (f. 112) foi possível observar um grupo específico de pacientes tratados dentro de um protocolo para tratamento de tumor sólido o Grupo Cooperativo Brasileiro para Tratamento de Osteossarcoma (GCBTO) para osteossarcoma infantil. Foram utilizados os critérios do CBRSI para identificação dos quadros de infecção. A integração da equipe multidisciplinar nos casos de infecção, desde a identificação dos casos clínicos, manuseio das amostras, identificação laboratorial e resultados bem como na proposta de tratamento, promoveu uma melhoria significativa na assistência aos pacientes e contribuiu para o sucesso terapêutico.

10.5.1 Evolução e aprimoramento da tecnologia diagnóstica das corinebactérias

A dificuldade de identificação, diversidade de espécies e disponibilidade de número limitado de provas bioquímicas convencionais para distinção específica de agentes Gram-positivos, especialmente para os corineformes, são fatores que representam grandes desafios aos laboratórios de análises clínicas. Houve um aumento na especificidade na identificação de corinebactérias e o reconhecimento destes microrganismos como importantes agentes associados a infecções em pacientes oncológicos pediátricos, especialmente em portadores de cateteres, uma vez que estes podem representar uma importante fonte de infecção, como foi abordado nos Artigos I e II (f. 106 e 112). Seguindo as diretrizes da ANVISA um fator contribuinte no diagnóstico destes microrganismos foi a interação entre os laboratórios

INCA/UERJ para a interpretação correta dos resultados em concordância as regras da nova legislação de identificação de agentes multirresistentes.

Desde o início do diagnóstico dos Gram-positivos pela bacterioscopia, aspectos macroscópicos da colônia em meio sólido, presença de pigmentos e hemólise em ágar sangue de carneiro são características fundamentais na identificação destes microrganismos. A identificação dos agentes infecciosos é fundamental, bem como a necessidade de um diagnóstico rápido, para o sucesso do tratamento do paciente. A rapidez e precisão deste resultado propiciam o direcionamento da terapia antibiótica. Os laboratórios de microbiologia vêm colaborando para o sucesso da terapia antimicrobiana desde o início deste estudo. No período compreendido entre P1 e P2 houve mudanças significativas de diagnóstico, com o desenvolvimento de sistemas de automação que aceleraram o diagnóstico. Avanços tecnológicos proporcionam maior acessibilidade de estratégias com redução de custos²⁷⁶.

Os sistemas automatizados ou semiautomatizados estão em uso nos laboratórios desde 1960, sendo parte fundamental na detecção microbiana e testes de susceptibilidade. São baseados em testes fenotípicos pela combinação de provas convencionais e enzimáticas presentes nos sistemas API^R e VITEK^R (BioMerieuxTM)²⁷⁷. Houve uma expansão e atualização do painel de diagnóstico microbiológico com a inserção do sistema semiautomatizado VITEK^R 2 na identificação dos agentes infecciosos em P2 promovendo maior precisão no diagnóstico microbiológico em relação a P1. Adicionalmente, a introdução da análise por espectrometria de massa (MALDI-TOF) para o diagnóstico das infecções por corineformes adicionou um importante benefício à P2 representado, não apenas pela precisão no diagnóstico no nível de espécie, mas pela rapidez na conclusão dos resultados, com benefício à terapia orientada, que pôde ser iniciada precocemente. Vale ressaltar que, com a parceria do Laboratório de Difteria e Corinebactérias e Importância Clínica (LDCIC/UERJ), métodos moleculares adicionais, como a PCR multiplex e o sequenciamento dos genes *16S* e *rpoB* foram incluídos no processo de identificação para conclusão do diagnóstico da espécie, sempre que necessário, uma vez que o MALDI-TOF possui limitações no diagnóstico das corinebactérias, apresentando baixo *score* na identificação de algumas amostras conforme descrito anteriormente^{247,278,279}.

10.5.2 Susceptibilidade das diversas espécies de corinebactérias

Cada grupo de microrganismos requer um meio de cultura específico no qual a suscetibilidade aos antibióticos pode ser testada de acordo com as diretrizes CLSI 2019¹⁸⁴. A identificação das corinebactérias permanece um desafio para os laboratórios de diagnóstico de rotina devido ao grande número de espécies pertencentes a este grupo. O uso de características morfológicas combinadas com perfis de antibiograma e às evoluções e aprimoramentos do sistema de Coryne API permitiram a identificação de espécies de *Corynebacterium*. Na literatura o isolado clínico cutâneo não toxigênico atualmente mostrou resistência à benzilpenicilina e gentamicina. Os dados enfatizaram que a resistência à penicilina tem sido cada vez mais relatada para patógenos difterias produtores de toxina diftérica e não-produtores de toxina diftérica. Portanto, o teste de susceptibilidade aos antimicrobianos para o bacilo da difteria deve ser implementado em laboratórios clínicos de rotina no Brasil. Nossos dados reforçam a importância de debater a necessidade de Programas de Monitoramento e Controle da Disseminação da Resistência Bacteriana aos Antimicrobianos, visto que, muitos microrganismos estão relacionados à saúde humana e animal e, por conseguinte impactantes à Saúde Pública²⁸⁰.

Nesta parte do estudo das corinebactérias, em acordo com a metodologia utilizada para avaliação dos perfis de resistência bacteriana e a relação à susceptibilidade aos antimicrobianos, testes estatísticos de significância foram utilizados os antibióticos padrão para cada tempo do período de estudo. Tivemos a identificação de casos de infecção associada em que a maioria eram do gênero Gram-positivo.

Usando o teste de Kruskal Wallis à vancomicina e Linezolida demonstrou *p* valor significativo, ou seja, existe diferença significativa entre os pacientes que não foram testados para aqueles que apresentaram sensibilidade, nas demais não é possível afirmar que haja diferença significativa (Tabela 15, f. 106).

A realização da terapia antimicrobiana orientada pelos resultados dos testes de susceptibilidade das cepas de corinebactérias permitiu a preservação dos cateteres para 13.3% dos pacientes, mostrando ser importante ferramenta nas infecções em portadores de cateteres de longa permanência. Nos casos de neutropenia febril o quanto rapidamente for iniciado o tratamento antibiótico mais precocidade de resposta. Com método terapêutico antibiótico a escolha empírica por cefalosporinas de 4 geração (Cefepime) e de carbapenêmicos (Meropenem) deve seguir um protocolo Institucional adequado a realidade de cada unidade hospitalar^{281,282}.

Estima-se que 60% das infecções bacterianas e 65% das infecções nosocomiais estejam associadas à formação de biofilme^{155,283}. A prevalência de cepas multirresistentes reafirma a

importância da elaboração de estratégias orientadas para a prevenção e controle das corinebacterioses durante o tratamento de pacientes oncológicos. *C. amycolatum*, *C. jeikeium* e o *C. striatum* apresentam melhores estudos clínicos de amostras. Quando houve a comparação do resultado de susceptibilidade e terapêutica com uso de Ciprofloxacina, Eritromicina ou Rifampicina os resultados não foram satisfatórios. A vancomicina em associação a outros antibióticos como os beta lactâmicos (penicilina, oxacilina, cefalotina) apresentaram resposta razoável^{118,225}.

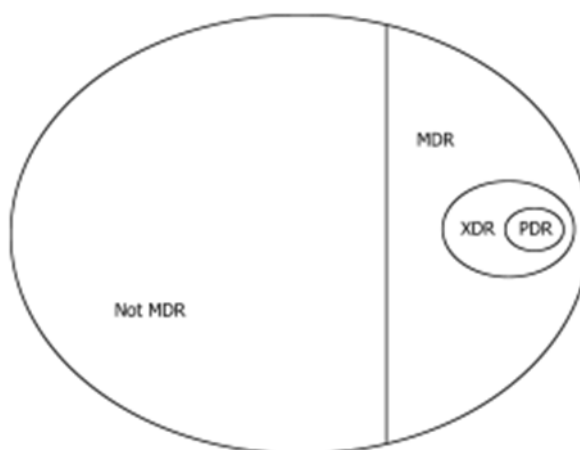
10.5.3 Análise da multirresistência

Dentro do período de estudo a multirresistência figurou entre as corinebactérias desde 2004 (06; 20,0%), tendo sido observada em diferentes espécies, incluindo *C. amycolatum* (03; 10,0%), *C. jeikeium* (02; 6,7%) e *C. propinquum* (01; 3,4%), tanto em infecções polimicrobianas (01; 16,7%) quanto infecções monomicrobianas (05; 83,3%), com maior prevalência nas infecções monomicrobianas ($P < 0,05$). Isto ocorreu nas espécies de corinebactérias de maior prevalência, e descritas na literatura como ocorreu com o *C. amycolatum* e *C. jeikeium* (Tabela 16, a seguir)^{284,285}.

Quando observamos o número de casos de corinebactérias nos últimos 5 anos do estudo, ou seja, no período correspondente ao P2 (03; 10,0%), houve uma redução na prevalência de corinebactérias em relação a P1(13; 43,3%), contudo considerando a resistência nos testes antibióticos conforme a classificação descrita, houve aumento da prevalência de cepas MDR/PDR de P1 (03; 23,0%) para P2 (01; 33,3%).

Com a mudança dos protocolos de intervenção e utilização da terapia *lock* com vancomicina, a manutenção dos cateteres foi possível em 04 casos com infecção por corinebactérias, sendo uma delas por agente MDR/PDR (*C. jeikeium*). Essa ocorrência foi possível uma vez que todas as cepas isoladas nesta investigação foram sensíveis à vancomicina e linezolida, mesmo aquelas classificadas como MDR/PDR. A Figura 1 relaciona a classificação resistência bacteriana aplicada neste estudo.

Figura 1 – Reprodução da esquematização da classificação de resistência bacteriana



Fonte: MAGIORAKOS et al.⁶²

Na Tabela 16 está demonstrada a ocorrência das corinebactérias por espécies por ano desde 2002 a 2018. Está representada a susceptibilidade antibiótica das espécies de corinebactérias aos diversos grupos de antibióticos, incluindo a linezolida e à vancomicina. A discriminação de cada espécie de corinebactérias e suas multirresistências – MDR e PDR - em todo o período, correlacionando a preservação do cateter com a espécie de corinebactéria e multirresistência.

Tabela 16 – Aspectos clínico-epidemiológicos e de multirresistência das infecções por corinebactérias

ASPECTO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO				ANTIBIÓTICOS							RESISTÊNCIA						
				Penicilinas			Cefalosporinas				Carbapenêmicos		linezolid	vancomicina	MDR (6)	PDR (6)	Cateter mantido
				penicilina	ampicilina	oxacilina	cefotriaxona	cefazolina	cefatazidima	cefepima	imipenem	meropenem					
Amostras (n=30)	ano	clínica	infecção associada														
<i>Corynebacterium amycolatum</i> n=15	2003	H															
	2003	P															
	2003	H	<i>Staphylococcus simulans</i>			R			R								
	2004	p	<i>Staphylococcus warerii</i>	R	R	R	R		R		R		X	X			
	2004	H	<i>Staphylococcus aureus</i>	R	R	R											
	2004	H				R											
	2004	H	<i>Staphylococcus aureus</i>	R	R												
	2004	P				R			R								
	2004	H				R			R								
	2008	P			R	R	R	R	R	R			X	X			
	2008	P							R								
	2010	P							R								
	2010	P				R											
	2013	P															
	2013	P			R			R		R			X	X			
<i>Corynebacterium propinquum</i> n=03	2013	P													SIM		
	2013	P															
	2014	P				R			R	R			X	X			
<i>Corynebacterium sp.</i> n=3	2013	P	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	R													
	2013	P															
	2017	P	<i>Staphylococcus aureus</i>														
<i>Corynebacterium jeikeium</i> n=2	2004	H		R	R		R	R	R	R			X	X			
	2013	H		R					R	R	R		X	X	SIM		
<i>Corynebacterium minutissimum</i>	2002	P	<i>Aerobacter sp</i>			R											
<i>Corynebacterium afermentans</i>	2003	H		R	R	R			R								
<i>Leifsonia aquatica</i>	2004	P															
<i>Corynebacterium pseudodiphthericum</i>	2009	P	<i>Ralstonia pickettii</i>			R											
<i>Corynebacterium argentoratense</i>	2013	P					R			R					SIM		
<i>Corynebacterium urealyticum</i>	2013	P													SIM		
<i>Corynebacterium striatum</i>	2016	P															

Legenda: número (n); hematologia (H); Pediatria (P); espécies (*sp.*); resistente a múltiplas drogas (MDR); resistente a todas as drogas (PDR).

Fonte: O autor, 2020.

CONCLUSÃO

Os relatos crescentes de infecções oportunistas e a falha dos tratamentos antimicrobianos têm demonstrado a necessidade de troca de informações entre unidades de atenção à saúde e a elaboração de melhores esquemas terapêuticos, visando a tomada de decisões rápidas e de fácil consulta pelos não especialistas com orientação pela Organização Pan Americana e da Organização Mundial de Saúde.

As ações preventivas de antibioticoterapia empírica são uma evolução e pode ser constatada com a análise estatística dos resultados apresentados entre os períodos (P1 e P2), como a redução de prevalência de microrganismos que apresentam resistência e podem estar associados a formação de biofilme como os do gênero corinefórmes. A redução das taxas de infecção é um desafio constante do tratamento oncológico com relevância da identificação diagnóstica e a diferenciação geográfica e sazonal deste patógeno, que mesmo com a redução de caso mantiveram um padrão de multirresistência aos antimicrobianos.

A vancomicina tem efetiva ação contra MRSA demonstrada por décadas e decorrente do aumento dos casos nas últimas décadas um acerto com linha de tratamento. Pelos avanços de identificação de susceptibilidade antibiótica, observamos o resultado de eficácia da vancomicina, e a partir de 2011 dentro do novo *guideline* proposto, a linezolida também demonstrou grande resposta. Porém, no controle de complicações do paciente oncológico, observamos a resistência de algumas espécies e determinados gêneros de bactérias. A pesquisa de novas drogas mais efetivas na prevenção e no tratamento de bactérias multirresistentes é importante. A prevalência de cepas multirresistentes reafirma a importância da elaboração de estratégias orientadas para a prevenção e controle das corinebacterioses durante o acompanhamento destes pacientes.

Estudos referem *C. amycolatum* como a espécie de corinebactéria de maior prevalência em infecções em pacientes oncológicos e indicam a evolução dos métodos e critérios de reconhecimento microbiológico. Apesar das diferenças quanto à sensibilidade a antimicrobianos, especialmente para espécies reconhecidas classicamente como multirresistentes, a sensibilidade *in vitro* à vancomicina e linezolida permanece um consenso. Em consequência aos resultados e análises deste estudo de infecção nos dispositivos venosos dos pacientes pediátricos no INCA, de destaque e contribuição à saúde pública observamos que:

- a) Há uma preocupação mundial para o controle dos quadros infecciosos com

a elaboração de normativas e Protocolos globalizados de condutas frente às infecções, que ainda é a maior causa de complicações com dispositivos venosos;

- b) Embora novas técnicas cirúrgicas possam contribuir com a redução da incidência de quadros infecciosos, nas condições deste trabalho, a mudança da técnica de implantação de cateteres não impactou de forma significativa as infecções relacionadas a cateteres em pacientes oncológicos pediátricos;
- c) A realização de intervenções, incluindo a aplicação do Protocolo CBRSI, promoveu a redução das infecções por patógenos Gram-negativos e a mudança dos perfis de infecção relacionada a cateteres, culminando com aumento do tempo de viabilidade de manutenção dos acessos venosos de longa permanência;
- d) A suspeição clínica de infecção por agentes bacterianos multirresistentes alerta para a necessidade de um diagnóstico microbiano laboratorial mais rápido, prático e preciso em pacientes oncológicos pediátricos;
- e) O diagnóstico microbiano no nível de espécie e a caracterização da infecção relacionada a cateteres, em pacientes oncológicos pediátricos, permitiram o incremento de sucesso terapêutico frente a patógenos multirresistentes e que agregam fatores de virulência, como a produção de biofilme em dispositivos médicos invasivos, especialmente através do uso da terapia orientada;
- f) A implantação de protocolos de exames laboratoriais e métodos diagnósticos complementares promoveu incremento da preservação dos cateteres, tendo sido fundamental para o manejo de complicações de cateteres venosos e para o controle e a redução da taxa de infecção por mil cateteres/dia;
- g) O gênero *Corynebacterium* foi o segundo mais prevalente entre os patógenos Gram-positivos e o terceiro do total de quadros infecciosos relacionados a cateteres em pacientes oncológicos pediátricos, reiterando a importância do diagnóstico e monitoramento dos microrganismos Gram-positivos após a intervenção e implantação de Protocolos de Prevenção e Controle de Infecções em Unidades de Assistência à Saúde, tendo em vista que os mesmos são delineados tendo por premissa a predominância de patógenos Gram-negativos nestes ambientes;
- h) Foi identificada a espécie *C. amycolatum* com maior incidência entre as espécies do gênero;

- i) A investigação da susceptibilidade a antimicrobianos nas infecções relacionadas a cateteres nas condições deste trabalho, reafirmou a vancomicina e a linezolida como principais antimicrobianos de escolha no tratamento das infecções relacionadas a cateteres por corinebactérias;
- j) Microrganismos que fazem parte da microbiota (*C. amycolatum*, *C. jeikeium*, por exemplo) e não reconhecidos como patógenos clássicos (*L. aquatica*, por exemplo), não devem deixar de ser considerados no diagnóstico microbiológico, especialmente nas infecções relacionadas a dispositivos médicos invasivos, sejam elas mono ou polimicrobianas, dada a fragilidade dos pacientes que podem se apresentar imunocomprometidos.

PROPOSIÇÃO DE ESTUDOS

Em sugestão a continuidade da linha de pesquisa e a elaboração de novos estudos, inspiramos os seguintes tópicos relacionados:

- a) Uso de cateteres impregnados com antibióticos;
- b) Manutenção com soro fisiológico versus citrato versus etanol;
- c) Material de cateter e curativos;
- d) Estudos de casos de trombose associadas a infecção;
- e) Estudos na prevenção de biofilme.

REFERÊNCIAS

1. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2018**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2017.
2. CAMARGO, B.; KURASHIMA, A. Pediatric Hematology oncology in Brazil. **Pediatr. Blood Cancer**, Hoboken, v. 55, p. 699-700, 2009.
3. PIZZO, P. A.; DAVID, G.; POPLACK, M. D. **Principles and practice of pediatric oncology**. 9. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2016.
4. MIEDEMA, K. G. et al. Bacteria causing bacteremia in pediatric cancer patients presenting with febrile neutropenia: species distribution and susceptibility patterns. **Support. Care Cancer**, Berlim, v. 21, n. 9, p. 2417-2426, 2013.
5. VAN DE WETERING, M. D.; VAN WOENSEL, J. B.; LAWRIE, T. A. Prophylactic antibiotics for preventing gram positive infections associated with long-term central venous catheters in oncology patients. **Cochrane Database Syst. Rev.**, Oxford, v. 11, CD003295, 2013.
6. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Portaria nº 29, de 13 de janeiro de 1998. Aprova o Regulamento Técnico referente a alimentos para fins especiais. **Diário Oficial [da] União**, Brasília, DF, 30 mar. 1998. Seção 1,
7. PADOVEZE, M. C.; FIGUEIREDO, R. M. O papel da atenção primária na prevenção de infecções relacionadas a assistência à saúde. **Rev. Esc. Enferm. USP**, São Paulo, v. 48, n. 6, p. 1137-1144, 2014.
8. BRASIL. Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial [da] União**, Brasília, DF, 20 set. 1990. Seção 1, p. 1.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 196, de 24 de junho de 1983. Dispõe sobre o controle e prevenção das infecções hospitalares. **Diário Oficial [da] União**, Brasília, DF, 28 jun. 1983. Seção 1.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2616, de 12 de maio de 1998. Dispõe sobre as novas diretrizes e normas para a prevenção e controle de infecções hospitalares. **Diário Oficial [da] União**, Brasília, DF, 13 maio 1998. Seção 1.
11. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Serviços de Saúde**. Controle de Infecção em Serviços de Saúde. Programa Nacional de Controle de Infecção Hospitalar. Disponível em:
<http://www.anvisa.gov.br/servicosauade/control/programa.htm>. Acesso em: 20 jul. 2020.

12. BRASIL. Lei nº 9782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] União**, Brasília, DF, 27 jan. 1999. Seção 1
13. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. ANVISA intensifica controle de infecção em serviços de saúde. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 38, n. 3, p. 475-478, 2004.
14. O'GRADY, N. P. et al. **Guideline for the prevention of intravascular catheter related infections**. Atlanta: CDC, 2019.
15. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Portaria nº 1218**, de agosto de 2012. Criação da CNCIRAS. 2012. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/272494/Portaria+de+cria%C3%A7%C3%A3o+da+CNCIRAS/5d9933bd-de5b-49f5-9bed-832d389389dd>. Acesso em: 20 jul. 2020.
16. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 14: avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e resistência microbiana do ano de 2015**. Rio de Janeiro, dez. 2016.
17. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Comissões de Controle de Infecção Hospitalar – CCIH**. Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/cadastrar/7-blog/28-comissoes-de-controle-de-infeccao-hospitalar-ccih>. Acesso em: 20 ag. 2020.
18. BARBER, M. Staphylococcal infection in hospitals. **Antibiot. Chemother.**, Basel, v. 8, p. 139-149, 1960.
19. HALEY, R. W.; HOOTON, T. M.; SCHOENFELDER, J. R. Effect of an infection surveillance and control program on the accuracy of retrospective chart review. **Am. J. Epidemiol.**, Baltimore, v. 111, n. 5, p. 543-545, 1980.
20. HUGHES, J. M. Study on the efficacy of nosocomial infection control (SENIC Project): results and implications for the future. **Chemotherapy**, Basel, v. 34, n. 6, p. 553-561, 1988.
21. EMORI, T. G.; CULVER, D. H.; HORAN, T. C. National nosocomial infections surveillance system (NNIS): description of surveillance methods. **Am. J. Infect. Control.**, St. Louis, v. 19, n. 1, p. 19-35, 1991.
22. KOLL, B. S.; BROWN, A. E. The changing epidemiology of infections at cancer hospitals. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 17, supl. 2, p. S322-328, 1993.
23. OSTEWALDER, B.; FREI, R.; GRATWOHL, A. Antibiotic-resistant Corynebacteria: a new problem of infection in immunosuppressed patients. **Schweiz. Med. Wochenschr.**, Basel, v. 116, n. 26, p. 880-884, 1986.

24. REZAEI BOOKANI, K. et al. *Corynebacterium jeikeium* endocarditis: a case report and comprehensive review of an underestimated infection. **IDCases**, [s.l.], v. 11, p. 26-30, nov. 2017.
25. CAMELLO, T. C. F. et al. *Nondiphtherial corynebacterium* species isolated from clinical specimens of patients in a university hospital, Rio de Janeiro, Brazil. **Braz. J. Microbiol.**, São Paulo, v. 34, n. 1, p. 39-44, 2003.
26. MUELLER, R. L.; SANBORN, T. A. The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty and related interventions. **Am. Heart J.**, St. Louis, v. 129, n. 1, p. 146-172, 1995.
27. DAROUCHE, R. O. et al. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous. **New Engl. J. Med.**, Boston, v. 340, n. 1, p. 1-8, 1999.
28. HANNA, H. et al. Long-term silicone central venous catheters impregnated with minocycline and rifampin decrease rates of catheter-related bloodstream infection in cancer patients: a prospective randomized clinical trial. **J. Clin. Oncol.**, New York, v. 22, n. 15, p. 3163-3171, 2004.
29. MARIÑO, C. H. V. et al. Cateter venoso central de longa permanência: escolha do local de inserção. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA, 8., 2002, Belo Horizonte. **Anais ...** Belo Horizonte, 2002.
30. GUTIERREZ, F. N. G. et al. 1246 of long-term catheter experience in oncology children patients. In: INTERNATIONAL CANCER CONTROL CONGRESS, 2., 2007, Rio de Janeiro. **Anais ...** Rio de Janeiro: INCA, 2007.
31. GUTIERREZ, F. N. G. et al. Evolution of factors involved in the long term central venous catheters breakeage in paediatric patients. In: ANNUAL CONFERENCE OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF PAEDIATRIC ONCOLOGY, 41., São Paulo. **Anais ...** São Paulo: SIOP, 2009.
32. ZERATI, A. E. et al. Cateteres venosos totalmente implantáveis: histórico, técnica de implante e complicações. **J. vasc. bras.**, Porto Alegre, v. 16, n. 2, p. 128-139, jun. 2017.
33. BRASS, P. et al. Ultrasound guidance versus anatomical landmarks for subclavian or femoral vein catheterization. **Cochrane Database Syst. Rev.**, Oxford, v. 1, p. CD011447, 2015.
34. LIU, Y. et al. Comparison between arm port and chest port for optimal vascular access port in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **Biomed Res. Int.**, [s.l.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2020/9082924>. Acesso em: 23 set. 2020.
35. MAKI, D. G.; BISNO, A. L. **Infections caused by intravascular devices used for infusion therapy**: pathogenesis, prevention and management of infections due to intravascular therapy. Washington: American Society for Microbiology, 1994.

36. COLEY, V. M. et al. Catheter-related bloodstream infection in adult haematology patients: catheter removal practice and outcome. **J. Hosp. Infect.**, London, v. 57, n. 4, p. 325-331, 2004.
37. CASTAGNOLA, E. et al. Correlation between “malfunction events” and catheter-related infections in cancer patients bearing tunneled indwelling central venous catheter: results of a prospective observational study. **Support. Care Cancer**, Berlin, v. 13, n. 9, p. 757-759, 2005.
38. ALLEN, R. C. et al. Risk determinants for catheter associated blood stream infections in children and young adults with cancer. **Pediatr. Blood Cancer**, Hoboken, v. 51, n. 1, p. 53-58, 2008.
39. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 3.432, de 12 de agosto de 1998. Estabelece critérios de classificação para as unidades de tratamento intensivo – UTI. **Diário Oficial [da] União**, Brasília, DF, 13 ago. 1998. Seção 1, p. 109.
40. VELASCO, E. et al. Risk factors for bloodstream infection at a cancer center. **Eur. J Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, Berlin, v. 17, n. 8, p. 587-590, 1998.
41. VELASCO, E. et al. Epidemiology of bloodstream infection at a cancer center. **São Paulo Med. J.**, São Paulo, v. 118, n. 5, p. 131-138, 2000.
42. SHAH, H. et al. Intravascular catheter-related bloodstream infection. **Neurohospitalist**, [s.l.], v. 3, n. 3, p. 144-151, 2013.
43. VELASCO, E. et al. Bloodstream infection surveillance in a cancer center: a prospective look at clinical microbiology aspects. **Clin. Microbiol. Infect.**, Oxford, v. 10, n. 6, p. 542-549, 2004.
44. SANTOS, N. Q. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. **Texto contexto - enferm.**, Florianópolis, v. 13, n. spe, p. 64-70, 2004.
45. PEREIRA, M. S. et al. A infecção hospitalar e suas implicações para o cuidar da enfermagem. **Texto contexto - enferm.**, Florianópolis, v. 14, n. 2, p. 250-257, jun. 2005.
46. MELLO, M. J.; ALBUQUERQUE, M. F.; LACERDA, H. R. Risk factors for healthcare-associated infection in pediatric intensive care units: a systematic review. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, supl. 3, p. S373-391, 2009.
47. BOUZA, E.; BURILLO, A.; MUNOZ, P. Catheter related infections: diagnosis and intravascular treatment. **Clin. Microbiol. Infect.**, Oxford, v. 8, n. 5, p. 265-274, 2002.
48. VESCIA, S. et al. Management of venous port systems in oncology: a review of current evidence. **Ann. Oncol.**, Dordrecht, v. 19, n. 1, p. 9-15, 2008.
49. ALFREDSDÓTTIR, I. H.; THORS V. S.; GUDNASON, T. Bacteremia in children with tumors or malignant diseases 1991-2000. **Laeknabladid**, Reykjavik, v. 94, n. 7-8, p. 531-539, 2008.

50. YACOBOVICH, J.; BEN-AMI, T.; ABDALLA, T. Patient and central venous catheter related risk factors for blood stream infections in children receiving chemotherapy. **Pediatr. Blood Cancer**, Hoboken, v. 62, n. 3, p. 471-476, 2015.
51. CRNICH, C. J.; MAKI, D. G. The promise of novel technology for the prevention of intravascular device-related bloodstream infection. I. Pathogenesis and short-term devices. **Clin. Infect. Dis.**, [s.l.], v. 34, n. 9, p. 1232-1242, 2002.
52. CHANG, L. et al. Evolution of infection complications of the implantable venous access system in a general oncologic population. **Am. J. Infect. Control**, New York, v. 31, n. 1, p. 34-39, 2003.
53. CHEE, L. et al. Gram-negative organisms predominate in Hickman line-related infections in non-neutropenic patients with hematological malignances. **J. Infect.**, London, v. 56, n. 4, p. 227-233, 2008.
54. VELASCO, E.; THULER, L. C.; MARTINS, C. A. Risk factors for infectious complications after abdominal surgery for malignant disease. **Am. J. Infect. Control.**, St. Louis, v. 24, n. 1, p. 1-6, 1996.
55. PIZZO, P. A. et al. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. **Am. J. Med.**, New York, v. 72, n. 1, p. 101-111, 1982.
56. VELASCO, E.; MARTINS, C. A.; TABAK, D. "*Bacillus subtilis*" infection in a patient submitted to a bone marrow transplantation. **Rev. Paul. Med.**, São Paulo, v. 110, n. 3, p. 116-117, 1992.
57. PITTET, D. et al. Identifying the hospitalized patient at risk for nosocomial bloodstream infection: a population-based study. **Proc. Assoc. Am. Physicians**, Cambridge, v. 109, n. 1, p. 58-67, 1997.
58. MARTINS, C. A. S. et al. Microbiological and host features associated with corynebacteriosis in cancer patients: a five-year study. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 104, n. 6, p. 905-913, 2009.
59. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Teste de sensibilidade aos antimicrobianos**. Módulo 5. 2008. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/boas_praticas/modulo5/sistemas3.htm. Acesso em: 12 jul. 2020.
60. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde**. Brasília, DF, 2017.
61. DADGOSTAR, P. Antimicrobial Resistance: implications and Costs. **Infect. Drug Resist.**, [s.l.], v. 12, p. 3903-3910, 2019.

62. MAGIORAKOS, A. P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, [s.l.], v. 18, n. 3, p. 268-281, 2012.
63. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multirresistentes**. Brasília, DF, 2013. (Nota técnica nº 01/2013).
64. DONLAN, R. M. Biofilm formation: a clinically relevant microbiological process. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 33, n. 8, p. 1387-1392, 2001.
65. RAO, R. S. et al. Correlation between biofilm production and multiple drug resistance in imipenem resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. **Indian J. Med. Microbiol.**, Mumbai, v. 26, n. 4, p. 333-337, 2008.
66. COSTERTON, J. W. The etiology and persistence of cryptic bacterial infections: a hypothesis. **Rev. Infect. Dis.**, Chicago, v. 6, supl. 3, p. S608-616, 1984.
67. RINKE, M. L. et al. Central line maintenance bundles and CLABSIs in ambulatory oncology patients. **Pediatrics**, Evanston, v. 132, n. 5, p. e1403-e1412, 2013.
68. PATHAK, R. et al. A vascular access and midlines program can decrease hospital-acquired central line-associated bloodstream infections and cost to a community-based hospital. **Ther. Clin. Risks Manag.**, Auckland, v. 14, p. 1453-1456, 2018.
69. MAH, T. F.; O'TOOLE, G. A. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. **Trends Microbiol.**, Cambridge, v. 9, n. 1, p. 34-39, 2001.
70. COSTERTON, J. W.; STEWART, P. S.; GREENBERG, E.P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. **Science**, Washington, v. 284, n. 5418, p. 1318-1322, 1999.
71. COSTERTON, J. W.; VEEH, R.; SHIRTLIFF, M. The application of biofilm science to the study of and control of chronic bacterial infections. **J. Clin. Invest.**, New York, v. 112, n. 10, p. 1446-1477, 2003.
72. O'TOOLE, G.; KAPLAN, H. B.; KOLTER, R. Biofilm formation as microbial development. **Ann. Rev. Microbiol.**, Palo Alto, v. 54, p. 49-79, 2000.
73. DONLAN, R. M.; COSTERTON, J. W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. **Clin. Microbiol. Rev.**, Washington, v. 15, n. 2, p. 167-193, 2002.
74. STOODLEY, P. et al. Biofilms as complex differentiated communities. **Ann. Rev. Microbiol.**, Palo Alto, v. 56, p. 187-209, 2002.
75. BONIFAIT, L.; GRIGNON, L.; GRENIER, D. Fibrinogen induces biofilm formation by *Streptococcus suis* and enhances its antibiotic resistance. **Appl. Environ. Microbiol.**, Washington, v. 74, n. 15, p. 4969-4972, 2008.

76. BECEIRO, A.; TOMÁS, M.; BOU, G. Antimicrobial resistance, and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world? **Clin. Microbiol. Rev.**, Washington, v. 26, n. 2, p. 185-230, 2013.
77. HOYLE, B.; COSTERTON, J. Bacterial resistance to antibiotics: the role of biofilms. **Progr. Drug Res.**, Basel, v. 37, p. 91-105, 1991.
78. FUX, C. A. et al. Survival strategies of infectious biofilms. **Trends Microbiol.**, Cambridge, v. 13, n. 1, p. 34-40, 2005.
79. CERI, H. et al. The MBEC Assay System: multiple equivalent biofilms for antibiotic and biocide susceptibility testing. **Methods Enzymol.**, New York, v. 337, p. 377-385, 2001.
80. MACK, D. et al. Association of biofilm production of *coagulase-negative staphylococci* with expression of a specific polysaccharide intercellular adhesin. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v. 174, n. 4, p. 881-884, 1996.
81. ROHDE, H. et al. Structure, function and contribution of polysaccharide intercellular adhesin (PIA) to *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation and pathogenesis of biomaterial-associated infections. **Eur. J. Cell Biol.**, Stuttgart, v. 89, n. 1, p. 103-111, 2010.
82. BEENKEN, K. E.; BLEVINS, J. S.; SMELTZER, M. S. Mutation of *sarA* in *Staphylococcus aureus* limits biofilm formation. **Infect. Immunol.**, [s.l.], v. 71, n. 7, p. 4206-4211, 2003.
83. FOSTER, T. J. The MSCRAMM Family of Cell-Wall-Anchored Surface Proteins of Gram-Positive Cocci. **Trends Microbiol.**, Cambridge, v. 27, n. 11, p. 927-941, 2019.
84. MAZMANIAN, S. K.; TON-THAT, H.; SCHNEEWIND, O. Sortase-catalysed anchoring of surface proteins to the cell wall of *Staphylococcus aureus*. **Mol. Microbiol.**, Oxford, v. 40, n. 5, p. 1049-1057, 2001.
85. ELASRI, M. O.; MILLER, R. V. Study of the response of a biofilm bacterial community to UV radiation. **Appl. Environ. Microbiol.**, Washington, v. 65, n. 5, p. 2025-2031, 1999.
86. SIMÕES M.; PEREIRA, M. O; VIEIRA, M. J. Monitoring the effects of biocide treatment of *Pseudomonas fluorescens* biofilms formed under different flow regimes. **Water Sci. Technol.**, Oxford, v. 47, n. 5, p. 217-223, 2003.
87. MOHAMED, J. A. et al. Influence of origin of isolates, especially endocarditis isolates, and various genes on biofilm formation by *Enterococcus faecalis*. **Infect. Immun.**, Washington, v. 72, n. 6, p. 3658-3663, 2004.
88. BECEIRO, A.; TOMÁS, M.; BOU, G. Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world? **Clin. Microbiol. Rev.**, Washington, v. 26, n. 2, p. 185-230, 2013.

89. O'TOOLE, G.; KAPLAN, H. B., KOLTER, R. Biofilm formation as microbial development. **Ann. Rev. Microbiol.**, Palo Alto, v. 54, p. 49-79, 2000.
90. STEWART, P. S.; COSTERTON, J. W. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. **Lancet**, London, v. 358, n. 9276, p. 135-138, 2001.
91. ZIMMERLI, W.; TRAMPUZ, A.; OCHSNER, P. E. Prosthetic-joint infections. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 351, n. 16, p. 1645-1654, 2004.
92. FUX, C. A.; COSTERTON, J. W.; STEWART, P. S, Stoodley P Survival strategies of infectious biofilms. **Trends Microbiol.**, Cambridge, v. 13, n. 1, p. 34-40, 2005.
93. SMITH, A. W. Biofilms and antibiotic therapy: is there a role for combating bacterial resistance by the use of novel drug delivery systems? **Adv. Drug Deliv. Rev.**, Amsterdam, v. 57, n. 10, p. 1539-1550, 2005.
94. NAGATA, T. et al. Effect of erythromycin on chronic respiratory infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* with biofilm formation in an experimental murine model. **Antimicrob. Agents Chemother.**, Washington, v. 48, n. 6, p. 2251-2259, 2004.
95. BAILO, P. V. et al. Clonal multidrug-resistant *Corynebacterium striatum* within a nosocomial environment, Rio de Janeiro, Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 108, n. 1, p. 23-29, 2013.
96. PEREIRA, P. M. et al. Staphylococcus haemolyticus disseminated among neonates with bacteremia in a neonatal intensive care unit in Rio de Janeiro, Brazil. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, New York, v. 78, n. 1, p. 85-92, 2014.
97. CHRISTENSEN, G. D. et al. Adherence of coagulase-negative staphylococci to plastic tissue culture plates: a quantitative model for the adherence of staphylococci to medical devices. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v. 22, n. 6, p. 996-1006, 1985.
98. MARRIE, T. J.; COSTERTON, J. W. Scanning and transmission electron microscopy of in situ bacterial colonization of intravenous and intraarterial catheters. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v. 19, n. 5, p. 687-693, 1984.
99. FRANSON, T. R. et al. Scanning electron microscopy of bacteria adherent to intravascular catheters. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v. 20, n. 3, p. 500-505, 1984.
100. CAVENDISH, J.; COLE, J. B.; OHL, C. A. Polymicrobial central venous catheter sepsis involving a multiantibiotic-resistant strain of *Corynebacterium minutissimum*. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 19, n. 1, p. 204-205, 1994.
101. ESTEBAN, J. ET AL. Microbiological characterization and clinical significance of *Corynebacterium amycolatum* strains. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, Berlin, v. 18, n. 7, p. 518-521, 1999.
102. WANG, C. C.; MATTSON, D.; WALD, A. *Corynebacterium jeikeium* bacteremia in bone marrow transplant patients with Hickman catheters. **Bone Marrow Transplant.**, Basingstoke, v. 27, n. 4, p. 445-449, 2001.

103. DOBLER, G.; BRAVENY, I. Highly resistant *Corynebacterium mcGinley* as cause of intravenous catheter-related infection. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, Berlin, v. 22, n. 1, p. 72-73, 2003.
104. SCHIFFL, H.; MÜCKE, C.; LANG S. M. Exit-site infections by *Non-diphtheria corynebacteria* in CAPD. **Perit. Dial. Int.**, Downsviow, v. 24, n. 5, p. 454-459, 2004.
105. DALAL, A.; LIKHI, R. *Corynebacterium minutissimum* bacteremia and meningitis: a case report and review of literature. **J. Infect.**, London, v. 56, n. 1, p. 77-79, 2008.
106. CAMELLO, T. C. F. et al. *Corynebacterium Pseudodiphtheriticum* isolated from relevant clinical sites of infection: a human pathogen overlooked in emerging countries. **Lett. Appl. Lett. Appl. Microbiol.**, [s.l.], v. 48, n. 4, p. 458-464, 2009.
107. LEE, H. W. et al. Capacity of multidrug-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* to form biofilm and adhere to epithelial cell surfaces. **Clin. Microbiol. Infect.**, Oxford, v. 14, n. 1, p. 49-54, 2008.
108. TEIXIDO, J. et al. The microbial pattern of the catheter exit-site infection in peritoneal dialysis: a *Nondiphtheria corynebacteria* emergence? **Nefrologia**, Madrid, v. 27, n. 3, p. 350-358, 2007.
109. OLSON, M. E. et al. Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics. **Can. J. Vet. Res.**, Ottawa, v. 66, n. 2, p. 86-92, 2002.
110. GOMES, D. L. et al. *Corynebacterium diphtheriae* as an emerging pathogen in nephrostomy catheter-related infection: evaluation of traits associated with bacterial virulence. **J. Medical Microbiol.**, Edinburgh, v. 58 (Pt 1), p. 1419-1427, 2009.
111. GOMES, D. L. et al. SubMICs of penicillin and erythromycin enhance biofilm formation and hydrophobicity of *Corynebacterium diphtheriae* strains. **J. Medical Microbiol.**, Edinburgh, v. 62, n. Pt 5, p. 754-760, 2013.
112. COLLINS, M.; CUMMINS, C. Genus *Corynebacterium*, Lehmann and Neumann 1896. In: SNEATH, P. H. A. et al. (Ed.). **Bergey's Manual of Systematic Bacteriology**. Baltimore: The Williams and Wilkins CO., 1986. v. 2. p. 1266-1276.
113. COLLINS, M. D.; BURTON, R. A.; JONES, D. *Corynebacterium amycolatum* sp. nov. a new mycolic acid-less *Corynebacterium species* from human skin. **FEMS Microbiol. Lett.**, Amsterdam, v. 49, n. 3, p. 349-352, 1988.
114. EUZÉBY, J. P. List of bacterial names with standing in nomenclature (LBSN). **Int. J. Syst. Bacteriol.**, Ames, v. 47, p. 590-592, 1997.
115. BERNARD, K. The genus *Corynebacterium* and other medically relevant coryneform-like bacteria. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v. 50, n. 10, p. 3152-3158, 2012.
116. JANDA, W. M. *Corynebacterium species* and the Coryneform Bacteria Part I: new and emerging species in the genus *Corynebacterium*. **Clin. Microbiol. Newsletter**, [s.l.], v. 20, n. 6, p. 41-52, 1998

117. DAVIS, L. S. Shape matching using relaxation techniques. **IEEE Transact. Pattern Anal. Mach. Intellig.**, [s.l.], v. 1, n. 1, p. 60-72, 1979.
118. KNOX, K. L.; HOLMES, A. H. Nosocomial endocarditis caused by *Corynebacterium amycolatum* and other *Nondiphtheriae corynebacteria*. **Emerg. Infect. Dis.**, Atlanta, v. 8, n. 1, p. 97-99, 2002.
119. BELMARES, J. et al. *Corynebacterium* endocarditis species-specific risk factors and outcomes. **BMC Infect. Dis.**, London, v. 7, p. 1-8, 2007.
120. RENOM, F. et al. Nosocomial outbreak of *Corynebacterium striatum* infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v. 45, n. 6, p. 2064-2067, 2007.
121. KONEMAN, E. W. et al. *Corynebacterium striatum*: an underappreciated community and nosocomial pathogen. **J. Infect.**, London, v. 50, n. 4, p. 338-343, 2005.
122. HOWE, R. A.; BROWN, N. M.; SPENCER, R. C. The new threats of Gram positive pathogens: re-emergence of things past. **J. Clin. Pathol.**, London, v. 49, n. 6, p. 444-449, 1996.
123. GONZALEZ-BARCA, E. et al. Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, Berlin, v. 15, p. 291-296, 1996.
124. ZINNER, S. H. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 29, n. 3, p. 490-494, 1999.
125. GAYNES, R. Health care-associated bloodstream infections: a change in thinking. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 137, n. 10, p. 850-851, 2002.
126. OTEO, J. et al. Significant bacteremias by *Corynebacterium amycolatum*: an emergent pathogen. **Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.**, Barcelona, v. 19, n. 3, p. 103-106, 2001.
127. RIZVI, M. et al. Emergence of coryneforms in osteomyelitis and orthopaedic surgical site infections. **Austr. Med. J.**, [s.l.], v. 4, n. 7, p. 412-417, 2011.
128. THULER, L. C. et al. An outbreak of bacillus species in a cancer hospital. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, New Jersey, v. 19, n. 11, p. 856-858, 1998.
129. TELANDER, B. et al. *Corynebacterium* group JK in a hematological ward: infections, colonization and environmental contamination. **Scand. J. Infect. Dis.**, Stockholm, v. 20, n. 1, p. 55-61, 1988.
130. BOLTIN, D. et al. *Corynebacterium striatum*: a classic pathogen eluding diagnosis. **Eur. J. Intern. Med.**, Amsterdam, v. 20, n. 3, p. 49-52, 2009.

131. ADDERSON, E. E.; BOUDREAUX, J. W.; HAYDEN, R. T. Infections caused by coryneform bacteria in pediatric oncology patients. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore, v. 27, n. 2, p. 136-141, 2008.
132. FUNKE, G.; BERNARD, K. A. Coryneform gram-positive rods. In: MURRAY, P. R. et al. **Manual of clinical microbiology**. 9. ed. Washington: ASM Press, 2007. p. 485-514
133. DE MIGUEL, I.; RODRÍGUEZ, E.; MARTÍN A. M. *Corynebacterium amycolatum*: sepsis in hematologic patients. **Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.**, Barcelona, v. 17, n. 7, p. 340-341, 1999.
134. BERNER, R. et al. Fatal sepsis caused by *Corynebacterium amycolatum* in a premature infant. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v. 35, n. 4, p. 1011-1012, 1997.
135. CLARKE, R. et al. Septic arthritis caused by *Corynebacterium amycolatum* following vascular graft sepsis. **J. Infect.**, London, v. 38, n. 2, p. 126-127, 1999.
136. VANEHOUTTE, M. et al. Cardioverter-lead electrode infection due to *Corynebacterium amycolatum*. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 27, n. 6, p. 1553-1554, 1998.
137. VON GRAEVENITZ, A. et al. Diversity of coryneforms found in infections following prosthetic joint insertion and open fractures. **Infection**, Munich, v. 26, n. 1, p. 36-38, 1998.
138. CHIU, Y. L. et al. Recurrent peritonitis caused by *Corynebacterium amycolatum* in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. **Clin. Nephrol.**, Deisenhofen, v. 63, n. 3, p. 241-242, 2005.
139. DANIELS, C.; SCHOORS, D.; VAN CAMP, G. Native valve endocarditis with aorta-to-left atrial fistula due to *Corynebacterium amycolatum*. **Eur. J. Echocardiogr.**, London, v. 4, n. 1, p. 68-70, 2003.
140. RUDRESH, S. M. et al. Non-Diphtheritic Corynebacteria: an emerging nosocomial pathogen in skin and soft tissue infection. **J. Clin. Diagn. Res.**, [s.l.], v. 9, n. 12, p. DC19-DC21, 2015.
141. ROZDZINSKI, E. et al. *Corynebacterium jeikeium* bacteremia at a tertiary care center. **Infection**, Munich, v. 19, n. 4, p. 201-204, 1991.
142. WONG, C. C.; MATTSON, D.; WALD, A. *Corynebacterium Jeikeium* bacteremia in bone marrow transplant patients with Hickman catheters. **Bone Marrow Transplant.**, Basingstoke, v. 27, n. 4, p. 445-449, 2001.
143. BOWSTEAD, T. T.; SANTIAGO, S. M. Pleuropulmonary infection due to *Corynebacterium striatum*. **Br. J. Dis. Chest**, London, v. 74, n. 2, p. 198-200, 1980.
144. MARTINEZ-MARTINEZ, L. et al. Phenotypic characteristics of 31 strains of *Corynebacterium striatum* isolated from clinical samples. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v. 33, n. 9, p. 2458-2461, 1995.

145. DALL, L.; BARNES, W. G.; HURFORD, D. Septicaemia in a granulocytopenic patient caused by *Corynebacterium striatum*. **Postgrad. Med. J.**, Oxford, v. 65, n. 762, p. 247-248, 1989.
146. TUMBARELLO, M. et al. *Corynebacterium striatum* bacteremia in a patient with AIDS. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 18, n. 6, p. 1007-1008, 1994.
147. WATKINS, D. A. et al. *Corynebacterium striatum*: a diphtheroid with pathogenic potential. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 17, n. 1, p. 21-25, 1993.
148. RUBINFELD, R. S. et al. Diphtheroids as ocular pathogens. **Am. J. Ophthalmol.**, New York, v. 108, n. 3, p. 251-254, 1989.
149. BHANDARI, S.; MEIGH, J. A.; SELLARS, L. CAPD peritonitis due to *Corynebacterium striatum*. **Perit. Dial. Int.**, Downsview, v. 15, n. 1, p. 88-89, 1995.
150. PEIRIS, V. et al. Isolation of *Corynebacterium striatum* from three hospital patients. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, Berlin, v. 13, n. 1, p. 36-38, 1994.
151. RUFANEL, D. W.; COHN, S. E. Native valve endocarditis due to *Corynebacterium striatum*: case report and review. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 19, n. 6, p. 1054-1061, 1994.
152. LEONARD, R. B. et al. Molecular evidence of person-to-person transmission of a pigmented strain of *Corynebacterium striatum* in intensive care units. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v. 32, n. 1, p. 164-169, 1994.
153. BRANDENBURG, A. H. et al. Patient-to-patient spread of a single strain of *Corynebacterium striatum* causing infections in a surgical intensive care unit. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v. 34, n. 9, p. 2089-2094, 1996.
154. OTSUKA, Y. et al. Emergence of multidrug-resistant *Corynebacterium striatum* as a nosocomial pathogen in long-term hospitalized patients with underlying diseases. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, New York, v. 54, n. 2, p. 109-114, 2006.
155. SOUZA, C. D. et al. Biofilm production by multiresistant *Corynebacterium striatum* associated with nosocomial outbreak. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 110, n. 2, p. 242-248, 2015.
156. WOLF, J. et al. No evidence of benefit from antibiotic lock therapy in pediatric oncology patients with central line-related bloodstream I infection: results of a retrospective matched cohort study and review of literature. **Pediatr. Blood Cancer**, Hoboken, v. 61, n. 10, p. 1811-1815, 2014.
157. GHIDE, S. et al. Catheter-related *Corynebacterium* bacteremia: should the catheter be removed and vancomycin administered? **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, Berlin, v. 29, n. 2, p. 153-156, 2010.

158. ORTIZ-PÉREZ, A. et al. High frequency of macrolide resistance mechanisms in clinical isolates of *Corynebacterium species*. **Microb. Drug Resist.**, Larchmont, v. 16, n. 4, p. 273-277, 2010.
159. LEBEAUX, D. et al. From in vitro to in vivo models of bacterial biofilm-related infections. **Pathogens**, Basel, v. 2, n. 2, p. 288-356, 2013.
160. WHITTAKER, C. J.; KLIER, C. M.; KOLENBRANDER, P. E. Mechanisms of adhesion by oral bacteria. **Ann. Rev. Microbiol.**, Palo Alto, v. 50, p. 513-552, 1996.
161. ARCIOLA, C. R. et al. Implant infection and infection resistant materials: a mini review. **Int. J. Artif. Organs**, Milano, v. 28, n. 11, p. 1119-1125, 2005.
162. SABBADINI, P. S. et al. Fibrinogen binds to nontoxigenic and toxigenic *Corynebacterium diphtheria* strains. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 105, n. 5, p. 706-711, 2010.
163. HIRATA JUNIOR, R. et al. Patterns of adherence to HEp-2 cells and actin polymerisation by toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* strains. **Microb. Pathog.**, London, v. 36, n. 3, p. 125-130, 2004.
164. PEIXOTO, R. S. et al. Invasion of endothelial cells and arthritogenic potential of endocarditis-associated *Corynebacterium diphtheriae*. **Microbiol.**, New York, v. 160 (Pt. 3), p. 537-546, 2014.
165. MACLOWRY, J. D. Clinical microbiology of bacteremia: an overview. **Am. J. Med.**, New York, v. 28, n. 75(1B), p. 2-6, 1983.
166. CIMOLAI, N.; ROGERS, P.; SEEAR, M. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* pneumonitis in a leukaemic child. **Thorax**, London, v. 47, n. 10, p. 838-839, 1992.
167. FOSI-MBANTENKHU, J.; ORETT, F. A. Predisposition to *Corynebacterium jeikeium* infection in acute lymphoblastic leukemia: a report of two cases in Trinidad. **Med. Pediatr. Oncol.**, New York, v. 22, n. 5, p. 350-354, 1994.
168. WOJAK, I.; GOSPODAREK, E. Analysis of microorganisms isolated from febrile neutropenic children with neoplastic disease. **Med. Dosw. I Mikrobiol.**, Varsóvia, v. 56, n. 4, p. 411-419, 2004.
169. ADDERSON, E. E.; BOUDREAUX, J. W.; HAYDEN, R. T. Infections caused by coryneform bacteria in pediatric oncology patients. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore, v. 27, n. 2, p. 136-141, 2008.
170. DINLEYICI, E. C. et al. Tigecycline treatment of multi-drug-resistant *Corynebacterium jeikeium* infection in a child with relapsing and refractory acute lymphoblastic leukemia. **Pediatr. Blood Cancer**, Hoboken, v. 55, n. 2, p. 349-351, 2010.

171. STERWALDER, B.; FREI, R.; GRATWOHL, A. Antibiotic-resistant *Corynebacteria*-a new problem of infection in immunosuppressed patients. **Schweiz. Med. Wochenschr.**, Basel, v. 116, n. 26, p. 880-884, 1986.
172. WOJEWODA, C. M. et al. Bloodstream infection caused by nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae* in an immunocompromised host in the United States. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v. 50, n. 6, p. 2170-2172, 2012.
173. KAWASAKI, Y. et al. *Corynebacterium propinquum* as the first cause of infective endocarditis in childhood. **J. Infect. Chemother.**, Tokyo, v. 20, n. 5, p. 317-319, 2014.
174. MATTOS-GUARALDI, A. L. et al. *Corynebacterium diphtheriae* threats in cancer patients. **Rev. Argent. Microbiol.**, Buenos Aires, v. 33, n. 2, p. 96-100, 2001.
175. RIEBEL, W. et al. *Corynebacterium JK*: a cause of nosocomial device-related infection. **Rev. Infect. Dis.**, Chicago, v. 8, n. 1, p. 42-49, 1986.
176. RUPP, M. E. et al. Central venous catheter-related *Corynebacterium minutissimum* bacteremia. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, New Jersey, v. 19, n. 10, p. 786-789, 1998.
177. SCHIFFL, H.; LANG, S. *Non-diphtheria corynebacteria* and CAPD infections. **Nephrol. Dial. Transplant.**, Oxford, v. 24, n. 12, p. 3896-3897, 2009.
178. FU-LUN, C. et al. *Corynebacterium striatum* bacteremia associated with central venous catheter infection. **J. Microbiol. Immunol. Infect.**, Hong Kong, v. 45, n. 3, p. 255-258, 2012.
179. VELASCO, E. et al. Comparative study of clinical characteristics of neutropenic and non-neutropenic adult cancer patients with bloodstream infections. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, Berlin, v. 25, n. 1, p. 1-7, 2006.
180. PENACK, O. et al. Bloodstream infections in neutropenic patients: early detection of pathogens and directed antimicrobial therapy due to surveillance blood cultures. **Ann. Oncol.**, Dordrecht, v. 18, n. 11, p. 1870-1874, 2007.
181. GUDIOL, C.; AGUADO, J. M.; CARRATALÀ, J. Bloodstream infections in patients with solid tumors. **Virulence**, [s.l.], v. 7, n. 3, p. 298-308, 2016.
182. SCHECHNER, V. et al. Epidemiological interpretation of studies examining the effect of antibiotic usage on resistance. **Clin. Microbiol. Rev.**, Washington, v. 26, n. 2, p. 289-307, 2013.
183. GILBERT, D. N. et al. **The Sanford guide to antimicrobial therapy**. 36. ed. Hyde Park: Antimicrobial Therapy Inc., 2006.
184. KIEHLBAUCH, J. A. et al. Use of the National Committee for Clinical Laboratory Standards guidelines for disk diffusion susceptibility testing in New York state laboratories. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v. 38, n. 9, p. 3341-3348, 2000.

185. MILLER, O.; GONÇALVES, R. **Laboratório para o clínico**. 8. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1995.
186. KELLOG, J. A.; MANZELLA, J. P.; BANKERT, D. A. Frequency of low-level bacteremia in children from birth to fifteen years of age. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v. 38, n. 6, p. 2181-2185, 2000.
187. FORMIGA, L. C. New possibilities for the laboratory diagnosis of diphtheria. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, Ribeirão Preto, v. 18, n. 3, p. 401-402, 1995.
188. JONASSON, E., MATUSCHECK, E. KAHLMETER G. The EUCAST rapid disc diffusion method for antimicrobial susceptibility testing directly from positive blood culture bottles. **J Antimicrob Chemother.** v. 4, n.75, p. 968-978 2020
189. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Protocolo de Diagnóstico Precoce do Câncer Pediátrico**. Brasília, DF, 2017. 29 p. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//protocolo-de-diagnostico-precoce-do-cancer-pediatico.pdf>. Acesso em: 20 out. 2020.
190. WISPLINGHOFF, H. et al. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 36, p. 1103–1110, 2003.
191. AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. **Taxa de densidade de incidência de infecção de corrente sanguínea associada a cateter venoso central**. nov. 2012. v. 1, p. 1-3. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/images/stories/prestadores/E-SEG-02.pdf>. Acesso em: 23 set. 2020.
192. PITTET, D.; WENZEL, R. P. Nosocomial bloodstream infections: secular trends in rates, mortality and contribution total hospital death. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 155, p. 1177-1184, 1995.
193. JANE, D. et al. 2007 Guideline for isolation Precautions: preventing transmission of Infectious agents in health care settings. **Am. J. Infect. Control.**, St. Louis, v. 35, n. 10, p. S65-S164, 2007.
194. WORLD HEALTH ORGANIZATION, REGIONAL OFFICE FOR SOUTH-EAST ASIA. **Guidelines on prevention and control of hospital associated infections**. WHO Regional Office for South-East Asia, 2002. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/205187>. Acesso em: 10 out. 2020.
195. NOGUEIRA JUNIOR, C. et al. Characterization of epidemiological surveillance systems for healthcare-associated infections (HAI) in the world and challenges for Brazil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 1, p. 11,20, jan. 2014.
196. PADOVEZE, M. C.; FIGUEIREDO, R. M. The role of primary care in the prevention and control of healthcare associated infections. **Rev. Esc. Enferm. USP.**, São Paulo, v. 48, n. 6, p. 1137-1144, dez. 2014.

197. JAFFRAY, J.; BAUMAN, M.; MASSICOTTE, P. The Impact of Central Venous Catheters on Pediatric Venous Thromboembolism. **Front Pediatr.**, Lausanne, v. 5, n. 5, 2017. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2017.00005/full>. Acesso em: 23 ago. 2020.
198. GAVIN, N. C. et al. Frequency of dressing changes for central venous access devices on catheter-related infections. **Cochrane Database Syst. Rev.**, Oxford, v. 2, 2016. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009213.pub2/full>. Acesso em: 23 ago. 2020.
199. AL MOHAJER, M.; DAROUICHE, R. O. Sepsis syndrome, bloodstream infections, and device-related infections. **Med. Clin. North America**, Philadelphia, v. 96, n. 6, p. 1203-1223, 2012.
200. RICHET, H. et al. Prospective multicenter study of vascular catheter related complications and risk factors for positive centralcatheter cultures in intensive care unit patients. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v. 28, n. 11, p. 2520-2525, 1990.
201. WU, O. et al. Hickman catheter and implantable port devices for the delivery of chemotherapy: a phase II randomized controlled trial and economic evaluation. **Br. J. Cancer**, London, v. 114, n. 9, p. 979-985, 2016.
202. NG, F. et al. A comparison of Hickman line- and Port-a-Cath-associated complications in patients with solid tumors undergoing chemotherapy. **Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)**, [s.l.], v. 19, n. 7, p. 551-556, 2007.
203. MUELLER, B. U. et al. A prospective randomized trial comparing the infectious and noninfectious complications of an externalized catheter versus a subcutaneously implanted device in cancer patients. **J. Clin. Oncol.**, New York, v. 10, n. 12, p. 1943-1948, 1992.
204. LIM, M. Y. et al. Comparison of complication rates of Hickman(®) catheters versus peripherally inserted central catheters in patients with acute myeloid leukemia undergoing induction chemotherapy. **Leuk. Lymphoma**, Chur, v. 54, n. 6, p. 1263-1267, 2013
205. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e resistência microbiana do ano de 2015**. Brasília, DF, 2016. (Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde, 14).
206. ROLSTON, K. V.; NESHER, L.; TARRAND, J. T. Current microbiology of surgical site infections in patients with cancer: a retrospective review. **Infect. Dis. Ther.**, [s.l.], v. 3, n. 2, p. 245-256, 2014.
207. DIETRICH, C. F. et al. Ultrasound-guided central vascular interventions, comments on the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology guidelines on interventional ultrasound. **J. Thorac. Dis.**, Tokyo, v. 8, n. 9, p. E851-E868, 2016.

208. LI, G. et al. Arm port vs chest port: a systematic review and meta-analysis. **Cancer Man. Res.**, [s.l.], v. 11, p. 6099-6112, 2019.
209. WEIJMER, M. C. et al. Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter-locking solution in hemodialysis patients. **J. Am. Soc. Nephrol.**, Baltimore, v. 16, n. 9, p. 2769-2777, 2005.
210. HENRICKSON, K. J. et al. Prevention of central venous catheter-related infections and thrombotic events in immunocompromised children by the use of vancomycin/ciprofloxacin/heparin flush solution: a randomized, multicenter, double-blind trial. **J. Clin. Oncol.**, New York, v. 18, n. 6, p. 1269-1278, 2000.
211. SUN, Y.; WAN, G.; LIANG, L. Taurolidine lock solution for catheter-related bloodstream infections in pediatric patients: a meta-analysis. **PLoS One**, San Francisco, v. 15, n. 4, p. e0231110, 2015.
212. CELEBI, S. et al. Catheter-associated bloodstream infections in pediatric hematology-oncology patients. **Pediatr. Hematol. Oncol.**, London, v. 30, n. 3, p. 187-194, 2013.
213. BUNDY, D. G. et al. Preventing CLABSIs among pediatric hematology/oncology inpatients: national collaborative results. **Pediatrics**, Evanston, v. 134, n. 6, p. e1678-e1685, 2014.
214. ADLER, A. et al. Catheter-associated bloodstream infections in pediatric hematology oncology patients: factors associated with catheter removal and recurrence. **J. Pediatr. Hematol. Oncol.**, New York, v. 28, n. 1, p. 23-28, 2006.
215. CHEN, S. H. et al. Catheter-related bloodstream infection with removal of catheter in pediatric oncology patients: a 10-year experience in Taiwan. **Int. J. Clin. Oncol.**, Tokyo, v. 17, n. 2, p. 124-130, 2012.
216. DANIEL P. L.; SCHRENZEL, J. Intravenous Catheter-Related Infections Diagnosis, Risk Factors and Management. **Clin. Drug Investig.**, Auckland, p. 36-43, 1995.
217. ZAKHOUR, R.; CHAFTARI, A. M.; RAAD, I. I. Catheter-related infections in patients with haematological malignancies: novel preventive and therapeutic strategies. **Lancet Infect. Dis.**, New York, v. 16, n. 11, p. e241-e250, 2016.
218. RINKE, L. M. et al. Implementation of a central line maintenance care bundle in hospitalized pediatric oncology patients. **Pediatrics**, Evanston, v. 130, n. 4, p. e996-e1004, 2012.
219. GARRIDO, M. M. et al. Comparison of epidemiological, clinical and microbiological characteristics of bloodstream infection in children with solid tumors and haematological malignancies. **Epidemiol. Infect.**, Cambridge, v. 147, e298, 2019.
220. RAAD, I. I.; BODEY, G. P. Infectious complications of indwelling vascular catheters. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 15, n. 2, p. 197-208, 1992.

221. TRECARI, E. M.; TUMBARELLO, M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. **Curr. Opin. Infect. Dis.**, London, v. 27, n. 2, p. 200-210, 2014.
222. KARA, Ö. et al. Epidemiology and emerging resistance in bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. **Infect. Dis.**, London, v. 47, n. 10, p. 686-693, 2015.
223. PERDIKOURI, E. I. A. et al. Infections Due to Multidrug-Resistant Bacteria in Oncological Patients: Insights from a Five-Year Epidemiological and Clinical Analysis. **Microorganisms**, [s.l.], v. 7, n. 9, p. 277, 2019.
224. GUSTINETTI, G.; MIKULSKA, M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: a practical update. **Virulence**, [s.l.], v. 7, n. 3, p. 280-297, 2016.
225. RAMOS, J. N. et al. Bloodstream and catheter-related infections due to different clones of multidrug-resistant and biofilm producer *Corynebacterium striatum*. **BMC Infect. Dis.**, London, v. 19, n. 1, p. 672, 2019.
226. LIPSKY, B. A. et al. Infections caused by *Non-diphtheriae corynebacteria*. **Rev. Infect. Dis., Chicago**, v. 4, n. 6, p. 1220-1235, 1982.
227. SIERRA, J. M. et al. Relationship between mutations in the gyr A gene and quinolone resistance in clinical isolates of *Corynebacterium striatum* and *Corynebacterium amycolatum*. **Antimicrob. Agents Chemother.**, Washington, v. 49, n. 5, p. 1714-1719, 2005.
228. GÓMEZ-GARCÉS, J. L.; ALOS, J. I.; TAMAYO, J. In vitro activity of linezolid and 12 other antimicrobials against coryneform bacteria. **Int. J. Antimicrob. Agents**, Amsterdam, v. 29, n. 6, p. 688-692, 2007.
229. YOUNG, V. M. et al. The emergence of coryneform bacteria as a cause of nosocomial infections in compromised hosts. **Am. J. Med.**, New York, v. 70, n. 3, p. 646-650, 1981.
230. MOORE, C.; NORTON, R. *Corynebacterium aquaticum* septicemia in a neutropenic patient. **J. Clin. Pathol.**, London, v. 48, n. 10, p. 971-972, 1995.
231. CALDEIRA, S. M. et al. Weather parameters and nosocomial bloodstream infection: a case-referent study. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 49, p. 19, 2015.
232. GROEGER, J. S. et al. Infectious morbidity associated with long-term use of venous access devices in patients with cancer. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 119, n. 12, p. 1168-1174, 1993.
233. TSAI, H. C. et al. Central venous catheter-associated bloodstream infections in pediatric hematology-oncology patients and effectiveness of antimicrobial lock therapy. **J. Microbiol. Immunol. Infect.**, Hong Kong, v. 48, n. 6, p. 639-646, 2015.

234. CHEN, X. X. et al. Investigation of the case numbers of catheter-related bloodstream infection overestimated by the central line-associated bloodstream infection surveillance definition. **J. Microbiol. Immunol. Infect.**, Hong Kong, v. 48, n. 6, p. 625-631, 2015.
235. ZINKERNAGEL, A. S.; VON GRAEVENITZ, A.; FUNKE, G. Heterogeneity within *Corynebacterium minutissimum* strains is explained by misidentified *Corynebacterium amycolatum* strains. **Am. J. Clin. Pathol.**, Baltimore, v. 106, n. 3, p. 378-383, 1996.
236. DÍEZ-AGUILAR, M. et al. *Non-diphtheriae Corynebacterium species*: an emerging respiratory pathogen. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, Berlin, v. 32, n. 6, p. 769-772, 2013.
237. PRATS-SÁNCHEZ, I.; SOLER-SEMPERE, M. J.; SÁNCHEZ-HELLÍN, V. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation by *Corynebacterium propinquum*. **Arch. Bronconeumol.**, Barcelona, v. 51, n. 3, p. 154-155, 2015.
238. SUWANTARAT, N. et al. Practical Utility and Accuracy of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry for Identification of *Corynebacterium species* and Other Medically Relevant Coryneform-Like Bacteria. **Am. J. Clin. Pathol.**, Baltimore, v. 145, n. 1, p. 22-28, 2016.
239. MALKOÇOĞLU, G. et al. *Corynebacterium propinquum* bronchopneumonia in a child with ataxia telangiectasia. **Turk. J. Pediatr.**, Ankara, n. 5, p. 558-561, 2016.
240. FUNKE, G.; PÜNTER, V.; VON GRAEVENITZ, A. Antimicrobial susceptibility patterns of some recently established coryneform bacteria. **Antimicrob. Agents Chemother.**, Washington, v. 40, n. 12, p. 2874-2878, 1996.
241. BALCI, I.; EKŞİ, F.; BAYRAM, A. Coryneform bacteria isolated from blood cultures and their antibiotic susceptibilities. **J. Int. Med. Res.**, Northampton, v. 30, n. 4, p. 422-427, 2002.
242. ROLSTON, K. V. et al. Spectrum of gram-positive bacteremia and in vitro activities of daptomycin, linezolid and vancomycin against organisms isolated from cancer patients. **Int. J. Antimicrob. Agents**, Amsterdam, v. 41, n. 6, p. 516-520, 2013.
243. BABAY, H. A. Pleural effusion due to *Corynebacterium propinquum* in a patient with squamous cell carcinoma. **Ann. Saudi Med.**, Riyadh, v. 21, n. 5-6, p. 337-339, 2001.
244. BABAY, H. A.; KAMBAL, A. M. Isolation of coryneform bacteria from blood cultures of patients at a University Hospital in Saudi Arabia. **Saudi Med. J.**, Riyadh, v. 25, n. 8, p. 1073-1079, 2004.
245. KLASTERSKY, J. Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. **J. Antimicrob. Chemother.**, London, v. 41, suppl. D, p. 13-24, 1998.
246. KLASTERSKY, J.; AOUN, M. Opportunistic infections in patients with cancer. **Ann. Oncol.**, Dordrecht, v. 15, suppl. 4, p. 329-335, 2004.

247. ALIBI, S. et al. Identification of clinically relevant *Corynebacterium* strains by Api Coryne, MALDI-TOF-mass spectrometry and molecular approaches. **Pathol. Biol., Paris**, v. 63, n. 4-5, p. 153-157, 2015.
248. CHINER, E. et al. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* pneumonia in an immunocompetent patient. **Monaldi Arch. Chest Dis.**, [s.l.], v. 54, n. 4, p. 325-327, 1999.
249. BURKPVISKI, A. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*: Putative Probiotic, opportunistic infector, emerging pathogen. **Virulence**, [s.l.], v. 6, n. 7, p. 673-674, 2015.
250. MORRIS, A.; GUILD, I. Endocarditis due to *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*: five case reports, review, and antibiotic susceptibilities of nine strains. **Rev. Infect. Dis.**, Chicago, v. 13, n. 5, p. 887-892, 1991.
251. FERNÁNDEZ-NATAL, I. et al. Phenotypic, molecular characterization, antimicrobial susceptibility and draft genome sequence of *Corynebacterium argentoratense* strains isolated from clinical samples. **New Microbes New Infect.**, [s.l.], v. 10, p. 116-121, 2016.
252. RASMUSSEN, M.; MOHLIN, A. W.; NILSON, B. From contamination to infective endocarditis-a population-based retrospective study of *Corynebacterium* isolated from blood cultures. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, Berlin, v. 39, n. 1, p. 113-119, 2020.
253. DRAGOMIRESCU, C. C. et al. Antimicrobial Susceptibility Testing for *Corynebacterium Species* Isolated from Clinical Samples in Romania. **Antibiotics**, Basel, v. 9, n. 1, p. 31, 2020.
254. MINKIN, R.; SHAPIRO, J. M. *Corynebacterium afermentans* lung abscess and empyema in a patient with human immunodeficiency virus infection. **Southern Med. J.**, Birmingham, v. 97, n. 4, p. 395-397, 2004.
255. SUPERTI, S. V. et al. *Corynebacterium striatum* infecting a malignant cutaneous lesion the emergence of an opportunistic pathogen. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, São Paulo, v. 51, n. 2, p. 115-116, 2009.
256. ESHWARA, V. K. et al. *Corynebacterium minutissimum* infecting pseudomeningocele: a rare case. **J. Microbiol. Immunol. Infect.**, Hong Kong, v. 47, n. 2, p. 149-151, 2014.
257. PITCHER, D. et al. Classification of coryneform bacteria associated with human urinary tract infection (group D2) as *Corynebacterium urealyticum* sp. nov. **Int. J. Syst. Bacteriol.**, Ames, v. 42, n. 1, p. 178-181, 1992.
258. SORIANO, F. et al. In vitro activity of ciprofloxacin, moxifloxacin, vancomycin and erythromycin against planktonic and biofilm forms of *Corynebacterium urealyticum*. **J. Antimicrob. Chemother.**, London, v. 63, n. 2, p. 353-356, 2009.

259. FAMULARO, G. et al. A case report and literature review of *Corynebacterium urealyticum* infection acquired in the hospital. **Intern. Emerg. Med.**, Roma, v. 3, n. 3, p. 293-295, 2008.
260. CAZANAVE, C. et al. Corynebacterium prosthetic joint infection. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v. 50, n. 5, p. 1518-1523, 2012.
261. FISCHER, R. A. et al. *Corynebacterium aquaticum* septicemia with acute lymphoblastic leukemia. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore, v. 13, n. 9, p. 836-837, 1994.
262. VASSEUR, E.; BROU, V.; COCHETON, J. J. Septicemia due to *Corynebacterium aquaticum* in an HIV-seropositive patient with an implantable chamber catheter. **Presse Med.**, Paris, v. 27, n. 29, p. 1476-1477, 1998.
263. CORONA, A. et al. A case of septic shock secondary to *Corynebacterium aquaticum* bacteremia occurring in an HIV-infected patient attending a promiscuous thermal SPA. **Minerva Anestesiol.**, Torino, v. 74, n. 5, p. 213-215, 2008.
264. SULPHER, J.; DESJARDINS, M.; LEE, B. C. Central venous catheter-associated *Leifsonia aquatica* bacteremia in a hemodialysis-dependent patient. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, New York, v. 61, n. 1, p. 64-66, 2008.
265. PORTE, L. et al. Catheter-associated bloodstream infection caused by *Leifsonia aquatica* in a haemodialysis patient: a case report. **J. Medical Microbiol.**, Edinburgh, v. 61, Pt 6, p. 868-873, 2012.
266. MERMEL, L. A. et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 49, n. 1, p. 1-45, 2009.
267. SANTOLAYA, M. E. et al. Diagnosis of bacteremia in febrile neutropenic episodes in children with cancer: microbiologic and molecular approach. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore, v. 30, n. 11, p. 957-961, 2011.
268. BARON, E. J. Implications of new technology for infectious diseases practice. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 43, n. 10, p. 1318-1323, 2006.
269. HADJILASKARI, P. et al. Long-term experiences with central venous catheters in pediatric oncology. **Monatsschr Kinderheilkd**, [s.l.], v. 138, n. 1, p. 26-30, 1990.
270. ALBANESE, C. T.; WIENER, E. S. Venous access in pediatric oncology patients. **Semin. Surg. Oncol.**, New York, v. 9, n. 6, p. 467-477, 1993.
271. DE BACKER, A. et al. Totally implantable central venous access devices in pediatric oncology--our experience in 46 patients. **Eur. J. Pediatr. Surg.**, Stuttgart, v. 3, n. 2, p. 101-106, 1993.
272. BUCKI, B. et al. Venous access ports in children treated for hematopoietic malignancies. **Pediatr. Hematol. Oncol.**, London, v. 25, n. 8, p. 751-755, 2008.

273. BUCKI, B. et al. Application of long term subcutaneously implanted access into the central veins system of "PORT" type in the Clinic of Pediatrics, Pediatric Hematology and Oncology in Zabrze-15-year own observations. **Wiadomosci Lekarskie**, [s.l.], v. 62, n. 2, p. 93-98, 2009.
274. HOODA, B. et al. Implantable port devices are catheters of choice for administration of chemotherapy in pediatric oncology patients-a clinical experience in Pakistan. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, New York, v. 1138, p. 43-46, 2008.
275. GAPANY, C. et al. Frequent accesses to totally implanted vascular ports in pediatric oncology patients are associated with higher infection rates. **J. Vasc. Access**, Milano, v. 12, n. 3, p. 207-210, 2011.
276. PERANTONI, L. M.; QUEIROZ-FERNANDES, G. M. Evolução das técnicas diagnósticas em microbiologia clínica. **Saluvista**, [s.l.], v. 38, n. 2, p. 529-542, 2019.
277. QUIROGA, C. Las tecnologías ómicas: situación actual y desafíos futuros. **Rev. Argent. Microbiol.**, Buenos Aires, v. 48, n. 4, p. 265-266, 2016.
278. BARBERIS, C. et al. Comparison of the Bruker MALDI-TOF mass spectrometry system and conventional phenotypic methods for identification of Gram-positive rods. **PLoS One**, San Francisco, v. 9, n. 9, e106303, 2014.
279. BERNARD, K. A. et al. Increase in detection of *Corynebacterium diphtheriae* in Canada: 2006-2019. **Can. Commun. Dis. Rep.**, Ottawa, v. 45, n. 11, p. 296-301, Nov. 2019.
280. RAMOS, J. N. **Caracterização de estirpes sugestivas de corinebactérias isoladas de sítios intravenosos**. 2014. 114f. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária) – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.
281. KLEMENCIC, S.; PERKINS, J. Diagnosis and Management of Oncologic Emergencies. **West. J. Emerg. Med.**, [s.l.], v. 20, n. 2, p. 316-322, 2019.
282. PAUL, M. et al. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. **Cochrane Database Syst. Rev.**, Oxford, v. 2013, n. 6, p. CD003038, 2013.
283. JAMAL, M. et al. Biofilm and associated infections. **J. Chin. Med. Assoc.**, Taipei, v. 81, n. 1, p. 7-11, 2018.
284. MOORE PARDO, S. M. et al. Disseminated *Corynebacterium jeikeium* infection in cancer patients. **Cureus**, [s.l.], v. 12, n. 6, p. e8764, 2020.
285. POOJARY, I. et al. *Corynebacterium species* causing breast abscesses among patients attending a tertiary care hospital in Chennai. **Infect. Dis.**, London, v. 49, n. 7, p. 528-531, 2017

APÊNDICE A – Aspectos clínico-epidemiológicos dos períodos P1 e P2

Estão discriminados os períodos do estudo P1 (2002 a 2006) e P2 (2014 a 2018), assim como as variáveis do estudo incluindo os aspectos clínico-epidemiológicos e o seguimento dos cateteres envolvendo as evoluções do uso de cateteres e as complicações.

Tabela 17 - Aspectos clínico-epidemiológicos dos períodos P1 e P2

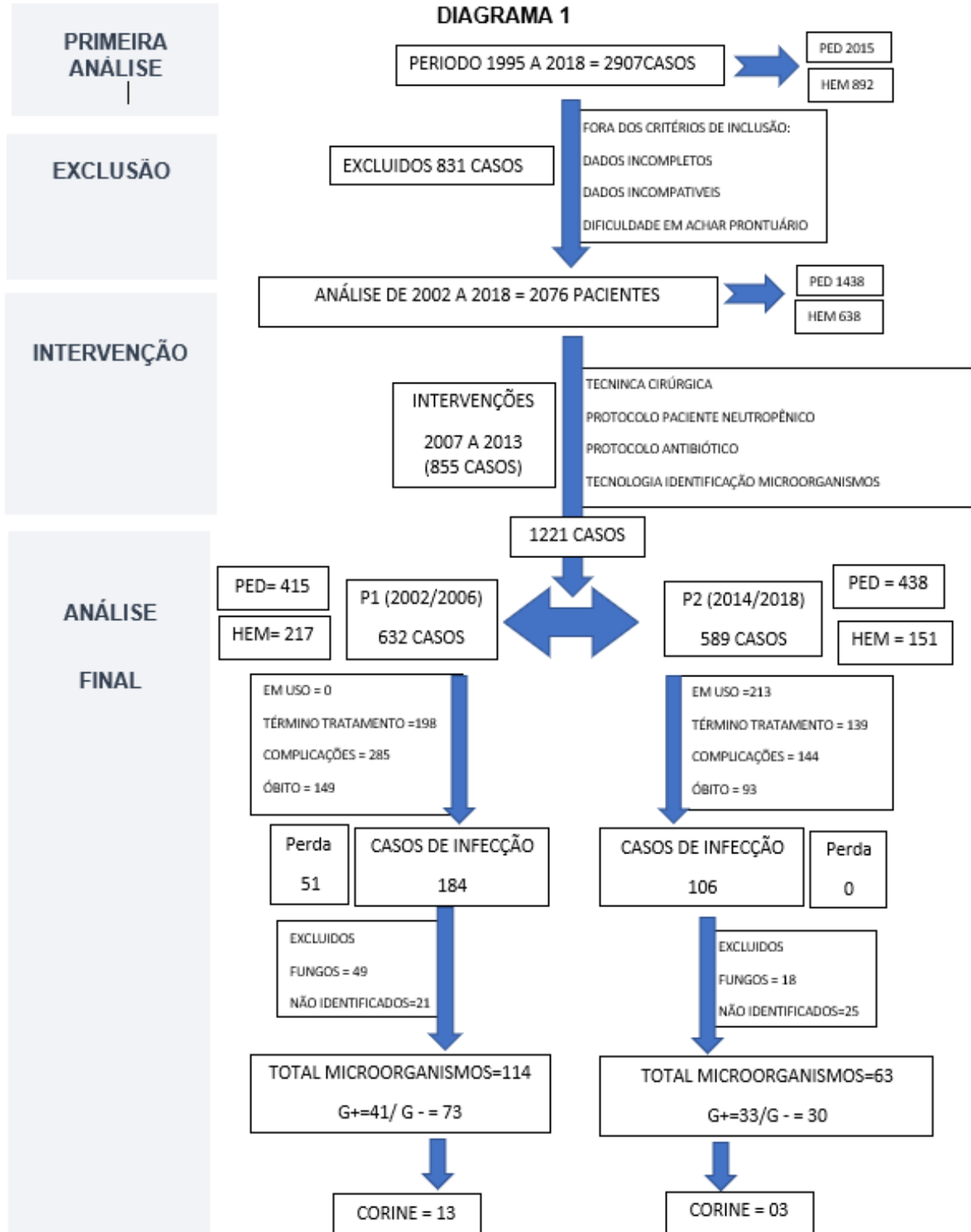
n(1221)		PERÍODOS																				
		P1										P2										
Critérios	ano	2002		2003		2004		2005		2006		2014		2015		2016		2017		2018		
		P	H	P	H	P	H	P	H	P	H	P	H	P	H	P	H	P	H	P	H	
aspectos clínico-epidemiológico	Clinica	91	50	84	41	113	36	54	51	73	39	99	47	62	24	99	30	97	25	81	25	
	sexo	Masculino	48	37	48	27	48	19	34	26	35	19	53	29	33	14	57	21	47	17	62	16
		Feminino	43	13	36	14	65	17	20	25	38	20	46	18	29	10	42	9	50	8	19	9
	acesso	Braço	89	49	75	36	109	36	51	46	65	34	82	43	52	20	37	11	10	4	3	
		Subclavia	1	1	5	3	1		2	3	8	4	14	4	9	4	62	17	78	20	75	25
		Jugular	1		4	2	2		1	1		1	3		1			2	9	1	3	
		Femoral					1			1												
	tipo	Semi-implantável	53	45	41	36	72	34	23	47	34	33	18	45	16	21	17	23	5	16	6	16
		Total-implantável	38	5	43	5	41	2	31	4	39	6	81	2	46	3	82	7	92	9	75	9
	evolução	Uso													26	7	30	5	50	12	67	16
Fim do tratamento		29	27	20	17	45	12	12	23	4	9	45	16	8	5	29	14	16	5	1		
Óbito		20	6	20	5	26	5	17	2	37	11	23	3	16	4	25	2	16		4		
complicação	Infecção	39	13	37	17	38	13	19	19	22	18	25	21	10	3	13	7	9	4	6	8	
	Fratura	2						2		4		2		3				1				
	Má Posição		1	5		2	3	2	2	5	1	1						1				
	Trombose				1	1			1			1		1								
	Abandono			1		1									1	1						
	Obstrução	1		1			3	2	2	1		3	1	1				3	2	2		
	Perfuração																		1	1		
	Outros		3		1				2			2	3	1		1	2		1	1	1	
	Sem Indicação																					
	Total	141		125		149		105		112		146		86		129		122		106		

Legenda: Primeiro período do estudo (P1); Segundo período do estudo (P2).

Fonte: O autor, 2020.

APÊNDICE B - Estudo das infecções em cateteres venosos de longa permanência na primeira fase do estudo

Diagrama 1 - Estudo das infecções em CVC na primeira fase do estudo

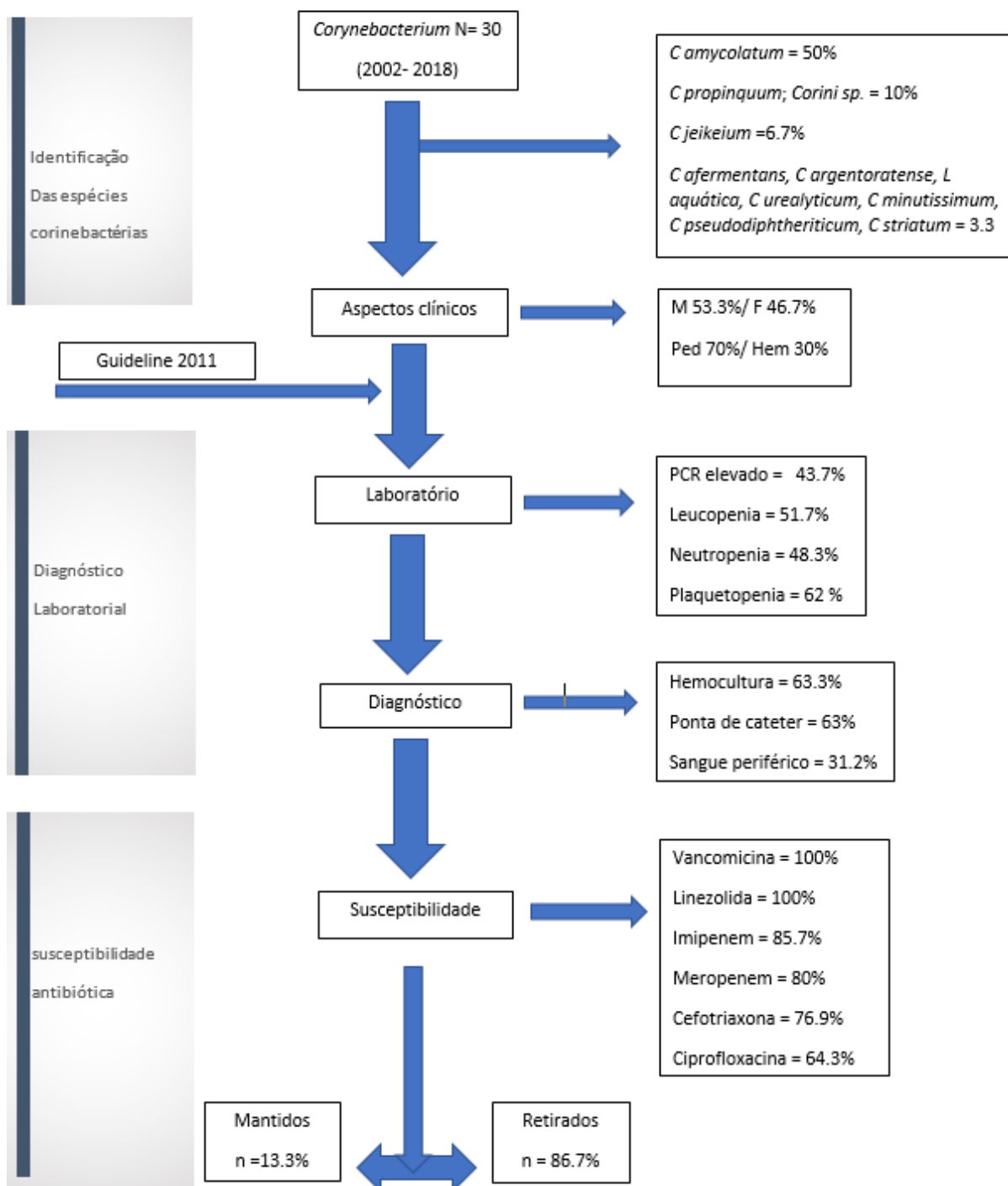


Legenda: Cateteres venosos centrais (CVC); Pediatria (PED); hematologia (HEM).
Fonte: O autor, 2020.

APÊNDICE C - Perfil das infecções em corinebactérias da segunda fase do estudo

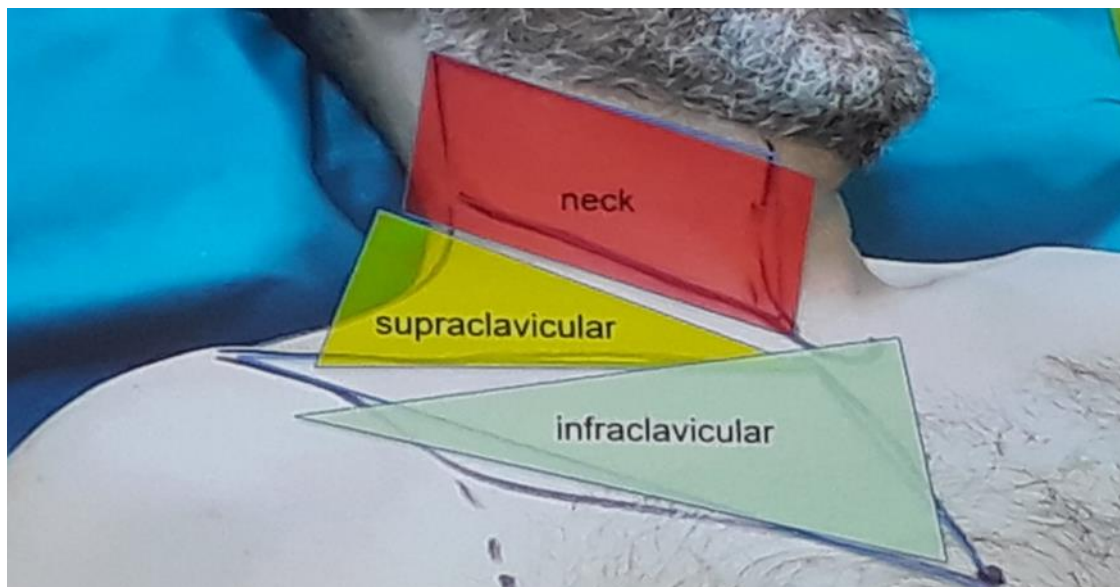
Diagrama 2 – Perfil das infecções em corinebactérias da segunda fase do estudo

Figura 1: Demonstrativo clínico-epidemiológico dos casos de infecção por corinebactéria (n=30)



APÊNDICE D – Acesso venoso profundo das veias da base (V jugular e subclávia)

Figura 2 - Acesso venoso profundo das veias da base (V jugular e subclávia)



Nota: Representadas na figura, as zonas de classificação de risco e probabilidade de infecção nos procedimentos cirúrgicos de acesso venosos de veias da base (veias jugular e/ou subclávia).

Fonte: O autor, 2020.

APÊNDICE E – Acesso venoso periférico no membro superior

Figura 3 - Acesso venoso periférico no membro superior

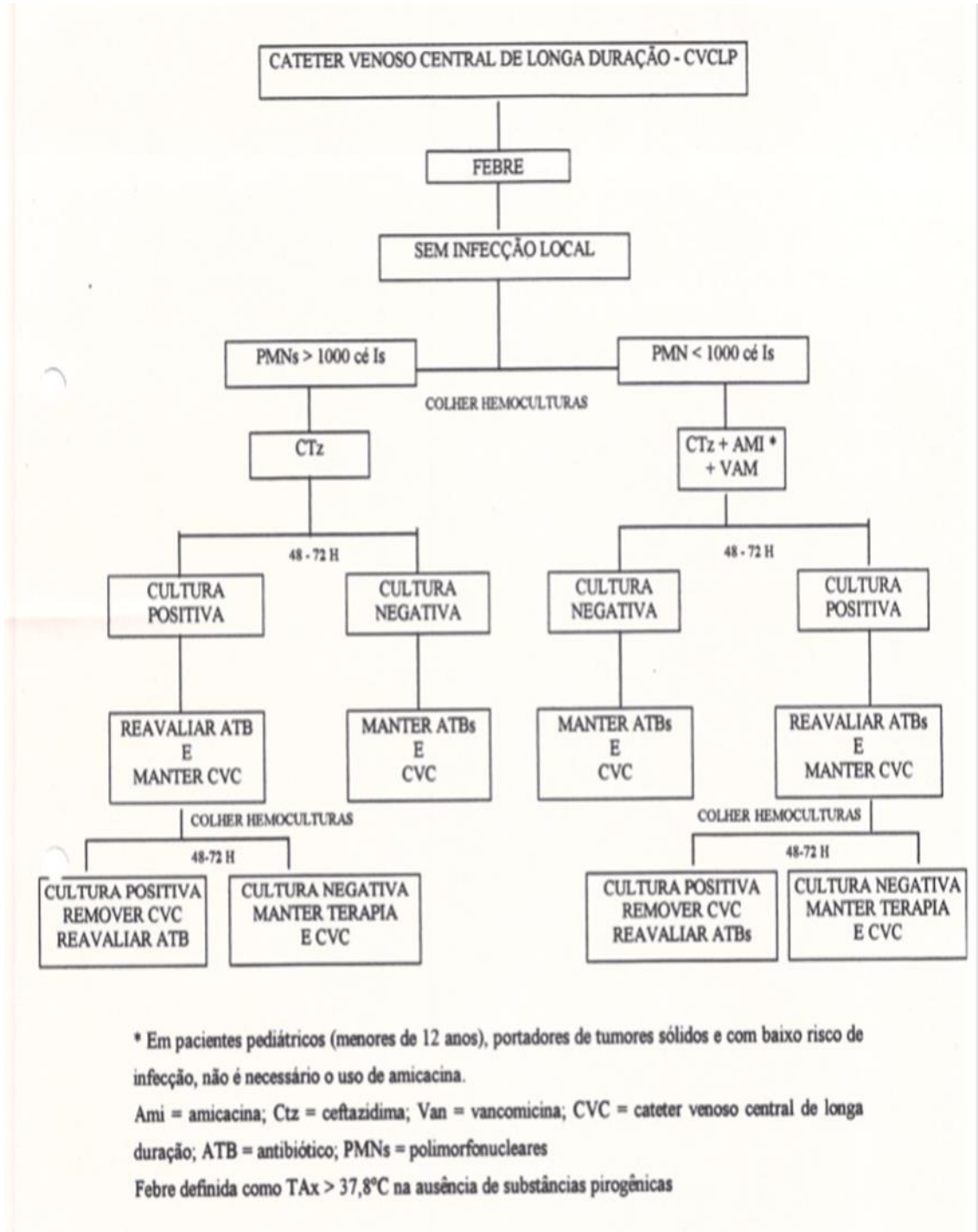


Nota: Representa as zonas de risco com probabilidade de quadro de infecção nos procedimentos de acessos venosos periféricos em membro superior (veias umeral ou axilar).

Fonte: O autor, 2020.

APÊNDICE F - Condutas diagnósticas e terapêuticas de infecção e CVC do P1

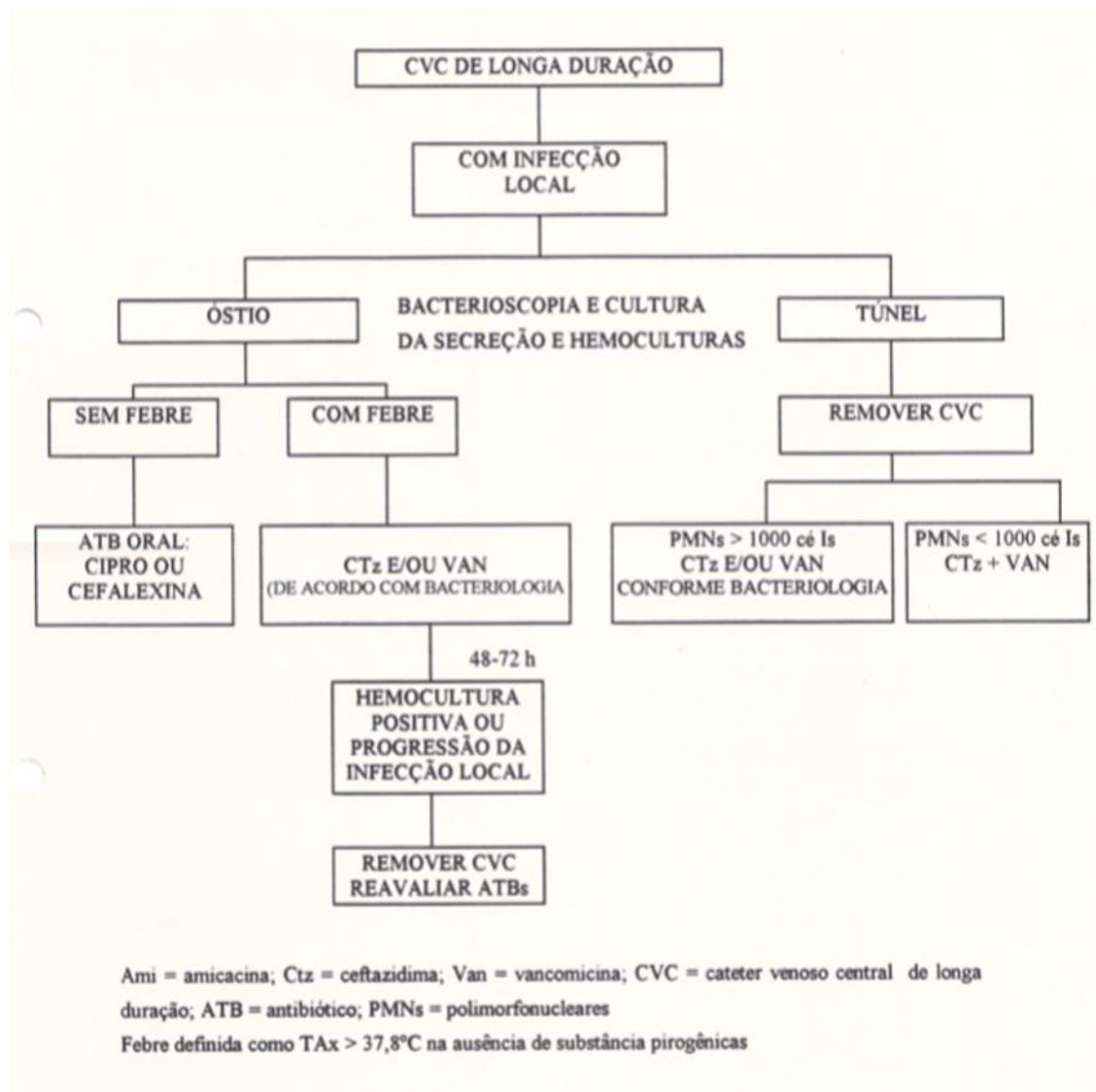
Figura 4 - Fluxograma das condutas diagnósticas e terapêuticas em pacientes com câncer portadores de cateter venoso central de longa duração



Legenda: Primeiro período do estudo (P1).

Fonte: O autor, 2020.

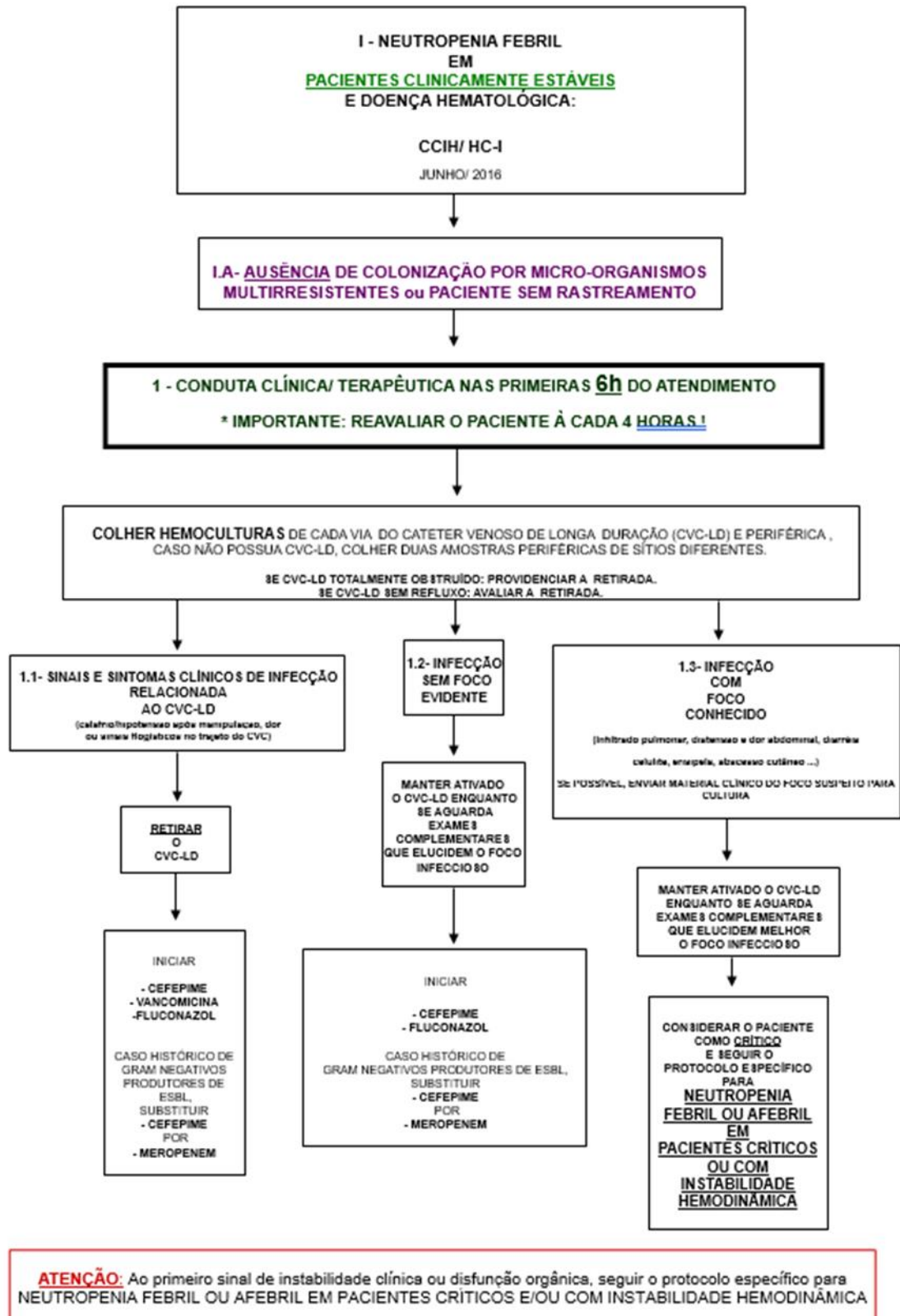
Figura 5 - Conduitas diagnósticas e terapêuticas em pacientes com câncer portadores de cateteres venosos centrais de longa duração

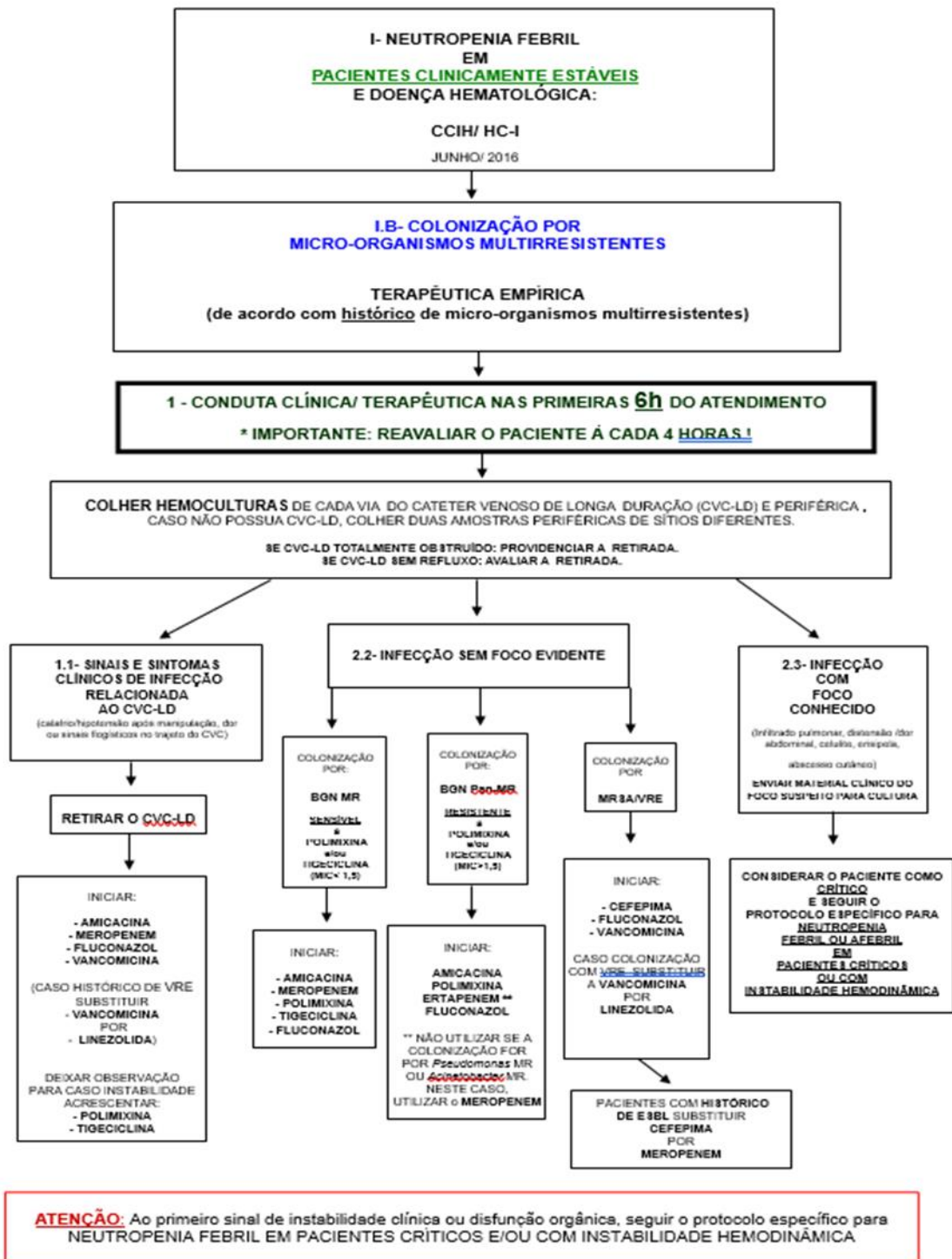


Fonte: O autor, 2020.

APÊNDICE G - Fluxo de cuidado em casos de neutropenia febril aplicado no P2

Figura 6 - Fluxograma do cuidado em casos de neutropenia febril aplicado no P2





ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética do INCA



A(o): Dr. Ricardo Vianna de Carvalho
Pesquisador(a) Principal

Rio de Janeiro, 18 de janeiro de 2012.

Registro CEP nº 139/11 (Este nº. deve ser citado nas correspondências referentes a este estudo)
CAAE – 0121.0.007.000-11

Título do Estudo – Avaliação retrospectiva dos casos de infecção nos pacientes oncológicos infantis portadores de Cateter Venoso Profundo: experiência do Instituto Nacional de Câncer

Prezado(a) Pesquisador(a),

Informo a composição do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer que analisou e aprovou o estudo acima especificado.

Adriana Scheliga
Ana Lúcia Amaral Eisenberg
Ana Valéria Paranhos Miceli
Aníbal Guimarães
Carlos Henrique D Silva
Célia Helena Fernandes Costa
Cláudio Gustavo Stefanoff
Danielle Nogueira Ramos
Héilton Spindola Antunes
Marcelle Coelho de Rosário
Márcia de Cássia Cassimiro
Maria da Glória dos Santos Nunes
Michele Quarti
Murilo Vilaça
Paulina Henrique Moutinho
Rocio Hassan
Rosane Vianna Jorge
Urquilei dos Santos Pinheiro
Wilza Barbosa Felipe

Médica Oncologista Clínica – HC I
Médica Patologista – DIPAT
Psicóloga - HC I
Doutor em Saúde Pública
Médico HC IV – Coordenador Substituto
Enfermeira o Serviço de Oncologia – HC I
Coordenador do Laboratório do BNT - CGTC
Doutora em Epidemiologia e Bioestatística - CONPREV
Dentista do Serviço de Pesquisa Clínica - CGTC
Advogada Extra INCA
Mestre em Saúde Coletiva Extra INCA
Enfermeira da Divisão de Enfermagem – HC I
Enfermeira - Extra INCA
Mestre em Educação - Extra INCA
Representante de Usuários – CES/RJ
Bióloga – CEMO
Doutora em Química Biológica da Divisão de Farmacologia - CGTC
Representante de Usuários – CES/RJ
Enfermeira da Comissão de Infecção Hospitalar - HC III

Atenciosamente,

Dr. Carlos Henrique D. Silva
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa
CEP-INCA

ANEXO B - Boletim Informativo 1995**COMISSÃO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR
HOSPITAL DO CÂNCER - INCa/MS**

Eduardo Velasco
Carlos Alberto de S. Martins
Vânia Maria da S. e C. Gonçalves
Leda Maria de Castro Dias
Luiz Cláudio Santos Thuler

Boletim Informativo: fevereiro 1995

Cateteres Venosos Profundos de Longa Permanência**Introdução**

O uso de Cateteres Venosos de Longa Permanência (CVCs) tem contribuído imensamente na abordagem de pacientes com câncer, como por exemplo em doentes que necessitam de nutrição parenteral total de longa duração e quimioterapia. Contudo, desde a introdução dos CVCs as complicações infecciosas e não infecciosas decorrentes do procedimento de inserção e do seu manuseio tem se tornado um importante problema, necessitando de uma dinâmica multidisciplinar de controle e prevenção de infecção. Embora a literatura sobre as complicações infecciosas relacionadas ao CVC tenha aumentado nos últimos anos, pouco tem sido publicado sobre o manuseio ideal dos cateteres em ambiente hospitalar ou ambulatorial, persistindo ainda controvérsias e falta de consenso no assunto.

ANEXO C – Condutas de P2 nas infecções de CVC-LP



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER
HOSPITAL DO CÂNCER I
COMISSÃO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR

SETEMBRO/2015

CONDUTA NAS INFECÇÕES ASSOCIADAS AOS CATETERES DE LONGA PERMANÊNCIA.

INTRODUÇÃO

O uso de cateteres de longa permanência é extremamente comum nos pacientes com neoplasia, como naqueles assistidos no INCA. A adoção de rotinas para prevenção e tratamento das infecções relacionadas a esses dispositivos é fundamental para a assistência adequada a estes indivíduos.

DEFINIÇÕES

Cateteres venosos centrais de longa permanência (CVCLP): cateteres semi-implantados, cateteres totalmente implantados e cateteres centrais de inserção periférica (PICC).

Infecção CLINICAMENTE COMPROVADA relacionada aos CVCLP: presença de sinais de infecção no trajeto subcutâneo e/ou no sítio de inserção do cateter.

Infecção PROVÁVEL de corrente sanguínea associada aos CVCLP: presença de sinais clínicos e laboratoriais de infecção sem foco definido (pneumonia, infecção urinária, meningite, infecções gastrointestinais, infecção de partes moles, etc...) e com hemoculturas ainda não colhidas ou negativas.

Infecção da corrente sanguínea COMPROVADA MICROBIOLOGICAMENTE associada aos CVCLP: presença de sinais clínicos e laboratoriais de infecção sem foco definido (pneumonia, infecção urinária, meningite, infecções gastrointestinais, infecção de partes moles, etc...), e com hemocultura positiva, excluindo contaminação de amostras de sangue durante a coleta.

- ✓ A diferença de tempo até a positividade (≥ 2 horas) entre as amostras de sangue coletadas através do cateter de longa permanência e as amostras periféricas, respectivamente, torna mais provável o diagnóstico de infecção de corrente sanguínea associada ao uso destes dispositivos

Instabilidade clínica: presença de critérios clínicos e laboratoriais de gravidade (hipotensão, hipoperfusão, acidose metabólica e/ou sinais e sintomas de falência orgânica).

ROTINA DE TRATAMENTO

O tratamento destas infecções pode ser dividido em dois momentos:

1º - Nas primeiras 6 horas de suspeita de infecção associada ao CVCLP: neste período, devem ser coletadas amostras de sangue para hemocultura (uma amostra de cada via do cateter e preferencialmente duas amostras periféricas) e iniciada a terapia antimicrobiana empírica. Em pacientes com INSTABILIDADE CLÍNICA está recomendada a RETIRADA do cateter de longa permanência (vide fluxograma 1). Geralmente em 24 horas já se tem resultados preliminares das hemoculturas colhidas.

2º - Após os resultados das hemoculturas: ajustar terapêutica antimicrobiana e avaliar a retirada do CVCLP conforme microrganismo isolado (vide fluxogramas 2 e 3). Nos casos com indicação de antibioticoterapia sistêmica e antibiótico-lock ver Normas e Rotinas da CCIH (Intranet).

ATENÇÃO: INDEPENDENTEMENTE DO MOMENTO DO TRATAMENTO OU DO MICRORGANISMO ISOLADO NA HEMOCULTURA, CASO O PACIENTE APRESENTE INSTABILIDADE CLÍNICA O CATETER DEVERÁ SER REMOVIDO.

ANEXO D - Medidas preventivas do P2 de controle das infecções CVC-LP



MINISTÉRIO DA SAÚDE

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER – HC I

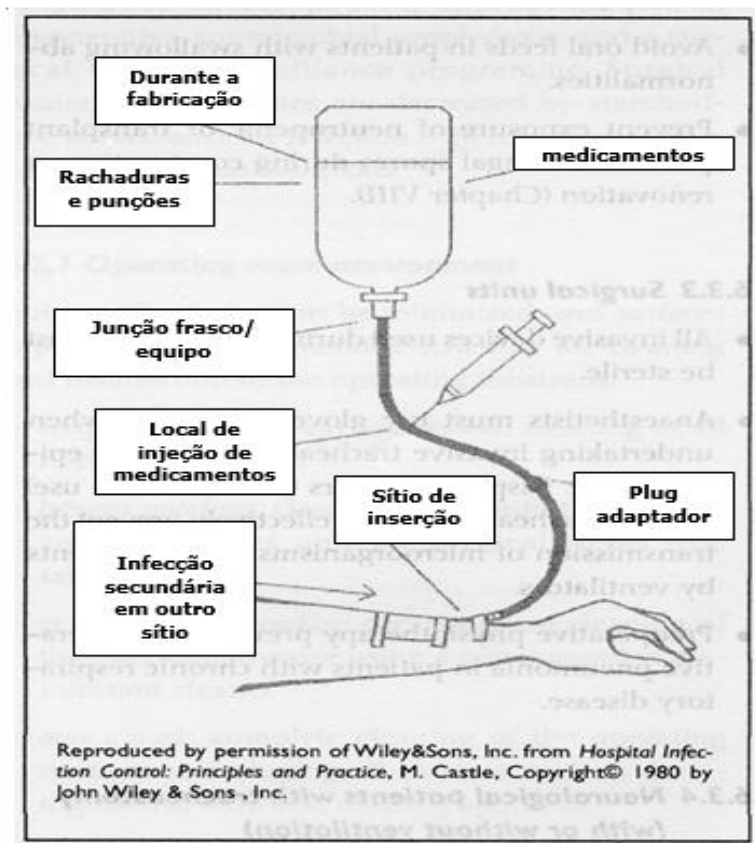
COMISSÃO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR

Novembro/ 2017

MEDIDAS PREVENTIVAS DAS INFECÇÕES ASSOCIADAS AOS ACESSOS VASCULARES

As infecções da corrente sanguínea (ICS) constituem um agravo a saúde do paciente devido à alta morbidade e mortalidade a elas associadas. No HC-I, as infecções da corrente sanguínea representam 22% das infecções hospitalares observadas pelo estudo de prevalência momentânea. Portanto todo esforço deve ser feito para diminuir sua incidência.

VIAS DE ACESSO DOS MICROORGANISMOS NO SISTEMA INTRAVASCULAR



Recomendações gerais

- ✓ Higienização das mãos antes e após o manuseio de todo tipo de acesso vascular.
 - ✓ Selecionar o cateter baseado na intenção proposta, previsão do tempo de permanência, conhecimento das complicações e experiência de uso na instituição.
 - ✓ **Inspecionar diariamente** o local de inserção dos cateteres, a fim de perceber a ocorrência de dor, calor, rubor ou secreção visível. Descrever na folha de evolução do paciente o aspecto do sítio de inserção do cateter.
1. Manter curativos secos e limpos.
- ✓ Evitar puncionar os vasos femorais pela facilidade de contaminação.
 - ✓ Proceder a troca dos acessos vasculares, periféricos e centrais, respeitando as técnicas assépticas.
 - ✓ Usar cateter de dupla luz quando for previsto infusão de nutrição parenteral, hemoderivados e outros fluidos. Designar uma via exclusiva para o uso da nutrição parenteral.
 - ✓ Não usar éter e/ou pomadas com ou sem antibiótico no sítio de inserção dos cateteres.
 - ✓ Fazer a anti-sepsia com álcool a 70% de todos os dispositivos de injeções e conexões antes de administrar qualquer medicação endovenosa. Durante o manuseio, segurar as conexões protegidas com gaze embebida em álcool a 70%.
 - ✓ Preparar os fluidos parenterais assepticamente e imediatamente antes do uso.
 - ✓ Retirar cuidadosamente os resíduos de sangue ao redor do óstio do catete, no momento do curativo.
 - ✓ Manter todos os circuitos de infusão parenteral livres de resíduos e de sangue.
 - ✓ Checar a data de validade e examinar todos os fluidos parenterais quanto a rachaduras, vazamentos, turvações e partículas.
 - ✓ Marcar com data e hora todo medicamento parenteral de múltiplas doses, mantendo-o no refrigerador de acordo com a orientação do setor de Farmácia, ou no máximo por 30 dias. Fazer a anti-sepsia da tampa do frasco com álcool a 70% antes de introduzir a agulha. Usar técnica asséptica e material estéril. Descartar os frascos se houver contaminação do medicamento por quebra da técnica asséptica.
 - ✓ Desprezar toda solução parenteral após 24h de infusão.
 - ✓ Os equipos usados para infusão de sangue, hemoderivados ou emulsões lipídicas devem ser trocados a cada etapa.
 - ✓ Os equipos utilizados para infusão do anestésico Propofol devem ser trocados a cada etapa (no máximo a cada 12 h).
 - ✓ Trocar os acessos venosos que foram inseridos em situações de emergência tão logo seja possível, e no máximo até 48 h.

Recomendações para os acessos vasculares profundos de curta ou longa permanência

- ✓ Inserir os cateteres venosos centrais com técnica asséptica. Incluir o uso de campo estéril longo, luva estéril, capote estéril, máscara e gorro. Utilizar óculos ou proteção facial.
- ✓ Retirar os anéis e adornos das mãos. Lavá-las com sabão degermante, por no mínimo 30 segundos antes de calçar as luvas estéreis.
- ✓ Proceder a limpeza e anti-sepsia prévia da pele no local de inserção dos cateteres centrais. Limpar com clorohexidina degermante a 2% e retirar o excesso com gaze seca. Em seguida, aplicar solução de clorohexidina alcoólica. Aguardar por ± 30 segundos até a secagem total do anti-séptico antes de inserir o cateter. Na ausência da clorohexidina, o preparo da pele pode ser realizado com iodóforos. Quando a opção for para os iodóforos, deixar secar por ± 2 minutos antes de inserir o cateter.
- ✓ Utilizar a solução alcoólica de clorohexidina para a anti-sepsia do sítio de inserção durante a troca do curativo. Na ausência da clorohexidina usar o povidine alcoólico.
- ✓ Fixar os cateteres venosos centrais com gaze e esparadrapo, nas primeiras 24 horas após a punção, ocupando a menor área possível ao redor do óstio. Enquanto houver sangramento ou exsudação, manter o curativo com gaze estéril e esparadrapo. Fixar os equipos, assegurando-se que não haja mobilização e tração do cateter no óstio.
- ✓ Trocar os curativos dos acessos venosos centrais, no máximo a cada 7 dias, quando feitos com filme semi-permeável transparente, e quando feitos com gaze e esparadrapo, no máximo a cada 48h e sempre que estiverem úmidos, sujos ou soltos.
- ✓ Não há recomendação de troca periódica dos cateteres venosos centrais. Estes devem ser retirados quando não houver mais indicação de uso, ou quando houver sinais aparentes de infecção, obstrução ou febre sem outra origem evidente.

Recomendações para a troca dos acessos vasculares profundos com fio guia

A troca do CVC poderá ser realizada com fio-guia, em caso de extrema necessidade, nas seguintes situações:

- ✓ Ausência de sinais locais de infecção.
- ✓ Causa da febre provavelmente não relacionada ao CVC.
- ✓ Realizar a troca com técnica asséptica e material estéril.



MINISTÉRIO DA SAÚDE

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER – HC I

COMISSÃO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR

1. RECOMENDAÇÕES PARA COLETA DE HEMOCULTURAS

1. Lavar e secar as mãos;
2. As hemoculturas devem ser colhidas tão logo seja detectado o estado febril do paciente (Temperatura axilar $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$);
3. Os frascos devem estar armazenados entre $20\text{-}25^{\circ}\text{C}$ em local seco e protegido da luz;
4. Preparar o material necessário. Os frascos devem ser inspecionados quanto a presença de vazamentos, turbidez, contaminação ou alteração da cor do meio líquido (escurecimento) antes de serem usados. Nestas situações não poderão ser utilizados, devendo ser encaminhados ao laboratório para notificação e troca; lavar e secar as mãos;
5. Identificar com etiqueta na parte mais estreita do frasco (nome, registro, enfermaria, via de acesso, data e hora da coleta). Não colocar a etiqueta de identificação sobre o código de barras;
6. Remover o selo plástico do frasco e realizar desinfecção da tampa com álcool a 70%. Não usar produtos a base de iodo, pois este danifica a borracha. Manter o algodão sobre a tampa do frasco até o momento da punção;
7. Coletar sempre amostras de sangue para cultivo de microrganismos aeróbios e quando necessário, também para anaeróbios em frascos específicos:
 1. Adultos: 8-10 ml de sangue por frasco (total de 16-20 ml quando incluir anaeróbios);
 2. Crianças: 2 a 3 ml de sangue por frasco pediátrico (no momento, não existe frasco de anaeróbios para crianças pelo sistema Bactec);

Obs 1: Em situações clínicas que impeçam a obtenção da quantidade ideal de sangue para a hemocultura, a quantidade mínima necessária para a realização do exame é de 3 ml para adultos e 1 ml para crianças.

Obs 2: Na impossibilidade de coletar quantidade suficiente para os 2 frascos (aeróbios e anaeróbios), coletar somente para microrganismos aeróbios;

Na presença de cateter venoso central, colher obrigatoriamente uma amostra através da via mais utilizada e uma outra periférica. Desprezar os primeiros 2ml do sangue coletado (para evitar a coleta de sangue diluído em outras soluções). Conectar nova seringa e colher a quantidade de sangue necessária para a realização do exame conforme a situação.

3. Na impossibilidade de coleta de sangue periférico, colher duas amostras através do cateter, com intervalo mínimo de trinta minutos. Quando não houver um acesso vascular central, coletar 02 amostras de sítios periféricos diferentes;
4. Não é necessário trocar a agulha da punção venosa por outra estéril para a inoculação no vidro de cultura, devido ao risco de acidente com pérfuro-cortante no momento da troca de agulhas;
5. Encaminhar o sangue rapidamente ao laboratório, conservando os frascos em temperatura ambiente.

OBSERVAÇÕES QUANTO AS AMOSTRAS OBTIDAS POR VIA PERIFÉRICA

✓ Deve-se realizar a anti-sepsia da pele do local da punção com a aplicação de clorhexidina alcoólica a 0,5%. Caso seja necessário palpar novamente o local, realizar nova anti-sepsia.

O profissional deve usar luvas de procedimento

✓ Não trocar a agulha da punção venosa por outra estéril para a inoculação no vidro de cultura, devido ao risco de acidente com pérfuro-cortante;

OBSERVAÇÕES QUANTO AS AMOSTRAS OBTIDAS ATRAVÉS DE CATETER VENOSO CENTRAL

Em um paciente portador de CVC sempre serão coletadas duas amostras sanguíneas para realização de hemoculturas: uma das amostras deverá ser coletada através do cateter e a outra através de veia periférica.

Pacientes com **CATETER ATIVADO** (COM INFUSÃO CONTÍNUA), ou que estejam em uso de “ANTIBIÓTICO-LOCK”: deve-se desprezar os primeiros 2 ml de sangue aspirados através do cateter e, logo após, aspirar a amostra de sangue para a hemocultura.

Pacientes com **CATETER HEPARINIZADO**: deve-se utilizar a primeira amostra aspirada através do cateter para a hemocultura – Não desprezar os primeiros 2 ml de sangue aspirados através do cateter.

É importante que os volumes coletados através do cateter e da veia periférica sejam exatamente iguais.

HEMOCULTURAS PARA ACOMPANHAMENTO DO EPISÓDIO FEBRIL

Se o paciente permanecer febril, porém com quadro clínico estável, sem sinais de gravidade após o início da antibioticoterapia:

1. Verificar os resultados das hemoculturas já colhidas.
2. Ajustar o esquema antimicrobiano conforme os resultados e segundo reavaliação clínica detalhada (nova procura de focos infecciosos).
3. Em geral não é necessário coletar novas hemoculturas antes de completar 72 horas de antibioticoterapia (tempo para defervescência).

Se o paciente apresentar sinais de deterioração clínica (mudança no padrão da febre ou sinais de sepse):

4. Verificar os resultados das hemoculturas já colhidas.
5. Ajustar o esquema antimicrobiano conforme os resultados e segundo reavaliação clínica detalhada (nova procura de focos infecciosos).
6. Coletar novas hemoculturas (2 amostras, em frasco aeróbio; pelo cateter e periférica).
7. Considerar a retirada do cateter

Se o paciente apresentar nova hemocultura positiva:

8. Colher outra hemocultura, principalmente através do cateter venoso central, após 48-72 horas da mudança da terapia antimicrobiana para verificar a negatificação do exame.
9. Retirar o cateter caso a hemocultura persista positiva.

RECOMENDAÇÕES AO SE RETIRAR O CATETER

1. Realizar a limpeza do local de inserção do cateter com soro fisiológico, secar, e a seguir fazer a anti-sepsia com álcool a 70%;
1. Retirar o cateter e enviar 5 cm da ponta distal para o laboratório em frasco estéril e seco. Utilizar dispositivo estéril (lâmina ou tesoura) para cortar o cateter;
2. Não enviar a ponta do cateter venoso central para cultura e contagem de colônias quando existir exsudação ou secreção purulenta no óstio de inserção na pele. Neste caso, enviar a secreção para cultura e coletar as hemoculturas por via central e periférica.
3. Ao ser indicada a retirada do cateter venoso central (CVC) devido à febre, hemoculturas positivas ou qualquer outra indicação clínica infecciosa, colher pelo menos uma hemocultura através do CVC e enviar a ponta do cateter para cultura e contagem de colônias.

4. Não é necessário enviar hemocultura ou a ponta do CVC para cultura na ausência de febre ou processo infeccioso ativo.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O SISTEMA BACTEC DE HEMOCULTURA

O sistema detecta precocemente o crescimento de microrganismos no meio de cultura, monitorando o CO₂ produzido pelas bactérias no frasco. A cada 10 minutos, os frascos são lidos por um detector ótico capaz de medir a fluorescência emitida pela amostra. Uma leitura positiva indica que provavelmente existem microrganismos viáveis no material, produzindo CO₂. Uma vez identificada como “amostra positiva”, o laboratório procede as técnicas rotineiras de identificação de microrganismos.

LIMITAÇÕES DO MÉTODO:

1. Contaminação durante a coleta e/ou na inoculação no frasco;
2. Resultados falso-negativos podem ocorrer se o microrganismo em crescimento não produzir CO₂ suficiente para ser detectado pelo sistema, se o volume de sangue coletado for inferior ao recomendado, ou quando um crescimento significativo já tenha ocorrido antes do frasco ser colocado no sistema. A presença de antibióticos pode diminuir ou inibir o crescimento de germes
3. Resultados falso-positivos podem ocorrer quando o número de leucócitos na amostra de sangue for muito elevado.

FRASCOS DE BACTEC DISPONÍVEIS:

1. **Bactec Plus Aerobic/F** – adulto (tampa azul): visa o crescimento de microrganismos aeróbios;
2. **Bactec Plus Aerobic/F** – pediátrico (tampa rosa): visa o crescimento de microrganismos aeróbios;
1. **Bactec Plus Anaerobic/F** – (tampa laranja): visa o crescimento de microrganismos anaeróbios;
2. **Bactec Myco/F lytic** - (tampa vermelha): visa o crescimento de micobactérias e fungos.

ANEXO E - Protocolo atual de antibioticoterapia *lock* em CVC-LP

MINISTÉRIO DA SAÚDE

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER – HC I

COMISSÃO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR

PROTOCOLO PARA O USO DE “ANTIBIÓTICO-LOCK” NOS CATETERES VENOSOS CENTRAIS DE LONGA PERMANÊNCIA**MAIO / 2019****“Antibiótico-Lock”:**

Consiste no preenchimento dos lumens do cateter com antibiótico em alta concentração, permitindo que o antibiótico permaneça dentro do cateter por um tempo determinado, enquanto este não estiver em uso.

Indicação de “Antibiótico-Lock”: Tratamento de bacteremias relacionadas ao cateter venoso central, de origem intraluminal, quando o paciente apresenta-se clinicamente estável (ausência de hipotensão e/ou hipoperfusão) e sem sinais ou sintomas de infecção de óstio ou do trajeto do cateter. Para indicação conforme agente etiológico, consultar documento “**Conduta Nas Infecções Associadas Aos Cateteres De Longa Permanência**”.

Atenção: É obrigatório comunicar e discutir com a CCIH a indicação do tratamento utilizando o “Antibiótico-Lock”.

Concentração do Antibiótico lock:

Preparar uma solução que contenha 5mg/ml de Amicacina, Vancomicina ou **Daptomicina** com **heparina** (500-1000 U/ml) para preencher cada lúmen do cateter (solução intra-luminal).

Coleta de hemoculturas de controle:

- Realizar sempre uma coleta de hemocultura de cada uma das vias do cateter imediatamente antes do início do “antibiótico-lock” e a cada troca da solução intra-luminal de antibiótico.
- Manter cada via do cateter fechada e preenchida com a solução intra-luminal de antibiótico.

OBS: Identificar os frascos de hemocultura em relação às vias de coleta (via vermelha ou via branca).

Tempo de tratamento:

- A terapia é indicada por um tempo mínimo de 7 dias e máximo de 15 dias com troca do “Antibiótico-Lock” a cada 3-4 dias.

É considerado **SUCESSO** após 2-3 hemoculturas de controle negativas. Sendo assim, o tratamento pode ser finalizado.

É considerado **INSUCESSO** quando há persistência de hemoculturas de controle positivas ou o paciente apresente instabilidade hemodinâmica. Neste caso o tratamento é interrompido e indica-se a imediata retirada do CVC.

Procedimentos**1. Preparo da solução de “Antibiótico-lock” com Amicacina ou Vancomicina:**

- Diluir 500mg do antibiótico (**Amicacina** ou **Vancomicina**) em soro fisiológico, completando para 10 ml da solução.
- Aspirar 1 ml desta solução e adicionar soro fisiológico para completar 10 ml da nova solução.
- Adicionar 0,1 ml de heparina 5000 UI/ml para ter a solução final.

2. Preparo da solução de “Antibiótico-lock” com Daptomicina:

- Diluir 500mg do antibiótico (**Daptomicina**) em RINGER LACTATO, completando para 10 ml da solução.
- Aspirar 1 ml desta solução e adicionar RINGER LACTATO para completar 10 ml da nova solução.
- Adicionar 0,1 ml de heparina 5000 UI/ml para ter a solução final.

3. Técnica:

- Aspirar 4 ml da solução que preenche cada via dos cateteres de adultos ou 2-3 ml de cada via dos cateteres pediátricos e desprezar este volume.

- Coletar a quantidade de sangue necessária para a hemocultura antes do “antibiótico-lock” (8-10 ml para cada frasco de hemocultura de adulto ou 2-3 ml para cada frasco pediátrico).
- Realizar um *flush* com soro fisiológico (adultos: 10 ml, crianças: 5 ml) para que não fique sangue no trajeto do cateter.
- Administrar a solução final de antibiótico, preenchendo e tamponando a via do cateter, de acordo com o volume indicado a seguir:

Volumes indicados:	Crianças até 10 kg	Crianças de 10-30 kg	Crianças e Adultos > 30 kg
Cateteres semi- implantados (CVC- SI)	2 ml	3 ml	4 ml
Cateteres totalmente implantados (CVC- TI)	2 ml	3 ml	3 ml